SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

00-14852

Industria y Comercio

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-14852

54. **TÍTULO** Compuestos de 1,2,3,4,-Terahidro-4-hasta terapéuticas utiles en terapia

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** ^{6}A 61 K ^{31}/135

71. **SOLICITANTE** Pfizer inc

DOMICILIO 235 East 42 nd Street, New York, Estado de New York, Estados Unidos de America

74. **APODERADO** Carlos B. Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Marzo 1, 2000

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-14852

54. **TITULO** COMPUESTOS DE 1, 2, 3, 4-TETRAHIDRO-1-NAFTALENAMWA UTILES EN TERAPIA.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** ⁶ A61K 31/135

71. **SOLICITANTE** PFIZER INC.
235 East 42nd Street, New York,

DOMICILIO Estado de New York, Estados Unidos de America

74. **APODERADO** CARLOS R. OJARTE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** MARZO 1, 2000

~~00~~ 1 202099.

SS

(FORMA P 10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE I

00 14852

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014852 00000000 Folios: 615
Fecha (AMD): 2000-03-01 17:27:22
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: Estado de New york

Dirección: 235 East 42nd Street, New York,

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): DONALD STUART MIDDLETON, ALAN STOBIE

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: COMPUESTOS DE 1, 2, 3, 4-TETRAHIDRO-1-NAFTALENAMINA UTILES EN TERAPIA.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
GB	Marzo 1, 1999	9904691.4
GB	Septiembre 9, 1999	9921314.2

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/135

2

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **14.575**	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014852 00000000 Folios: 615
Fecha (AMD): 2000-03-01 17:27:22
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 437
FECHA : ENERO 4 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	871962	04/01/2000	53,815,$00.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		553,000.00
		TOTAL :	$	553,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fé de Bogotá, D.C., Colombia

4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014852 00000000 Folios: 615
Fecha (AMD): 2000-03-01 17:27:22
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 1,240
FECHA : ENERO 6 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PCC	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	5970666	06/01/2000	8,690,00$.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
		TOTAL : $	55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

5

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
C. Cartagena, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

OFICINA DE PATENTES

Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

El abajo firmante, siendo funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de 1994 de Regulación y Contratación exterior, para firmar y expedir certificados por cuenta del Interventor General, certificó que, adjunto al presente documento se encuentra una copia exacta de los documentos presentados originalmente con relación a la solicitud de Patente identificada aquí.

Si, de acuerdo con las Normas de Patentes de 1.982 (Re-registro de Compañías) una compañía nombrada en el presente certificado y en cualesquiera documentos que lo acompañan ha sido re-registrada al amparo de la Ley de Sociedades de 1.980 con el mismo nombre con el cual había sido registrada inmediatamente antes de su re-registro salvo la sustitución, o la inclusión, como última parte del nombre, de las palabras "sociedad de responsabilidad limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de la compañía en este certificado y en cualesquiera documentos que le acompañan deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual esté re-registrada.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad a responsabilidad limitada" pueden ser sustituidas por p.l.c., plc. P.L.C. o PLC.

El re-registro bajo la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal sino que somete simplemente la sociedad a ciertas normas adicionales de la Ley de sociedades.

Firmado: Ilegible

Fecha: 23 noviembre 1999

Agencia Ejecutiva del Ministerio de Comercio e Industria

PATRICIA RICH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

6

1 MARZ 1999

Su referencia
PCS10312JRH-PROV

9921314.2

OFICINA DE PATENTES
SOLICITUD DE CONCESION DE UNA PATENTE

IMPRESO 1/77 Ley de Patentes 1977

---

1 Título de la invención
1 Indicar el título de la Invención.

COMPUESTOS ÚTILES EN TERAPIA

Notas
Sírvanse escribir a máquina, o con tinta negra utilizando letras mayúsculas. Una tasa pre-establecida ha de ser pagada por una solicitud de concesión de patente. Para los detalles, sírvanse consultar la Oficina de Patentes (teléfono 071-4384700).

La norma 16 de la Regla de Patentes de 1.990 es la norma principal que regula la cumplimentación y el archivado de este impreso.

---

2 Detalles relacionados con el solicitante.
-- Primero o único solicitante.
2a Si está efectuando la presentación como sociedad sírvanse indicar:

Nombre de la sociedad

PFIZER LIMITED

País (y Estado de domiciliación de la sociedad, si es preciso)

REINO UNIDO

2 No indicar las modalidades de comercio como por ejemplo "conocido anteriormente como sociedad limitada ABC", puesto que no requieren.

2b si está presentada la solicitud a título individual o como uno de los socios indicar completamente:

Apellidos

PATRICIA ARCH MORENO
ING. S.V. L. MAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

Nombres

Advertencia
Despues de haber sido presentada una solicitud de Patente, el Interventor de la Oficina de Patentes estudiará si la publicación o la comunicación de la invención ha de ser prohibida o restringida de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1.997, y dará a conocer al solicitante si esta prohibición o esta restricción es necesaria. Se recuerda igualmente a los solicitantes que residen en el Reino Unido que las solicitudes no pueden ser presentadas fuera del país sin autorización escrita a no ser que una solicitud haya sido presentada en un plazo no inferior a 6 semanas, anteriormente, en el Reino Unido para una patente relacionada con la misma invención y si no se les ha dado ninguna instrucción prohibiendo la publicación o la comunicación o la revocación de esta instrucción.

2c En todos los casos, sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

Código postal **CT13 9NJ**
(si es preciso).

País **REINO UNIDO**

Número ADP
(si es preciso) **1271001**

-- Segundo solicitante (en su caso).

2d Si está presentando la solicitud por cuenta de una sociedad, indicar:

Nombre de la sociedad

País (y Estado de fundación de la sociedad, si es apropiado).

2e Si está efectuando la solicitud en calidad de individuo o como uno de los socios indicar completamente;

Apellidos
Nombres

PATRICIA [illegible] MORENO
ING[illegible] Y [illegible]VAN
C[illegible]agena, 11[illegible]
Teléf [illegible] A[illegible]RID

2f En todos los casos sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

Código postal del Reino Unido
(en su caso)

País

Número ADP
(si es conocido)

2d, 2e y 2f:
Si existen más solicitantes sírvanse suministrar los detalles en una hoja de papel separada.

---

3 Dirección para detalles de servicio.
3a ¿Han designado a un agente para ocuparse de su solicitud?

Yes X No → Ir a 3b
↓
Sírvanse indicar los
detalles siguientes.

Nombre del agente
MR. J.R. HAYLES

Dirección del agente.

PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

Código postal **CT13 9NJ**
Número de ADP del Agente **1271001**

3 Se suministrará una dirección de servicio en el Reino Unido.

Sírvanse marcar la casilla correcta.

PATENTIA R CH MORENO
ING ... Y L ...
c 3b ... RID
Teléf. 51...

Si no han designado a un agente sírvanse indicar un nombre y una dirección en el Reino Unido para que se les pueda enviar la correspondencia:

Apellido
Dirección
Código postal
Número ADP (si es conocido)

Número de teléfono de día (si está disponible)

3b Si han designado a un agente, toda la correspondencia relacionada con su solicitud será enviada a la dirección del agente en el Reino Unido.

---

4 Número de referencia
4 Número de referencia del agente o del solicitante (si es preciso)

PCS10312JRH-PROV

---

5 Reivindicación de una fecha de solicitud anterior

5 ¿Está usted reivindicando el hecho de que esta solicitud ha de ser tratada como habiendo sido presentada a la fecha de presentación de una solicitud anterior?

Si No X → Ir a 6

↓

Sirvanse indicar los
detalles a continuación.

Número de la solicitud o de la patente anterior.

Fecha de presentación (día - mes - año)

Y la Sección de la Ley de Patentes 1977 al amparo de la cual está efectuando la reivindicación:

15(4) Divisoria 8(3) 12(6) 37(4)

Sírvanse marcar la casilla correcta.

---

6 Declaración de prioridad
6 Si está declarando una prioridad respecto a una o a varias solicitudes

PATENTES MORENO
Telef

anteriores, sírvanse indicar:

País de presentación	Número de la solicitud de la prioridad (si es conocido)	Fecha de presentación (día, mes, año)

Si están declarando una prioridad respecto a una solicitud PCT indicar "PCT" como país, e indicar el país (por ejemplo GB) como parte del número de solicitud.

Sírvanse indicar la fecha totalmente de manera numérica, por ejemplo, 31/05/90 para 31 de Mayo de 1.990.

---

7 Declaración de Invención

7 ¿Es usted el solicitante o solicitantes? ¿el único inventor o el inventor conjunto?

Sírvanse marcar la casilla correcta.

Si No X → Una declaración de invención en impreso de Patentes 7/77 deberá ser presentada (Véase Regla 15).

La contestación debe ser "No", si:

- Un solicitante cualquiera no es un inventor
- Existe un inventor que no es un solicitante, o
- el solicitante es una sociedad.

---

8 Lista de comprobación

8a Sírvanse llenar el número de hojas por cada uno de los siguientes tipos de documento contenidos en esta solicitud.

Hoja de continuación para este impreso de patente 1/77 _____

Reivindicación(s)	**6**	Descripción	**83**
Resumen		Dibujo(s)	

8 Sírvanse proporcionar duplicados de reivindicación(s), resumen, descripción y dibujo(s).

8b ¿Cuál de los siguientes documentos acompaña también la solicitud?

PATRICIA K·CH MORENO
INGL·S Y L MAN
c . . . . . nº, 113
Teléf. 519 . . . . . ADRID

Documentos de prioridad (indicar cuantos) _____

Traducción(s) de documentos de prioridad (indicar cuantos). _____

Impreso de patentes 7/77 - Declaración de inventor y derecho de concesión (sírvanse indicar cuantos).

Impreso de patentes 9/77 - Examen previo/ investigación _____

Impreso de patentes 10/77 - Requisito de examen sustantivo _____

Sírvanse marcar la casilla o las casillas correctas.

---

9 Solicitud.

Yo/nosotros solicitamos la concesión de una patente basada en la presentación solicitud.

Firma James Hayles _____ Fecha **01/03/99**
(día, mes, año)

9 Usted o su agente solicitante (véase Norma 90 de las Reglas de Patentes 1.990) deberá firmar esta solicitud.

De preferencia se acompañará a los derechos un impreso debidamente rellenado.

Sírvanse devolver el formulario rellenado, los anexos y duplicados en su caso, juntamente con los derechos que proceden a:

The Comptroller	**o**	**X The comptroller**
The Patent Office		**The Patent Office**
Cardiff Road		**25 Southampton Buildings**
Newport		**London**
NP9 1RH		**WC2A 1AY**

PATRICIA KOCH MORENO
ING[illegible] Y L[illegible]AN
c[illegible] g na, 11
Teléf. 519[illegible] - [illegible]ADRID

COMPUESTOS ÚTILES EN TERAPIA

Esta invención se refiere a compuestos de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina útiles en el tratamiento o prevención de una diversidad de trastornos, incluyendo depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias y disfunción sexual, incluyendo eyaculación precoz, y a formulaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

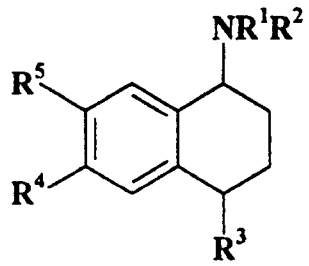
La Patente europea N° 30081 describe un grupo de compuestos de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina indicados como antidepresivos, que incluyen el clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (véase el Ejemplo 2). Este compuesto se conoce como sertralina y está disponible como LUSTRAL™ y ZOLOFT™. La Patente europea N° 30081 también describe el clorhidrato de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (véase el Ejemplo 21).

La Patente europea N° 415613 describe el uso de sertralina en el tratamiento de la eyaculación precoz. También proporciona una vaga indicación de que algunos de los otros compuestos descritos en la patente de la sertralina pueden ser eficaces en el tratamiento de la

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ITALIANO
c/ Cartagena, 11
Telef. 519 [illegible] MADRID

eyaculación precoz.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I,



I

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4 y R^5 representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A$, representando n 0, 1 ó 2, con la condición de que al menos uno de R^4 y R^5 sea distinto de H;

A representa:

$CONR^6R^7$ o $SO_2NR^6R^7$, en los que R^6 y R^7 representan independientemente H, cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6}, estando el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre OH, CO_2H, cicloalquilo C_{3-6}, NH_2, $CONH_2$, alcoxi C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6} y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 96 - MADRID

O);

además, R^6 y R^7, junto con el átomo de N al que están unidos, pueden representar un anillo de pirrolidina o piperidina (anillos que están opcionalmente sustituidos con OH o $CONH_2$) o un anillo de morfolina (que está opcionalmente sustituido con $CONH_2$);

CO_2R^8, en el que R^8 representa H o alquilo C_{1-6};

NR^9R^{10}, en el que R^9 y R^{10} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-6})SO_2-, (alquilo C_{1-6})CO-, H_2NSO_2- o H_2NCO-;

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6}, NH_2, OH, =O y $CONHCH_3$;

$S(O)_x$(alquilo C_{1-6}), en el que x representa 0, 1 ó 2;

OH;

CN;

NO_2; o

alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre SO_2NH_2 y $CONH_2$;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
c... g na. 113
Teléf. 519...9 - MADRID

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio) de cualquier grupo ácido que pueda estar presente, y sales de adición de ácidos (por ejemplo, sales clorhidrato o de amonio) de cualquier grupo básico que pueda estar presente.

"Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos alquilo que pueden representar o comprender R^{1-5} pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Los anillos heterocíclicos que puede representar o comprender A pueden estar saturados o insaturados. Un anillo heterocíclico específico que puede comprender R^6 o R^7 es furanilo. Los anillos heterocíclicos específicos que puede representar A incluyen oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo.

Los compuestos de fórmula I pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, existir en varias formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención. Los compuestos racémicos pueden separarse usando HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) preparativa y una columna con una fase quiral estacionaria, o pueden resolverse para producir enantiómeros individuales utilizando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Además, los compuestos intermedios quirales

PATRICIA KOCH MORENO
ING. AGRÓNOMO
c/ Caballero de Gracia, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

pueden resolverse y usarse para preparar compuestos quirales de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en una o más formas tautoméricas. En el alcance de la presente invención se incluyen todos los tautómeros y mezclas de los mismos. Por ejemplo, una reivindicación de 2-hidroxipiridinilo también incluiría su forma tautomérica, α-piridonilo.

La invención también incluye compuestos marcados con radioisótopos de fórmula I.

Los grupos preferidos de compuestos incluyen aquellos en los que:

(a) NR^1R^2 representa N(H)metilo;

(b) R^3 representa 3,4-diclorofenilo;

(c) R^4 representa H;

(d) R^5 representa $-(CH_2)_n-A$;

(e) R^{11} representa H;

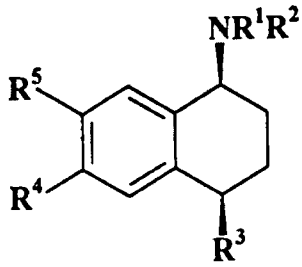
(f) A representa $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$ o NO_2;

(g) uno de R^6 y R^7 representa H y el otro representa H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH;

(h) n representa 0; y

(i) la estereoquímica es como se muestra en la fórmula Ia,

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L...AN
c ...g m, 11...
Teléf. 519...ADRID

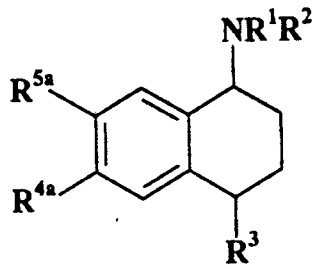


Ia

en la que R^{1-5} son como se han definido anteriormente.

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye:

(a) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CONR^6R^7$ y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente, y uno de R^{4a} y R^{5a} representa yodo y el otro representa H, con CO y una amina de fórmula III,

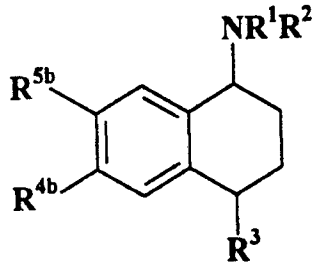
$$HNR^6R^7 \qquad III$$

en la que R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(b) cuando uno de R^4 y R^5 representa $SO_2NR^6R^7$ y el otro

PATENTES K CH MORENO
ING
c
Telé. 519 9 . A RID

representa H, la reacción de un compuesto de fórmula IV,

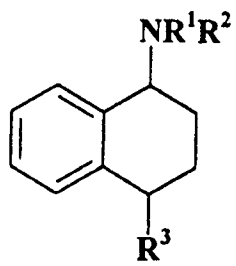


IV

en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente, y uno de R^{4b} y R^{5b} representa SO_2Cl y el otro representa H, con una amina de fórmula III, como se ha definido anteriormente;

(c) cuando uno de R^4 y R^5 representa CO_2(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con CO y un alcanol C_{1-6} en presencia de un catalizador de Pd(0);

(d) cuando uno de R^4 y R^5 representa NO_2 y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula V,



V

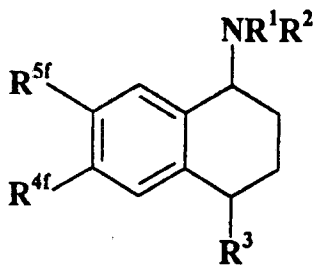
en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente; con un nitrato de metal alcalino y un ácido sulfónico;

(e) cuando uno de R^4 y R^5 representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de

PATRICIA K CH MORENO
ING . Y L AN
c
Telé. 51 A RID

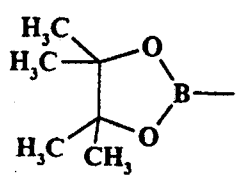
N y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente; con un compuesto heterocíclico que contiene un grupo NH en el anillo, en presencia de un catalizador de cobre;

(f) cuando uno de R^4 y R^5 representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de C y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula VI,



VI

en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente y uno de R^{4f} y R^{5f} representa un grupo de fórmula



y el otro representa H, con un compuesto heterocíclico que contiene un grupo C-Br o C-I en el anillo, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(g) cuando uno de R^4 y R^5 representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de C y el otro representa H, la reacción de un compuesto de

PATRICIA KOCH MORENO
ING. ... Y ...MAN
c/ ... nº. 115
Telef. 519 ... MADRID

fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto heterocíclico que está opcionalmente sustituido con yodo en el átomo de C mediante el cual el anillo heterocíclico se unirá al resto de la molécula, en presencia de butil litio y un catalizador de Pd(0);

(h) cuando uno de R^4 y R^5 representa $S(O)_x$(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula VII,

NaS(alquilo C_{1-6}) **VII**

en presencia de un catalizador de cobre o paladio, seguido de oxidación, si se desea, para dar compuestos en los que x es 1 ó 2;

(i) cuando uno de R^4 y R^5 representa CN y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(j) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ o $CH_2CH_2SO_2$(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula IX,

CH_2=CHA^k **IX**

en la que A^k representa $SO_2NR^6R^7$ o SO_2(alquilo C_{1-6}) según sea apropiado, en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante; o

PATRICIA K'CH MORENO
ING ... Y ... AN
C ... ADRID
Telef. 519 ...

(k) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CH_2CH_2CO_2$(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula X,

CH_2=CHCO_2(alquilo C_{1-6}) X

en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante; y cuando se desee o sea necesario, la conversión del compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable o viceversa.

En el procedimiento (a), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dimetilformamida), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

En el procedimiento (b), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, diclorometano), a temperatura ambiente o a una temperatura aproximada.

En el procedimiento (c), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dimetilformamida), a una temperatura elevada. El disolvente puede ser el alcanol C_{1-6} reactivo (por ejemplo, metanol). Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

En el procedimiento (d), la reacción se realiza

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Caraga na, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, ácido trifluoroacético), a una temperatura inferior a la temperatura ambiente. El nitrato de metal alcalino puede ser nitrato potásico y el ácido sulfónico puede ser ácido tríflico.

En el procedimiento (e), la reacción se realiza preferiblemente sin disolvente, a una temperatura elevada (por ejemplo, 160°C) en presencia de una base tal como carbonato potásico.

En el procedimiento (f), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dioxano/agua), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Preferiblemente, también está presente carbonato de cesio.

En el procedimiento (g), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Preferiblemente, también está presente cloruro de cinc.

En el procedimiento (h), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, etilenglicol), a una

PATENTES KOCH MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
C/ [illegible] no. 11
Telef. 51[illegible] MADRID

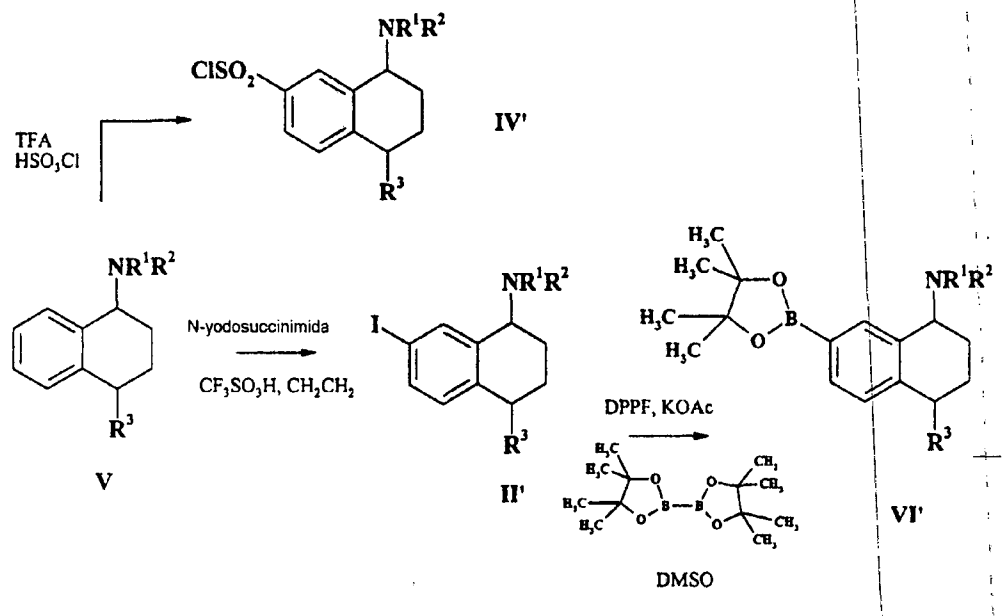
temperatura elevada y en presencia de una base tal como carbonato potásico. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio y acetato de paladio. Los agentes oxidantes adecuados incluyen peróxido de hidrógeno y ácido trifluoroacético.

En el procedimiento (i), los catalizadores de paladio adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dimetilformamida), a una temperatura elevada.

En los procedimientos (j) y (k), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, acetonitrilo), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(II) adecuados incluyen acetato de paladio. Preferiblemente, también están presentes tri(o-tolil)fosfina y trietilamina. El alqueno resultante puede reducirse usando tosilhidrazina en tolueno a una temperatura elevada.

La invención también proporciona compuestos de fórmulas II, IV y VI como se han definido anteriormente. Cuando R^4 representa H, los compuestos de fórmulas II, IV y VI pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula V como se muestra en el siguiente esquema (en el que R^{1-3} son como se han definido anteriormente) y como se ilustra en los Ejemplos adjuntos:

PATENTES K CH MORENO



Los compuestos de fórmula V se describen en la Patente europea N° 30081.

Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en otros compuestos de fórmula I usando técnicas conocidas, como se ilustra por los ejemplos. Por ejemplo, cuando A representa:

(a) NH_2, puede convertirse en OH mediante la reacción con ácido fórmico y anhídrido acético y después, la formamida resultante puede hacerse reaccionar con nitrito sódico y ácido sulfúrico concentrado;

(b) NH_2, puede convertirse en NH(alquilo C_{1-6}) mediante aminación reductora con un aldehído C_{1-6} y acetoxiborohidruro sódico;

(c) CO_2(alquilo C_{1-6}), puede reducirse a CH_2OH, que puede convertirse, a su vez, en CH_2Cl, pudiendo experimentar

PATRICIA KOCH MORENO
ING. - Y L.MAN
c/ ... g na, 113
Telef. 51... ...ARID

ambos grupos una diversidad de reacciones;

(d) CO_2(alquilo C_{1-6}), puede convertirse en $CONR^6R^7$ por reacción con HNR^6R^7;

(e) NO_2, puede convertirse en NH_2 mediante reacción con polvo de hierro y cloruro cálcico;

(f) OH, puede convertirse en alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, mediante reacción con Cl-(alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido);

(g) CN, puede convertirse en CH_2NH_2 mediante reducción usando hidruro de litio y aluminio; y

(h) CN, puede convertirse en $CONH_2$ mediante reacción con ácido sulfúrico concentrado.

Cuando R^4 o R^5 representa CH_2OH, puede convertirse en CH_2Cl mediante reacción con cloruro de hidrógeno y cloruro de tionilo, grupo que puede experimentar el desplazamiento del átomo de cloro, por ejemplo, por un compuesto heterocíclico que contiene un grupo NH, dando compuestos de fórmula I en la que n es 1.

Como se ilustra en el Ejemplo 88 más adelante, puede introducirse un átomo de yodo en la posición 6 del anillo de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina usando dicloroyodato de benciltrimetilamonio, dando acceso a los compuestos de fórmula I en la que tanto R^4 como R^5 representan independientemente $(-CH_2)_n$-A. En los compuestos de este tipo, cuando R^5 representa NH_2, este grupo puede

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y AL MAN
c ...g na, 113
Teléi. 519...9 - MADRID

reemplazarse por hidrógeno mediante reacción con nitrito de terc-butilo para dar compuestos en los que R^4 representa $(-CH_2)_n$-A y R^5 representa H (véase el Ejemplo 90, mostrado más adelante).

Los compuestos de fórmulas III, V, VII, IX y X son conocidos o se pueden obtener usando técnicas conocidas.

Será evidente para los especialistas en la técnica que, durante la síntesis de un compuesto de fórmula I, puede ser necesario proteger y desproteger los grupos funcionales susceptibles de reaccionar. Esto puede conseguirse por técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', por T W Greene y P G M Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1991.

Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles porque tienen actividad farmacológica en los animales, incluyendo los seres humanos. Más particularmente, son útiles en el tratamiento o prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función de transportador de monoamina. Los trastornos específicos incluyen depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias y disfunción sexual, incluyendo eyaculación precoz (para la que es de interés particular). Los compuestos de fórmula I y sus

PATENTIA KOCH MORENO
ING - Y AL MAN
c [illegible] na, 113
Telef. 519 [illegible] - MADRID

sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos o como parte de una terapia de combinación.

Así pues, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un compuesto farmacéutico.

Además se proporciona una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención además proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, por ejemplo, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias o disfunción sexual, incluyendo la eyaculación precoz. La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de estas enfermedades, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L...MAN
c... ...ma, 11...
Telef. 519...9... ...ADRID

de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

Esta invención también proporciona el uso de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la eyaculación precoz, y también proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la eyaculación precoz, que comprende la administración de este compuesto a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

La invención también proporciona un procedimiento para aumentar la latencia de la eyaculación, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un hombre que desea aumentar la latencia de la eyaculación.

Para uso humano, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán mezclados con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L...MAN
c... g na, 11...
Teléf. 51...9... ...ARID

administración prevista y a la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, pueden administrarse por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa o en cápsulas u óvulos, bien solos o mezclados con excipientes o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen el compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, un aceite vegetal, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante. Pueden formularse como formulaciones de liberación sostenida o retardada. Pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, lo mejor es usarlos en forma de soluciones acuosas estériles que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Para la administración parenteral, el compuesto o sal también puede administrarse en forma de una solución o suspensión en un aceite adecuado, por ejemplo, polietilenglicol, lecitina o aceite de sésamo. Se prefiere la administración oral.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse mediante inhalación de una solución, suspensión o emulsión que puede administrarse en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propelente convencional tal

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 59 91 - MADRID

30

como diclorodifluorometano.

Para la administración oral o parenteral a pacientes humanos, los niveles de dosificación diarios de los compuestos de fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables serán de 0,01 a 30 mg/kg (en dosis únicas o divididas) y, preferiblemente, estarán en el intervalo de 0,01 a 5 mg/kg. Así pues, los comprimidos contendrán de 1 mg a 0,4 g de compuesto para administración en una sola vez o en dos o más veces, según sea apropiado. Por supuesto, las dosis anteriores son sólo ilustrativas del caso medio y puede haber casos en los que se necesiten dosis mayores o menores, estando incluidas tales dosis dentro del alcance de la invención.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en forma de un supositorio o pesario o pueden aplicarse por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo fino o en forma de un emplasto medicinal, parche o membrana. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que contiene una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. Los compuestos también pueden administrarse por vía intranasal.

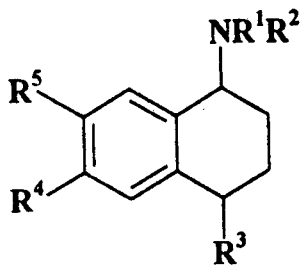
Sin limitarse por ninguna teoría, se cree que los compuestos de fórmula I son inhibidores de la recaptación de la serotonina (SRI). Se prefieren los compuestos que

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 50 96 - MADRID

inhiben selectivamente la recaptación de la serotonina, pero no la de la noradrenalina o la dopamina.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen la ventaja de que son inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (y, por lo tanto, es probable que tengan pocos efectos secundarios), tienen un rápido inicio de la acción (lo que les hace adecuados para la administración poco antes de que se requiera el efecto), son más potentes o tienen otras propiedades más deseables que los compuestos de la técnica anterior.

La presente invención puede definirse de una forma alternativa como un compuesto de fórmula A,



A

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4 y R^5 representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A$, en la que A es un grupo polar, con la condición de que al menos

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

uno de R^4 y R^5 sea distinto de H;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En esta definición alternativa, los grupos polares pueden definirse como los que tienen un valor π negativo (véase C Hansch y A Leo, 'Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology', Wiley, Nueva York, 1979). Los grupos polares más preferidos tienen un valor π más negativo.

La actividad biológica de los compuestos de fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables puede demostrarse en el siguiente ensayo:

Ensayo A

Captación de aminas ^{3}H-biogénicas en células de riñón humanas embrionarias que expresan el transportador humano de la serotonina (5-HT), de la noradrenalina o de la dopamina

Cultivo Celular

Se cultivaron células de riñón humanas embrionarias (HEK-293) transfectadas de forma estable con el transportador humano de la serotonina (hSERT), el transportador humano de la noradrenalina (hNET) o el transportador humano de la dopamina (hDAT), con técnicas

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 59 93 - MADRID

convencionales de cultivo de células (las células se dejaron crecer a 37°C y con un 5% de CO_2 en un medio de cultivo DMEM (suplementado con suero de ternero fetal (FCS) dializado al 10%, 1-glutamina 2 mM y 250 µg/ml de geneticina)). Las células se recogieron para el ensayo produciendo una suspensión celular de 750.000 células/ml.

Determinación de la potencia inhibidora

Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron en tampón de ensayo dando las concentraciones de ensayo apropiadas. Los ensayos se realizaron en placas de fondo de filtro de 96 pocillos. Las células (7500 células/pocillo de ensayo) se pre-incubaron en tampón de ensayo convencional que contenía el compuesto de ensayo, un inhibidor convencional o un vehículo del compuesto (DMSO al 1%) durante 5 minutos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de sustratos de ^{3}H-Serotonina, ^{3}H-Noradrenalina o ^{3}H-Dopamina. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente en un incubador de agitación. Los tiempos de incubación fueron de 5 minutos para los ensayos hSERT y hDAT y de 15 minutos para el ensayo hNET. Las reacciones se terminaron retirando la mezcla de reacción mediante el uso de un tubo múltiple al vacío seguido de un lavado rápido con tampón de ensayo enfriado con hielo. Después se cuantificó la cantidad de ^{3}H-sustrato incorporado en las células.

PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Tel

Las placas de ensayo se secaron en un horno de microondas, se añadió líquido de centelleo y se midió la radiactividad. La potencia de los compuestos de ensayo se cuantificó como valores de CI_{50} (concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir en un 50% la captación específica del sustrato marcado con radioisótopos en las células).

Composición de Tampón de Ensayo Convencional:

Clorhidrato de Trizma (26 mM)

NaCl (124 mM)

KCl (4,5 mM)

KH_2PO_4 (1,2 mM)

$MgCl_2.6H_2O$ (1,3 mM)

Ácido ascórbico (1,136 mM)

Glucosa (5,55 mM)

pH 7,40

$CaCl_2$ (2,8 mM)

Pargilina (100 μM)

Nota: El pH del tampón se ajustó a 7,40 con NaOH 1 M antes de la adición de $CaCl_2$ y pargilina.

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y AL MAN
c... g na, 11.3
Telef. 5... - ...RID

Resumen de los Parámetros de Ensayo

	Ensayo de hSERT	Ensayo de hDAT	Ensayo de hNET
Concentración celular por pocillo de ensayo	75.000	75.000	75.000
Concentración de sustrato	^{3}H-5HT (50 nM)	^{3}H-Dopamina (200 nM)	^{3}H-Noradrenalina (200 nM)
Tiempo de incubación (minutos)	5	5	15

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos, en los que se usan las siguientes abreviaturas:

amoniaco 0,88 solución de hidróxido amónico concentrado, 0,88 SG

EM Espectro de masas

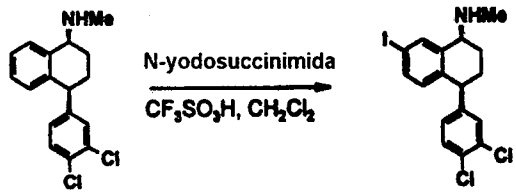
RMN resonancia magnética nuclear

Ejemplo 1

Cis-(1S)-N-metil-7-carboxamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-yodo-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

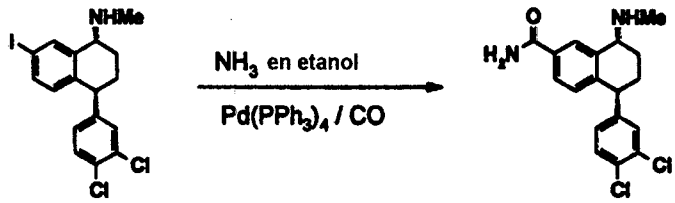
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...LMAN
c... Cartagena, 113
Telef. 51... ...ADRID



Se añadió N-yodosuccinimida (19,7 g, 0,088 moles) a una solución agitada de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (Sertralina, véase la Patente europea 0030081, Ejemplo 2) (30 g, 0,098 moles) y ácido trifluorometanosulfónico (2,9 ml) en diclorometano (150 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 16 h y se añadió una porción más de N-yodosuccinimida (4,41 g, 0,0196 moles). Después de 7 horas, se añadió una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (200 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando un aceite pardo. El compuesto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 50:50:1 de acetato de etilo:pentano:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo (29,5 g, 79%). EM *m/z* 431 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,79 (1H, m), 1,99 (3H, m), 2,53 (3H, m), 3,66 (1H, t), 3,92 (1H, dd), 6,54 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,73 (1H, s).

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L...MAN
c ...ng na, 113
Tel... ...ADRID

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-carboxamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

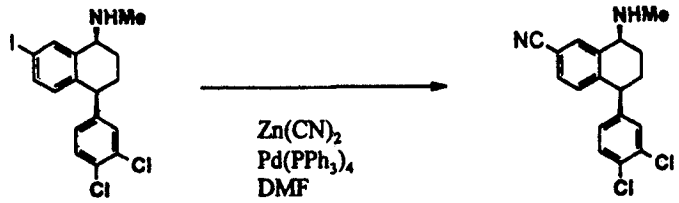


El producto de yoduro de la etapa (a) (0,25 g, 0,00058 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,033 g, 0,00003 moles) y trietilamina (0,12 ml) en etanol amoniacal (15 ml) se calentaron a 80°C a una presión de 690 kPa en una atmósfera de monóxido de carbono durante 3 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 97:3:0,5 a 90:10:2 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del subtítulo en forma de una espuma blanca (0,0,3 g, 13%). EM *m/z* 348 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,90 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,81 (1H, t), 4,02 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,93 (1H, s).

Se proporciona una ruta alternativa para el compuesto del título del Ejemplo 1 en las etapas (c) y (d) mostradas a continuación:

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-ciano-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C. Cartagena, 113



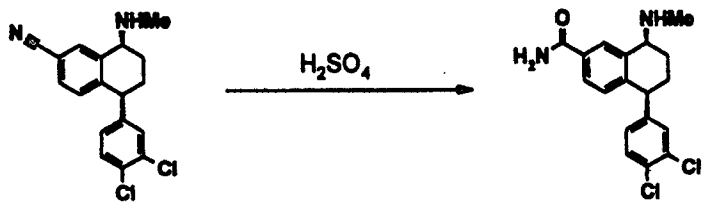
Se añadieron cianuro de cinc (0,07 g, 0,0006 moles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,08 g, 0,00007 moles) a una solución agitada del yoduro producido en la etapa (a) (0,37 g, 0,0085 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 97,5:2,5:0,25 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (15 ml) y el disolvente se eliminó al vacío, dando el compuesto del subtítulo (0,173 g, 62%). EM *m/z* 330 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 2,13 (2H, m), 2,36 (2H, m), 2,70 (3H, s), 4,00 (1H, dd), 4,40 (1H, t), 7,02 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,49 (2H, m), 8,17 (1H, s).

(d) <u>Cis-(1S)-N-metil-7-carboxamido-4-(3,4-diclorofenil)-</u>

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L MAN
C. Cartagena, 113
...ADRID

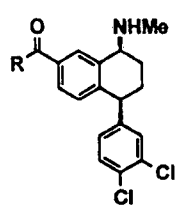
39

1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

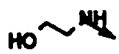


Una solución del nitrilo producido en la etapa (c) (1,3 g, 0,0039 moles) en ácido sulfúrico concentrado (40 ml) se calentó a 100°C durante 70 minutos. La mezcla se enfrió y se vertió en agua (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), los extractos orgánicos se reunieron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 90:10:2 a 80:20:3 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título (0,34 g, 25%), idéntico al obtenido en la etapa (b).

Usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1(b), se prepararon las siguientes amidas mediante la reacción del yoduro producido en el Ejemplo 1(a) y la amina apropiada:



PATRICIA KOCH MORENO
ING ... Y ... MAN
c ... m, 113
Tele... ...RID

Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
2	$N(CH_3)_2$	δ = 1,85 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,53 (3H, s), 3,06 (2 x 3H, s), 3,77 (1H, t), 3,98 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,52 (1H, s) (NH ausente). EM *m/z* 376 $(M)^+$.
3		δ = 1,74-2,11 (8H, m), 2,50 (3H, s), 3,46 (2H, m), 3,61 (2H, t), 3,70 (1H, t), 3,95 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,53 (1H, s), (NH ausente). EM *m/z* 403 $(M)^+$.
4		δ = 1,85 (1H, m), 2,03 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,63 (2H, m), 3,77 (1H, t), 3,84 (2H, m), 4,01 (1H, dd), 6,61 (1H, m), 6,90 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,86 (1H, s). EM *m/z* 392 $(M)^+$.
5		δ = 0,28 (2H, dd), 0,54 (2H, dd), 1,62-1,90 (4H, m), 2,05 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,32 (2H, t), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 6,30 (1H, a), 6,86 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,23 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,85 (1H, s). EM *m/z* 404 $(M)^+$.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 39 99 - MADRID

Ejemplo 6

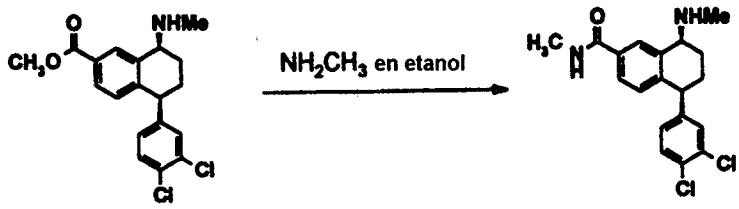
Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metilamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(metoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,5 g, 0,0012 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,067 g, 0,00006 moles) y trietilamina (0,27 ml) en metanol (12 ml) se calentaron a 80°C a una presión de 690 kPa en una atmósfera de monóxido de carbono durante 2 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se repartió entre carbonato potásico acuoso saturado (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0 a 97:3 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del subtítulo (0,424 g, 100%). EM *m/z* 364 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,83 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,77 (1H, t), 3,92 (3H, s), 4,21 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,77 (1H, d), 8,05 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metilamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 89 90 - MADRID



Una solución del producto de éster de la etapa (a) (0,15 g, 0,0004 moles) en metilamina etanólica (5 ml) se calentó a 100°C durante 16 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida, el producto se destiló azeotrópicamente en tolueno (3 x 5 ml) y después se agitó con éter dietílico (10 ml) dando el compuesto del título. (0,07 g, 47%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,83 (1H, m), 2,03 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,02 (3H, d), 3,75 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 6,17 (1H, a), 6,85 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,82 (1H, s). EM *m/z* 363 $(MH)^+$.

Ejemplo 7

Cis-(1S)-N-metil-7-(N-(2-acetoxi)amido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

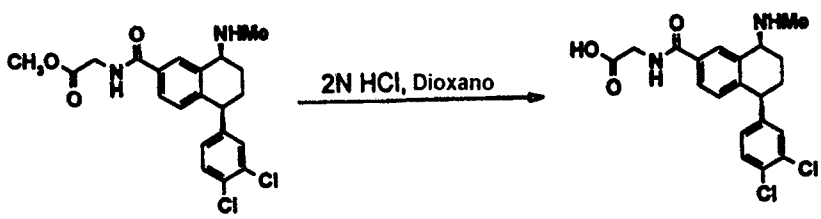
(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(N-2-metilacetil)amido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El producto de yoduro de la etapa (a) (0,4 g, 0,0009 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,054 g, 0,00005

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Carranza, 113
Teléf. 519 99 90 - MADRID

moles), clorhidrato de éster metílico de glicina (1,16 g, 10 equivalentes) y trietilamina (0,32 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentaron a 100°C en una atmósfera de monóxido de carbono durante 14 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 97:3:0,25 a 90:10:2 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del subtítulo (0,28 g, 72%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,96 (1H, m), 2,11 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,05 (3H, m), 4,20 (1H, t), 6,89 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,62 (1H, d), 8,12 (1H, s). EM *m/z* 421 $(MH)^+$.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(N-(2-acetoxi)amido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del producto de éster de la etapa (a) (0,274 g, 0,00065 moles) y ácido clorhídrico acuoso 2N (4 ml) en dioxano (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. [illegible] nº, 113
Telef. 519[illegible] MADRID

90:10:2 a 80:20:3 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (0,148 g, 56%). ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,79-2,15 (4H, m), 2,50 (3H, d), 3,67 (2H, s), 4,09 (1H, m), 4,15 (1H, m), 6,71 (5/8H, d), 6,80 (3/8H, d), 7,23 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,59-7,72 (1H, m), 8,12 (3/8H, s), 8,38 (5/8H, s).

Ejemplo 8

Cis-(1S)-N-metil-7-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

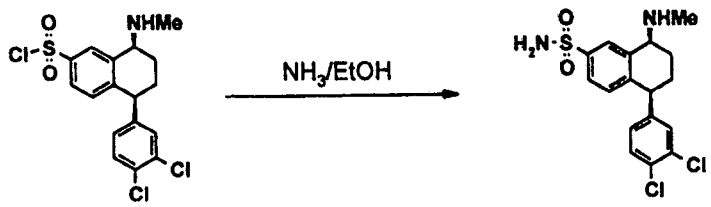
(a) Sulfato ácido de cis-(1S)-N-metil-7-clorosulfonil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución agitada vigorosamente de ácido trifluoroacético (60 ml), se añadió clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (sertralina, 20 g, 0,0584 moles) en porciones. A esta solución incolora se añadió cuidadosamente ácido clorosulfónico (20 ml, 0,292 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después se añadió una porción más de ácido clorosulfónico (20 ml) y la reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (1 l) y el sólido se retiró por filtración y se secó por succión. El precipitado blanco se disolvió en diclorometano (700 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se

PATRICIA KOCH MORENO
INGL... AN
C... RID
Telél. 519...

eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo (21,1 g, 72%) en forma de una espuma blanca.

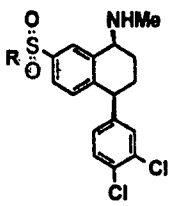
(b) Cis-(1S)-N-metil-7-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

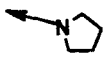


Una solución del producto de cloruro de sulfonilo de la etapa (a) (0,38 g) en diclorometano (10 ml) se añadió a una solución saturada de etanol amoniacal (10 ml) y la reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La solución se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto después se destiló azeotrópicamente con diclorometano y éter dietílico dando el compuesto del título (0,117 g). EM *m/z* 385 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,93 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,30 (1H, s), 3,82 (1H, m), 4,13 (1H, t), 6,96 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,95 (1H, s).

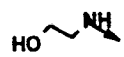
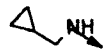
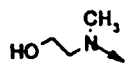
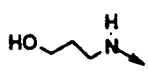
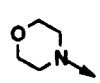
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ... AN
c ... nº, 113
Teléf. ... ADRID

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8(b), se prepararon las siguientes sulfonamidas mediante reacción del cloruro de sulfonilo producido en el Ejemplo 8(a) y la amina apropiada:

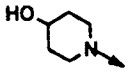
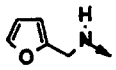


Ej. No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
9	$-NHCH_3$	($CDCl_3$): δ = 1,87 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,55 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 4,45 (1H, s), 6,93 (2H, t), 7,02 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 399 $(MH)^+$.
10	$-N(CH_3)_2$	($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,04 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,75 (6H, s), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, dd), 6,96 (2H, t), 7,23 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,80 (1H, s). EM *m/z* 413 $(MH)^+$.
11		($CDCl_3$): δ = 1,80 (4H, m), 1,86 (1H, m), 2,04 (2H, m), 2,12 (1H, m), 2,55 (3H, m), 3,28 (4H, t), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, dd), 6,94 (2H, dd), 7,24 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,86 (1H, s) EM *m/z* 439 $(MH)^+$.

PATFICIA KOCH MORENO
ING ... Y ...L MAN
c ... 93, 113
Telef. 5... 93 - MADRID

12		($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,56 (3H, s), 3,12 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,79 (1H, t), 4,00 (1H, t), 6,94 (2H, d), 7,22 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,95 (1H, s). EM *m/z* 429 $(MH)^+$.
13		($CDCl_3$): δ = 0,13 (2H, m), 0,46 (2H, m), 0,88 (1H, m), 1,83 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,56 (3H, s), 2,88 (2H, t), 3,77 (1H, t), 4,02 (1H, t), 4,48 (1H, t), 6,94 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 439 $(MH)^+$.
14		($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,56 (3H, m), 2,88 (3H, s), 3,22 (2H, t), 3,78 (3H, m), 4,01 (1H, dd), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,84 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
15[1]		($CDCl_3$): δ = 1,66 (2H, m), 1,80-2,20 (7H, m), 2,58 (3H, s), 3,16 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,82 (1H, m), 4,02 (1H, t), 6,94 (2H, dd), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,96 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
16		($CDCl_3$): δ = 1,80-2,20 (4H, m), 2,57 (3H, s), 3,04 (4H, m), 3,78 (4H, m), 3,85 (1H, m), 4,04 (1H, t), 7,00 (2H, dd), 7,27 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,86 (1H, s). EM *m/z* 454 $(M)^+$.

PATRICIA KOCH MORENO
ING... YAL...MAN
c... ...na, 113
Telé... ...MADRID

17[1]		($CDCl_3$): δ = 1,4-2,20 (10H, m), 2,57 (3H, s), 2,93 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,81 (2H, m), 4,01 (1H, dd), 6,98 (2H, d), 7,26 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,82 (1H, s). EM *m/z* 469 $(MH)^+$.
18		($CDCl_3$): δ = 1,84 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 4,23 (2H, s), 6,09 (1H, d), 6,23 (1H, dd), 6,92 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,87 (1H, s). EM *m/z* 465 $(MH)^+$.
19[2]	$(HOCH_2)_2CHNH$-	($CDCl_3$): δ = 1,90 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,56 (3H, m), 3,35 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,68 (3H, m), 3,82 (1H, m), 4,04 (1H, t), 6,94 (2H, d), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,60 (1H, d), 8,04 (1H, s). EM *m/z* 459 $(MH)^+$.
20	$H_2NCH_2CH_2NH$-	(d_4-MeOH): δ = 1,92 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,49 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,82 (1H, m), 4,16 (1H, t), 7,00 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 428 $(MH)^+$.

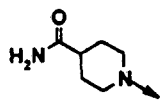
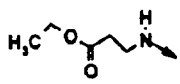
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L...AN
c... nº. 113
Telef. 519...90 - MADRID

21[3]	$H_2NC(O)CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,54 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,80 (1H, m), 4,03 (1H, t), 5,77 (1H, s), 6,33 (1H, s), 6,95 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,95 (1H, s). EM *m/z* 442 $(MH)^+$.
22	(R) - $CH_3CH(OH)CH_2NH$	($CDCl_3$): δ = 1,18 (3H, d), 1,86 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,57 (3H, s), 2,80 (1H, dd), 3,12 (1H, dd), 3,78 (1H, m), 3,93 (1H, m), 4,01 (1H, m), 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,92 (1H, S). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
23	(R) - $HOCH_2CH(CH_3)NH$	($CDCl_3$): δ = 1,12 (3H, d), 1,90 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,43 (3H, m), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, t), 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,97 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
24	(S) - $HOCH_2CH(CH_3)NH$	($CDCl_3$): δ = 1,08 (3H, d), 1,87 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,56 (3H, s), 3,42 (2H, m), 3,60 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, t), 6,93 (2H, t), 7,19 (s, 1H), 7,38 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,94 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.

PATENTIA KOCH MORENO
ING Y ...AN
c ...rtagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

25	$CH_3CH_2CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 0,90 (3H, t), 1,52 (2H, m), 1,85 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,56 (3H, m), 2,96 (2H, q), 3,77 (1H, m), 4,02 (1H, dd), 4,35 (1H, t), 6,94 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,90 (1H, s). EM *m/z* 427 $(MH)^+$.
26	(S)- $CH_3CH(OH)CH_2NH$	($CDCl_3$): δ = 1,16 (3H, d), 1,87 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,56 (3H, m), 2,83 (1H, dd), 3,10 (1H, dd), 3,77 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,01 (1H, t), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,93 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
27[4]	CH_3CH_2NH-	($CDCl_3$): δ = 1,13 (3H, t), 1,87 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,57 (3H, m), 3,05 (2H, q), 3,75 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 4,30 (1H, t), 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,90 (1H, s). EM *m/z* 413 $(MH)^+$.
28	$CH_3OCH_2CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,57 (3H, m), 3,15 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,42 (2H, t), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.

PATENTIA KOCH MORENO
ING Y L AN
c g na, 113
Telé: 519 99 90 - MADRID

29[1]	$(HOCH_2CH_2)_2N$-	($CDCl_3$): δ = 1,95 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,48 (3H, s), 3,30 (4H, m), 3,72 (4H, m), 3,82 (1H, m), 4,17 (1H, t), 7,02 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 473 $(MH)^+$.
30[5]		($CDCl_3$): δ = 1,70-2,20 (9H, m), 2,50 (5H, m), 3,78 (3H, m), 4,00 (1H, t), 5,40 (2H, s), 6,96 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,80 (1H, s). EM *m/z* 496 $(MH)^+$.
31[6]		($CDCl_3$): δ = 1,24 (3H, t), 2,13 (2H, m), 2,36 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,19 (2H, m), 4,02 (1H, m), 4,12 (2H, q), 4,50 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,68 (1H, d), 8,44 (1H, s). EM *m/z* 485 $(MH)^+$.

1. Mezcla de dioxano/diclorometano usada como disolvente.

2. Etanol/diclorometano usados como disolvente. Trietilamina (5 equivalentes) añadida a la reacción.

3. Amina usada como una solución en agua. Trietilamina (5 equivalentes) añadida a la reacción.

4. Dioxano usado como disolvente.

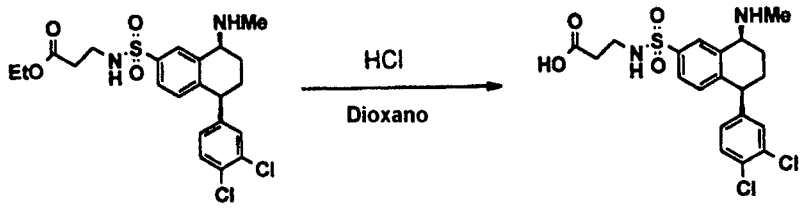
5. Etanol usado como disolvente.

6. Etanol/diclorometano usados como disolvente. Trietilamina (10 equivalentes) añadida a la reacción. Amina usada como una solución en agua.

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...LMAN
C... Ortega, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

Ejemplo 32

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-carboxipropil(sulfonamido))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto del Ejemplo 31 (1,3 g, 0,0027 moles) en dioxano (20 ml) se añadió una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (5 ml) y la reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x1) y diclorometano (x5). Se añadió éter dietílico y la solución se filtró. El sólido se recogió y se secó, dando el compuesto del título (1,07 g, 81%) en forma de un polvo blanco. EM *m/z* 457 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 2,08 (1H, m), 2,16-2,44 (3H, m), 2,52 (2H, t), 2,88 (3H, s), 3,17 (2H, t), 4,26 (1H, m), 4,36 (1H, s), 4,84 (4H, s), 7,14 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,12 (1H, s).

Ejemplo 33

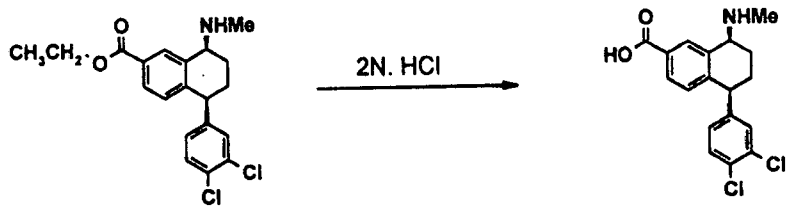
Cis-(1S)-N-metil-7-carboxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y EL MAN
c. Cartagena, 113
Telef. 91... - MADRID

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(etoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6(a), pero sustituyendo el metanol por etanol.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-carboxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del éster etílico de la etapa (a) (0,14 g, 0,00037 moles) en dioxano (10 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2N (3 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 80:20:3 a 80:20:5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título (0,121 g, 93%). EM *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,78-2,10 (4H, m), 2,53 (3H, s), 3,98 (1H, a), 4,13 (1H, m), 6,72 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,46 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 34

Cis-(1S)-N-metil-7-(metanosulfonamidometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

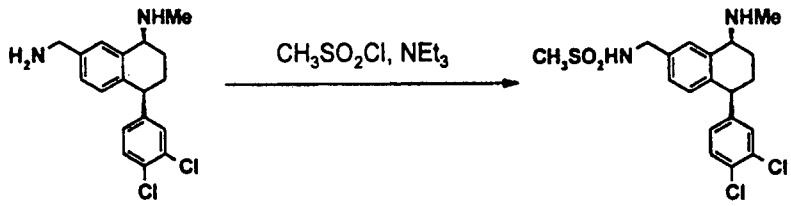
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y AL...MAN
c... Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

(a) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del producto de nitrilo del Ejemplo 1(c) (1,22 g, 0,0037 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (0,42 g, 0,011 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C. Después de 1 hora, la reacción se calentó a 50°C durante 3 horas, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (5 ml). La reacción se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 y el disolvente se eliminó a presión reducida dando una goma que se hizo azeotrópica con diclorometano (3 x 10 ml). El producto se trató con una solución saturada de gas cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco (0,96 g). EM *m/z* 335 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,94-2,38 (4H, m), 2,85 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,19 (1H, dd), 4,47 (1H, t), 7,00 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,41 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,72 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(metanosulfonamidometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATENTES MORENO
ING
c
Telél. 519

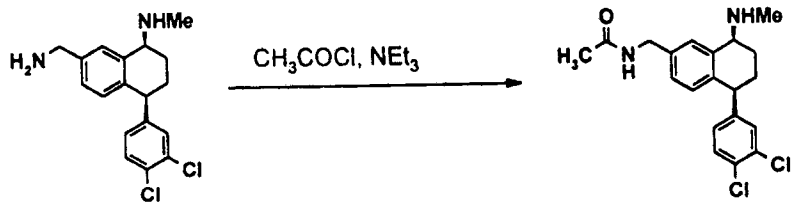


Una solución del producto de amina de la etapa (a) (0,27 g, 0,00066 moles) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y a esta solución se añadió una solución de trietilamina (0,234 g, 0,0023 moles) en diclorometano (10 ml) seguida de una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,076 g, 0,00066 moles) en diclorometano (20 ml) añadida durante 20 minutos. Después de 2 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,155 g, 57%). EM *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,02 (3H, m), 2,53 (3H, m), 2,93 (3H, s), 3,63 (1H, t), 3,97 (1H, t), 4,30 (2H, s), 6,80 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,36 (2H, m).

Ejemplo 35

Cis-(1S)-N-metil-7-((N-acetil)aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...L MAN
c ... rg.na, 113
Teléf. 519 ... 90 - MADRID

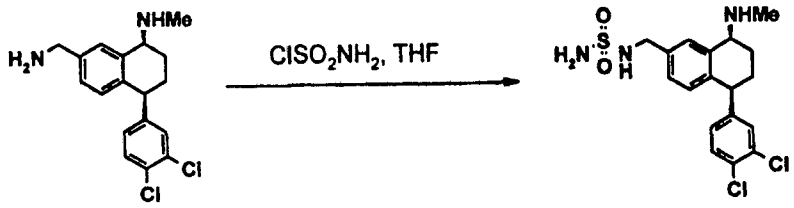


Una solución del producto de amina del Ejemplo 34(a) (0,15 g, 0,00037 moles) en diclorometano (15 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y a esta solución se añadió trietilamina (0,123 g, 0,0012 moles). Después de 5 minutos, se añadió cloruro de acetilo (0,031 g, 0,00039 moles). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 68 horas. Se añadió diclorometano (20 ml) y la reacción se lavó con agua (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,042 g, 30%). EM *m/z* 378 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,97 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,22 (3H, m), 2,84 (3H, s), 4,15 (1H, dd), 4,36 (2H, s), 4,45 (1H, a), 6,86 (1H, d), 7,18 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,49 (1H, s).

Ejemplo 36

Cis-(1S)-N-metil-7-((N-aminosulfonil)aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
ING ... Y ...L MAN
c ... n-g. na, 113
Teléf. ... 90 - MADRID

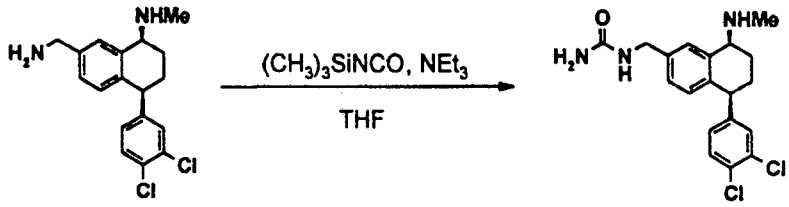


A una solución del producto de amina del Ejemplo 34(a) (0,155 g, 0,00046 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de sulfamoílo (Chem. Abstract., 1958, 52, 19655f) (0,051 g, 0,00044 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. La reacción se enfrió, se vertió en una solución acuosa de carbonato potásico al 10% (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,055 g, 29%). EM *m/z* 414 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,83 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,03 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,63 (3H, s), 4,22 (3H, s), 5,10 (1H, dd), 6,95 (2H, m), 7,10 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,59 (1H, s).

Ejemplo 37

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-aminocarboxi)aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ... MAN
c... g na, 113
Telé... 5... 90 - MADRID



A una suspensión del producto de amina del Ejemplo 34(a) (0,251 g, 0,00061 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió trietilamina (175 μl). Después de 5 minutos, la reacción se enfrió en un baño de hielo, se añadió isocianato de trimetilsililo (80 μl) y la reacción se dejó agitar durante 15 minutos. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (1 ml), la reacción se agitó durante 5 minutos y después se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y solución acuosa de carbonato potásico al 10% (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después el residuo se disolvió en acetato de etilo caliente, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material obtenido después se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 96:4 a 94:6 de acetato de etilo:dietilamina y el disolvente

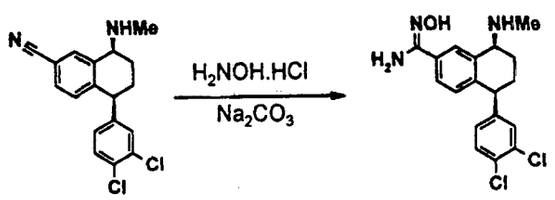
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y AL...AN
c/ ...tagena, 113
Teléf. 519 ... 90 - MADRID

se eliminó a presión reducida. Después, este material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y el disolvente se eliminó al vacío dando el compuesto del título (0,055 g, 24%). EM *m/z* 378 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,97 (1H, m), 2,19 (3H, m), 2,80 (3H, s), 4,14 (1H, dd), 4,28 (2H, s), 4,37 (1H, a), 6,86 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,47 (1H, d).

Ejemplo 38

Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(aminooximil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

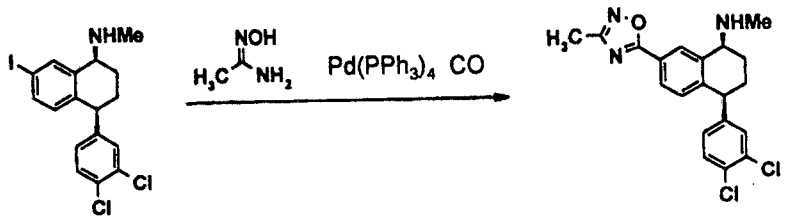


A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,67 g, 0,024 moles) en agua (30 ml) se añadió carbonato sódico (2,54 g, 0,024 moles). Esta solución después se añadió a una solución del producto de nitrilo del Ejemplo 1(c) (1,06

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

reducida. El residuo se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 48 horas, se añadió metanol (1 litro) y el producto bruto se absorbió en sílice. El producto se purificó sobre una columna de sílice eluyendo con una mezcla 9:1 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del subtítulo, (20,33 g, 81%). ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,60 (3H, s), 5,33 (2H, a), 8,65 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del yoduro del Ejemplo 1(a) (0,3 g, 0,00069 moles), el compuesto de la etapa (a) (0,205 g, 5 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,40 g) y trietilamina (0,24 ml) en tolueno (5 ml), se calentó a reflujo en una atmósfera de monóxido de carbono durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de

PATRICIA NOCH MORENO
ING... VAN
c... na, 113
Telef. 519 ... MADRID

63

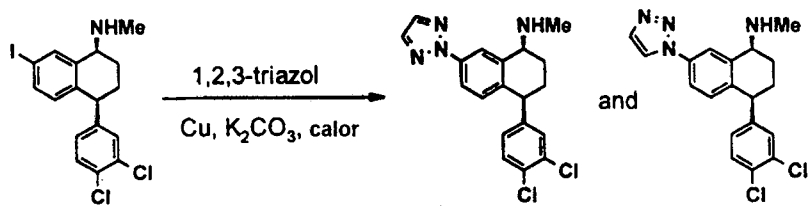
diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de 98:2 a 95:5 de diclorometano:metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto se purificó finalmente sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro después de trituración con éter dietílico (0,083 g, 31%). EM *m/z* 388 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,87 (1H, m), 2,09 (3H, m), 2,47 (3H, m), 2,57 (3H, m), 3,80 (1H, t), 4,03 (1H, dd), 6,98 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,14 (1H, s).

Ejemplos 40 y 41

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(2)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

y

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(1)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una mezcla del yoduro del Ejemplo 1(a) (0,432 g, 0,001 moles), 1,2,3-triazol (1,6 g), polvo de cobre (0,064 g) y

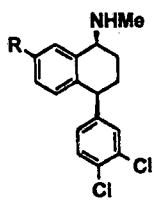
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
c/ Ramírez nº 113
Teléf. 51[illegible] - MADRID

carbonato potásico (0,138 g) se calentó a 160°C durante 7,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre solución acuosa saturada de la sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 60 ml), se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a presión reducida dando una goma. Después, este material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0 a 95:5 de diclorometano:metanol y después 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. Las fracciones apropiadas que contenían el triazol enlazado a N-2 se concentraron a sequedad a presión reducida, el residuo se recogió en diclorometano (5 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml). El sólido se filtró y se secó a 75°C durante 4 h dando el primer compuesto del título, clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(2)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (Ejemplo 40) 9 en forma de un sólido blanco (35 mg). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 3,30 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,20 (1H, m), 4,55 (1H, s), 6,95 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,65 (2H, dd), 7,95 (1H, d), 8,15 (2H, s), 8,3 (1H, s), 9,30 (2H, s a). Este producto salió de la columna seguido del isómero enlazado a N-1. El

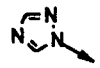
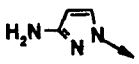
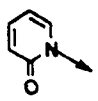
PATRICIA KOCH MORENO
ING... L-MAN
c ...Cartagena, 113
Teléf. 519 89 90 - MADRID

disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en diclorometano (5 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml). El sólido se filtró y se secó a 75°C durante 4 h dando el segundo compuesto del título, clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(1)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (Ejemplo 41) en forma de un polvo blanco (57 mg). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,21 (1H, m), 2,7 (3H, m), 4,25 (1H, m), 4,55 (1H, s), 7,0 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,60 (2H, m), 7,8 (1H, dd), 8,00 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,85 (1H, s), 9,30 (1H, a), 9,55 (1H, a).

Usando el procedimiento general descrito en la preparación de los Ejemplos 40 y 41, se prepararon los siguientes heterociclos enlazados a N mediante reacción del yoduro del Ejemplo 1(a) y el heterociclo apropiado:



PATRICIA KOCH MORENO
INGL... Y ...L MAN
c ... g na, 113
Teléf. 5... ...ADRID

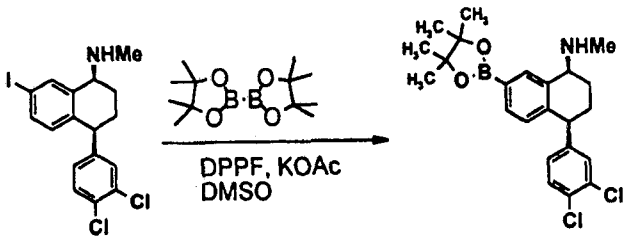
Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
42		($CDCl_3$) (base libre): δ = 2,0 (4H, m), 2,55 (3H, s), 3,8 (1H, dd), 4,05 (1H, m), 6,95 (2H, m), 7,2 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,80 (1H, d), 8,1 (1H, s), 8,58 (1H, s). EM *m/z* 373 $(MH)^+$.
43		(d_6-DMSO): δ = 2,0 (3H, m), 2,2 (1H, m), 4,2 (1H, m), 4,5 (1H, s), 6,2 (1H, s), 6,85 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,60 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,35 (2H, a), 9,75 (2H, a). EM *m/z* 387 $(MH)^+$.
44		(d_6-DMSO): δ = 2,10 (3H, m), 2,30 (1H, m), 3,70 (3H, d), 4,20 (1H, m), 4,45 (1H, s), 6,35 (1H, m), 6,50 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,4 (2H, m), 7,50 (1H, m), 7,65 (4H, m), 9,30 (2H, s). EM *m/z* 399 $(MH)^+$.

Ejemplo 45

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(5-(2-amino)piridil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

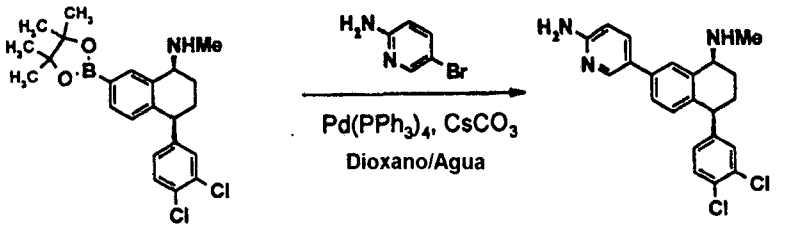
(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(boronato)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L...MAN
c... g na, 113
Telé... - ADRID



Una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (4,64 g, 0,0107 moles), bis(pinacolato)diboro (3 g), DPPF [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, disponible en Lancaster Synthesis Limited] (0,52 g) y acetato potásico (3,16 g) en dimetilsulfóxido (70 ml), se calentó a 70°C durante 55 minutos. La reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo que se usó sin purificación adicional.

(b) <u>Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(5-(2-amino)piridil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>



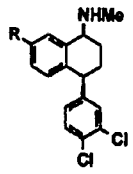
Una solución del éster de boronato de la etapa (a) (0,432 g, 0,001 moles), 2-amino-5-bromopiridina (0,173 g),

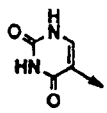
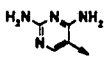
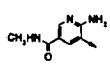
PATENTIA KOCH MORENO
ING... Y L... AN
c... ...ADRID
Tele...

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,115 g) y carbonato de cesio (0,65 g) en dioxano (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a 80°C durante 4,5 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título (0,04 g). EM *m/z* 398 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,02 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,66 (1H, t), 4,00 (1H, t), 4,48 (1H, s), 6,58 (1H, d), 6,82 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,25 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 8,30 (1H, s).

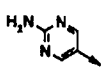
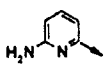
Usando el procedimiento general descrito en la preparación del Ejemplo 45, se prepararon los siguientes compuestos mediante reacción del éster de boronato de la etapa (a) y el bromo- o yodo-heterociclo apropiado:

PATENTES MORENO
ING
C
Telef.
MADRID



Ej. No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
46		($CDCl_3/D_2O$): δ = 1,78 (3H, m), 2,04 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,80 (1H, t), 4,00 (1H, t), 6,82 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,57 (1H, s). EM *m/z* 416 $(MH)^+$.
47		($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,75 (1H, t), 4,00 (1H, t), 4,80 (2H, d), 6,87 (1H, d), 7,02 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,28 (1H, m), 7,38 (2H, dd), 7,8 (1H, s). EM *m/z* 414 $(MH)^+$.
48		($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,75 (1H, s), 4,02 (1H, m), 4,90 (2H, s), 5,30 (1H, t), 6,00 (1H, s), 6,89 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,45 (1H, s). EM *m/z* 455 $(MH)^+$.

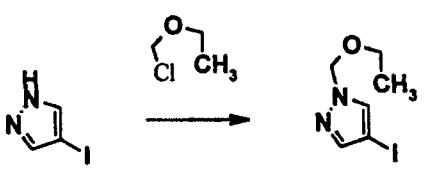
PATENTES KOCH MORENO
ING
Telé
ADRID

49		($CDCl_3$): δ = 1,84 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,77 (1H, t), 4,00 (1H, t), 5,09 (2H, s), 6,86 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,52 (1H, s), 8,52 (2H, s). EM *m/z* 399 $(MH)^+$.
50		($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,1 (3H, m), 2,56 (3H, s), 3,81 (1H, t), 4,01 (1H, m), 4,48 (2H, s), 6,42 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,00 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,23 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,95 (1H, s). EM *m/z* 398 $(MH)^+$.
51		($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,1 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,8 (1H, t), 4,02 (1H, t), 6,98 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,37 (2H, m), 7,61 (1H, s), 8,95 (2H, s), 9,20 (1H, s). EM *m/z* 384 $(MH)^+$.

Ejemplo 52

Cis-(1S)-N-metil-7-(4-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) <u>N-1-Etoximetil-4-yodo-pirazol</u>

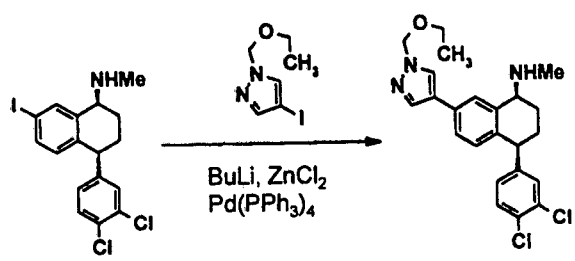


A una solución de 4-yodopirazol (5 g, 0,026 moles) en acetona (40 ml) se añadió carbonato potásico (3,92 g, 0,0284 moles) y la mezcla se enfrió en un baño de agua con

PATENTES M. CH MORENO
ING
Tele. MADRID

hielo. Se añadió clorometil etil éter (2,66 ml; 0,0284 moles) y la reacción se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (100 ml), la mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml), los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 de pentano:acetato de etilo, dando el compuesto del subtítulo (5,77 g, 85%). EM *m/z* 253 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,18 (3H, t), 3,50 (2H, q), 5,42 (2H, s), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(4-(N(1)-etoximetil)pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

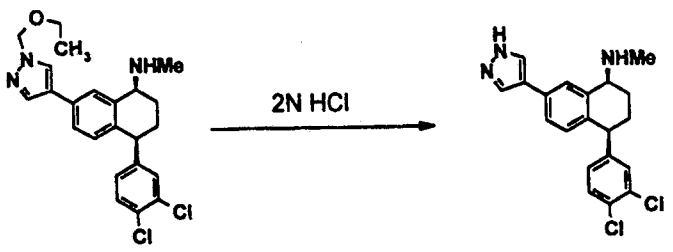


A una solución del producto de yodopirazol de la etapa (a) (0,635 g, 0,00276 moles) en éter dietílico (10 ml) a -95°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00276 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00276 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 40 minutos, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,106 g) y una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,4 g, 0,00092

PATENTES KOCH MORENO

moles) en éter dietílico (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 10:10:0,5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo (0,184 g, 47%). EM *m/z* 431 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,18 (3H, t), 1,85 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,58 (2H, q), 3,75 (1H, t), 3,99 (1H, q), 5,46 (2H, s), 6,80 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 7,20 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,68 (1H, dd), 7,84 (1H, s).

(c) Cis-(1S)-N-metil-7-(4-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto de pirazol de la etapa (b) (0,184 g, 0,00043 moles) en etanol (8 ml) se añadió una solución acuosa de HCl 2N (5 ml) y la reacción se calentó

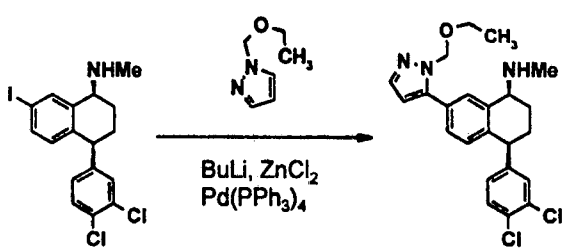
PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,074 g, 46%). EM *m/z* 372 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,83 (1H, m), 2,02 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,54 (1H, t), 3,99 (1H, q), 6,80 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,24 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,83 (2H, s).

Ejemplo 53

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(N(1)-etoximetil)pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



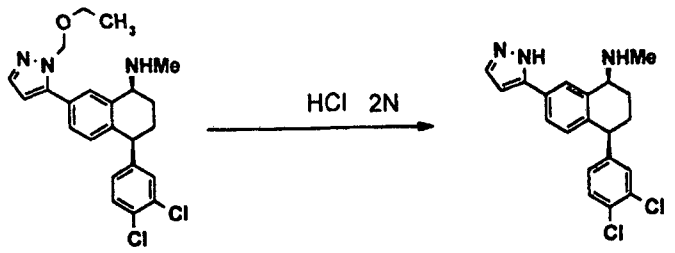
A una solución de N-etoximetilpirazol (preparada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 52(a), pero partiendo de pirazol) (0,175 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en

PATENTIA KOCH MORENO
ING... Y L...MAN
c/ Cartagena, 113
Telef. 519...90 - MADRID

hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 20 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y el yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 80:20:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo (0,154 g, 78%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 0,90 (3H, t), 1,29 (3H, m), 1,88 (1H, m), 2,04 (3H, m), 3,74 (3H, m), 4,01 (1H, m), 5,44 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,98 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,62 (1H, d).

(b) <u>Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

PATENTES Y M. MORENO
INGENIERO AN
C. RUBRD



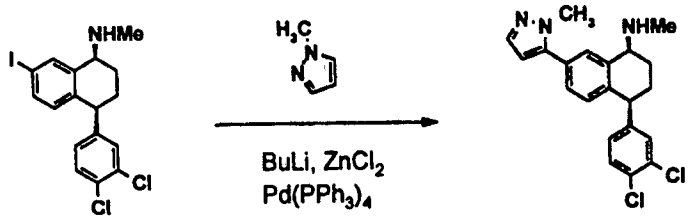
A una solución del pirazol de la etapa (a) (0,15 g, 0,00038 moles) en etanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 2N (2 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La reacción se enfrió, la capa acuosa se eliminó por decantación y el material restante se disolvió en etanol y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 80:20:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina dando el compuesto del título (0,045 g, 32%). El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato. EM *m/z* 372 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,30 (1H, s), 2,01 (1H, m), 2,28 (3H, m), 2,90 (3H, s), 3,30 (1H, s), 4,22 (1H, m), 4,59 (1H, a), 6,98 (1H, a), 7,04 (1H, dd), 7,24 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 54

Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(N(2)-metil)pirazolil)-4-(3,4-

PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Telét. 515
ADRID

diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución de N-metilpirazol (0,114 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 45 minutos, la reacción se calentó a 0°C, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,053 g) y una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice dando el compuesto del título (0,015 g). EM *m/z* 386 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,57 (2H, s), 3,78 (1H, t), 3,90 (3H, s), 4,01 (1, m), 6,30 (1H, d),

PATENTIA M. CH MORENO
Teléf. 51

6,88 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,51 (1H, d).

Ejemplo 55

Clorhidrato de Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(1,2,4-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

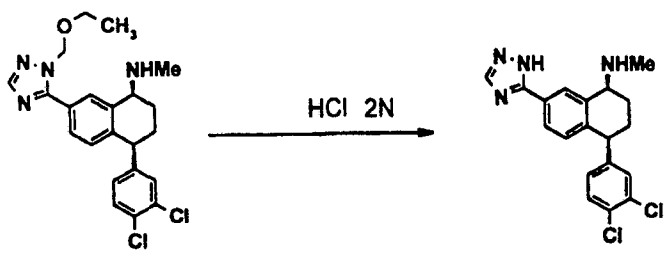
(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(3-((2-etoximetil)-1,2,4-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de N(2)-etoximetil-1,2,4-triazol (preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 52(a), pero partiendo con 1,2,4-triazol) (0,176 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 20 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y el producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron

PATRICIA KOCH MORENO
AN
113
ADRID

($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 80:20:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo (0,198 g). EM *m/z* 431 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 0,86 (3H, m), 1,22 (3H, m), 1,88 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,62 (2H, q), 3,80 (1H, q), 4,03 (1H, m), 5,50 (2H, s), 6,92 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,27 (1H, s).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-(1,2,4-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



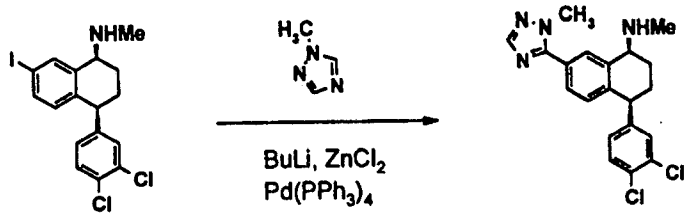
A una solución del producto de pirazol de la etapa (a) (0,193 g, 0,00044 moles) en etanol (8 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N (2 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. La mezcla se neutralizó con carbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
...g no, 113
Telé... ...MADRID

se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 97:3:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato (0,038 g). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 2,06 (1H, m), 2,32 (3H, m), 2,92 (3H, s), 4,26 (1H, m), 4,65 (1H, a), 7,12 (1H, d), 7,2 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,28 (1H, s), 9,24 (1H, s).

Ejemplo 56

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-(N(2)metil-1,2,4-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución de N(1)-metil-1,2,4-triazol (preparado por el procedimiento descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 2506) (0,115 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139

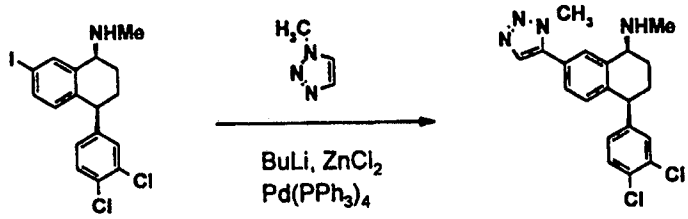
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...L MAN
c ... Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 15 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y el producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó en gel de sílice eluyendo con una mezcla 100:100:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina dando el compuesto del título (0,130 g). El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato. EM *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ 2,08 (1H, m), 2,30 (3H, m), 2,9 (3H, s), 3,31 (1H, s), 4,10 (3H, s), 4,30 (1H, m), 4,65 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,65 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 57

Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(N(1)metil-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
ING[illegible] Y L[illegible]MAN
c[illegible]na, 113
Teléf. 519 56 90 - MADRID



A una solución de N(1)-metil-1,2,3-triazol (preparada por el procedimiento general descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 2506) (0,115 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (2 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 15 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). La reacción se calentó a 0°C, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,053 g) y una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético, la mezcla se agitó durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera y se secó ($MgSO_4$). La solución se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 100:2,5:1 de

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ Cartagena, 113
Teléf. 91[illegible] - MADRID

diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (0,148 g, 83%). EM *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,90 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,77 (1H, t), 4,04 (1H, t), 4,10 (3H, s), 6,93 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,16 (1H, dd), 7,26 (1H, s), 7,38 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,70 (1H, s).

Ejemplo 58

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(4-(1,2,3-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) N(1)-etoximetil-1,2,3-triazol

A una solución de 1,2,3-triazol (10 g, 0,147 moles) en acetona (55 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió gota a gota carbonato potásico (20,3 g, 0,147 moles) seguido de clorometil etil éter (13,4 ml, 0,147 moles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. La acetona se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano (100 ml), se filtró, se secó (Na_2SO_4), se filtró de nuevo y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de 1:1 a 0:100 de hexano:diclorometano, dando el compuesto del subtítulo.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(4-(3-(etoximetil)-1,2,3-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-

PATENTES KOCH MORENO
INGENIEROS INDUSTRIALES
Teléfono ... MADRID

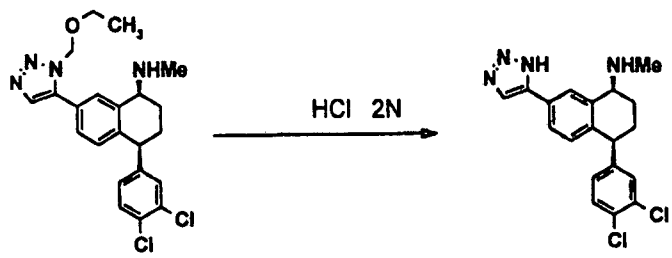
naftalenamina

A una solución de N(1)-etoximetil-1,2,3-triazol (0,353 g) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 15 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). La reacción se calentó a 0°C, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,4 g, 0,00093 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético, la mezcla se agitó durante 1 hora, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera y se secó ($MgSO_4$). La solución se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 100:100:5 de acetato de etilo:pentano:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo en forma de una espuma amarilla pálida (0,5 g), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 431 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,20 (7H, m), 2,56 (3H, s), 3,56 (2H, q), 3,77 (1H, t), 4,03 (1H, t), 5,67 (2H, s), 6,93 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,27 (1H, s), 7,40 (2H, m),

PATRICIA KOCH MORENO
ING... AN
c... ns. 113
Telét... ADRID

7,65 (1H, d), 7,79 (1H, s).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(4-(1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



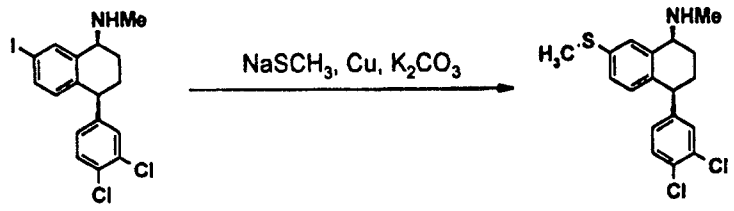
A una solución del triazol de la etapa (b) (0,5 g, 0,00093 moles) en etanol (15 ml), se añadió solución acuosa de HCl 2 N (7 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó al vacío. El residuo se basificó con solución acuosa de hidróxido sódico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato (0,24 g). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, t), 2,20 (1H, m), 2,70 (3H, t), 2,90 (1H, m), 4,18 (1H, t), 4,49 (1H, t), 6,85 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,60 (2H, m), 7,73 (1H, dd), 8,21 (1H,

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Telé
ADRID

s), 8,35 (1H, s), 9,25 (1H, d), 9,35 (1H, d).

Ejemplo 59

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(tiometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



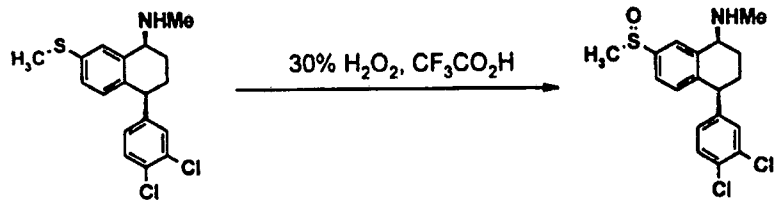
Una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (1,3 g, 0,02 moles), metiltiolato sódico (0,147 g) y polvo de cobre (0,128 g) en etilenglicol (5 ml) se calentó a 150°C durante 30 minutos. Después de 1 hora, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético, la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (4 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre (0,22 g, 32%). El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo el compuesto del título. EM

PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Telé. A ORID

m/z 352 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, s), 2,50 (3H, s), 2,65 (3H, d), 4,10 (1H, m), 4,4 (1H, s), 6,65 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,60 (3H, m).

Ejemplo 60

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(metilsulfinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



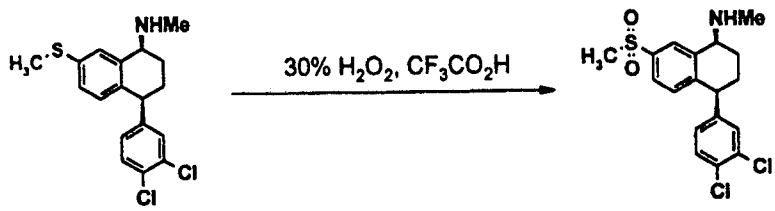
A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 59 (0,154 g) en ácido trifluoroacético (2 ml) se añadieron 0,3 ml de una solución de H_2O_2 al 30% (8,6 ml) que se llevó a 25 ml con ácido trifluoroacético a 0°C. Después de 24 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,05 g). EM *m/z* 368

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Telef. 91

$(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,70 (3H, d), 2,80 (3H, d), 4,20 (1H, m), 4,50 (1H, s), 6,95 (1H, m), 7,35 (1, d), 7,60 (3H, m), 8,00 (1H, d), 9,40 (2H, d).

Ejemplo 61

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(metilsulfonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 59 (0,282 g) en ácido trifluoroacético (4 ml), se añadieron 2,2 ml de una solución de H_2O_2 al 30% (8,6 ml) que se llevó a 25 ml con ácido trifluoroacético a 0°C. Después de 24 horas a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en

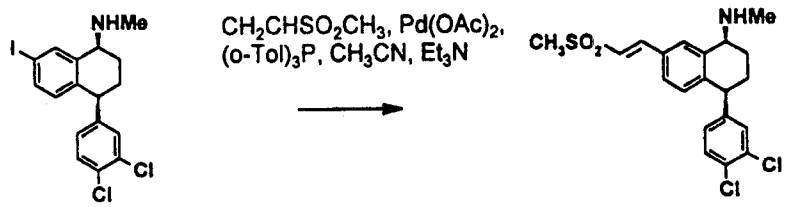
PATENTES MORENO
ADRID

éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,120 g). EM *m/z* 384 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,30 (1H, m), 2,7 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,25 (1H, t), 4,60 (1H, s), 7,00 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,60 (2H, dd), 7,80 (1H, d), 8,30 (1H, s).

Ejemplo 62

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(2-(metilsulfonil)vinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

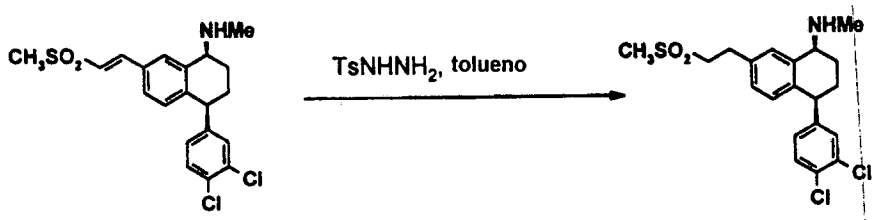


Una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (1,3 g, 0,003 moles), metilvinilsulfona (0,478 g, 0,0045 moles), acetato de paladio (0,056 g), tri(o-tolil)fosfina (0,304 g, 0,001 moles) y trietilamina (1,25 ml) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de carbonato potásico al 10%. La fase orgánica se lavó con salmuera, se

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO AGRÓNOMO
Teléf. 91 [illegible] MADRID

secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo el compuesto del subtítulo, (0,9 g, 73%). EM *m/z* 410 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,75 (1H, m), 4,00 (1H, t), 6,85 (3H, m), 7,25 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,60 (2H, d).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-(metilsulfonil)etil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

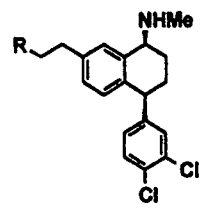


Una solución del producto de vinilsulfona del Ejemplo 62(a) (0,615 g, 0,0015 moles) y tosilhidrazina (1,4 g, 0,0075 moles) en tolueno seco (20 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se

PATRICIA KOCH MORENO
ING
C
Telé
ABRID

trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título (0,390 g). EM *m/z* 412 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,65 (3H, d), 3,00 (3H, s), 3,05 (3H, m), 3,40 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,70 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,60 (1H, d), 9,05 (2H, s).

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 62, se prepararon las siguientes etilsulfonamidas mediante la reacción del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) y la vinilsulfonamida apropiada:



Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
63	$-SO_2NH_2$	(d_6-DMSO) δ = 2,00 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,65 (3H, s), 3,00 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,65 (1H, d), 6,90 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,60 (3H, m), 9,25 (2H, s). EM *m/z* 413 $(MH)^+$.

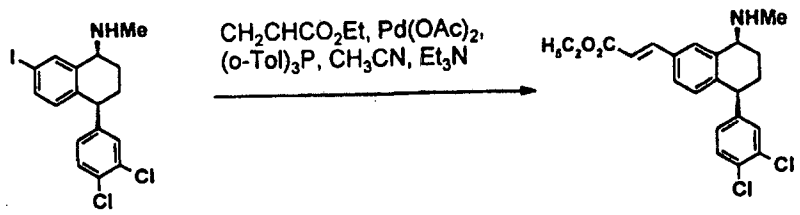
PATRICIA KOCH MORENO
ING[illegible]MAN
c[illegible] nº, 113
Telél. [illegible] - MADRID

64	$-SO_2NHCH_3$	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,60 (3H, d), 2,65 (3H, s), 2,95 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,70 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,60 (2H, d), 9,30 (2H, d). EM *m/z* 427 $(MH)^+$.
65	$-SO_2N(CH_3)_2$	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,65 (3H, d), 2,80 (6H, s), 3,00 (2H, m), 3,35 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,65 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,60 (3H, m), 9,20 (1H, s), 9,40 (1H, s). EM *m/z* 441 $(MH)^+$.

Ejemplo 66

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-(metil)propionamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(2-(etil)propioneil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

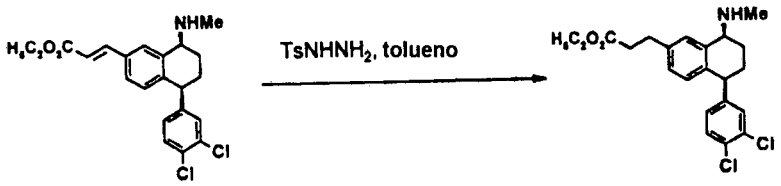


El compuesto del subtítulo se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6a(a), usando el producto de yoduro del Ejemplo 1(a) y acrilato de etilo

PATRICIA KOCH MORENO
ING[illegible] Y [illegible] MAN
[illegible] [illegible] nº. [illegible]
Teléf. 91[illegible] [illegible] ADRID

(rendimiento = 84%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,33 (3H, t), 1,83 (1H, m), 2,02 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,71 (1H, t), 3,98 (1H, dd), 4,28 (2H, q), 6,42 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,97 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,68 (1H, d). EM *m/z* 404 $(MH)^+$.

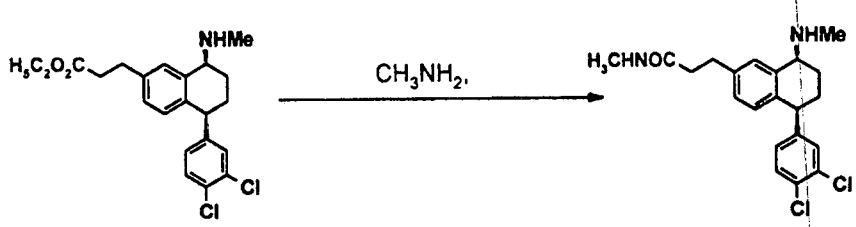
(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(2-(etil)propionil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



El compuesto del subtítulo se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 62(b), usando el producto de la etapa (a) y tosilhidrazina (rendimiento = 70,4%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,26 (3H, t), 1,82 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,53 (3H, s), 2,61 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,69 (1H, t), 3,94 (1H, dd), 4,14 (2H, q), 6,70 (1H, dd), 6,95 (2H, dt), 7,20 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,34 (1H, d). EM *m/z* 406 $(MH)^+$.

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-(N-metil)propionamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATENTES MOLINO DE REY
Telef. MADRID

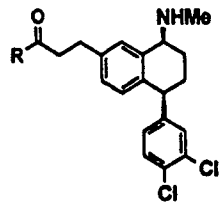


El producto de éster de la etapa (b) (0,19 g) y metilamina (5 ml) (solución al 33% en etanol) se calentaron a 100°C durante 16 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 87:12:1 a 95:5:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,142 g, 68%). ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,21 (1H, m), 2,40 (2H, t), 2,54 (3H, d), 2,67 (3H, s), 2,80 (2H, t), 4,08 (1H, t), 4,35 (1H, a), 6,65 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,80 (1H, d), 9,15 (2H, a). EM *m/z* 391 $(MH)^+$.

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 66(c), se prepararon las siguientes amidas mediante reacción del producto de éster del Ejemplo 66(b) y la amina apropiada:

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Tele
MADRID

94

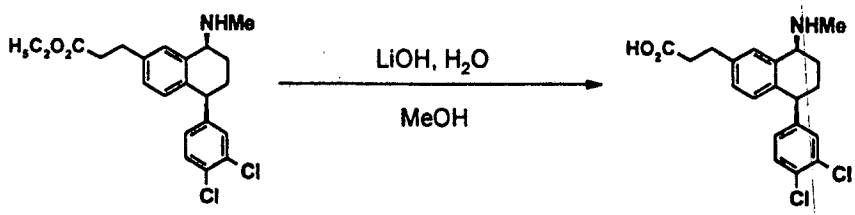


Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
67	-NH(CH$_2$)$_2$OH	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,22 (1H, m), 2,40 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,32 (2H, m), 4,09 (1H, t), 4,36 (1H, a), 4,65 (1H, a), 6,66 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 7,48 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,89 (1H, m), 9,13 (2H, a). EM *m/z* 421 (MH)$^+$.
68	-NHCH$_2$CH(OH) CH$_2$OH	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,22 (1H, m), 2,42 (2H, t), 2,68 (3H, s), 2,80 (2H, t), 2,96 (1H, m), 3,1-3,5 (4H, m), 4,08 (1H, t), 4,36 (1H, a), 6,67 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 7,31 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,85 (1H, a), 9,08 (2H, a). EM *m/z* 451 (MH)$^+$.

Ejemplo 69

Cis-(1S)-N-metil-7-(2-carboxietil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATENTES MORENO
INGENIERO
C
Telét.
MADRID

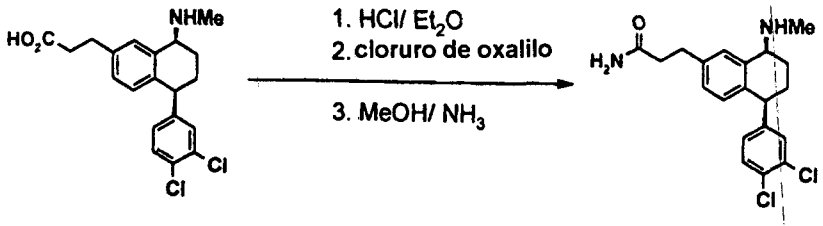


A una solución del producto de éster del Ejemplo 66(b) (1,0 g, 0,0025 moles) en agua (15 ml) y metanol (60 ml) se añadió hidróxido de litio (0,419 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 1,25 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió agua (30 ml) y el pH se ajustó a 5-6 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La suspensión se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (9:1, x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (x 3), se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se trituró con pentano:éter (19:1) dando el compuesto del título (0,80 g) en forma de un sólido de color crema-blanco. EM *m/z* 400 $(MNa)^+$. ^{1}H-RMN (Datos seleccionados) ($CDCl_3$): δ = 2,44 (3H, s), 2,50 (1H, m), 3,65-3,03 (3H, m), 3,94 (1H, m), 4,29 (1H, m), 6,78 (1H, d).

Ejemplo 70

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-propanamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATENTES MORENO
ING
c/ [illegible], 113
Teléf. 519 99 90 - MADRID



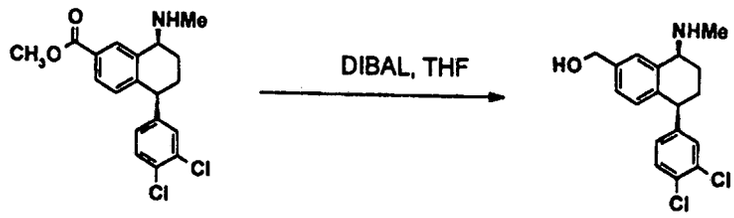
El producto ácido del Ejemplo 69 (0,57 g, 0,0015 moles) se convirtió en la sal clorhidrato usando una solución de HCl en éter y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), se enfrió en un baño de agua con hielo y después se añadieron cloruro de oxalilo (0,2 ml) y N,N-dimetilformamida (cat). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el sólido se trituró con diclorometano. El cloruro de ácido se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadió a una solución de amoniaco metanólico saturado (5 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Después de 21 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre, (18%). Se disolvieron 0,1 g de este producto en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico

PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Telé
MADRID

produciendo el compuesto del título. ($CDCl_3$): δ = 1,80 (1H, m), 1,98 (3H, m), 2,52 (5H, m), 2,92 (2H, t), 3,66 (1H, t), 3,96 (1H, q), 5,32 (1H, s), 6,71 (1H, d), 6,95 (2H, dd), 7,21 (2H, dd), 7,34 (1H, d).

Ejemplo 71

Cis-(1S)-N-metil-7-(hidroximetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

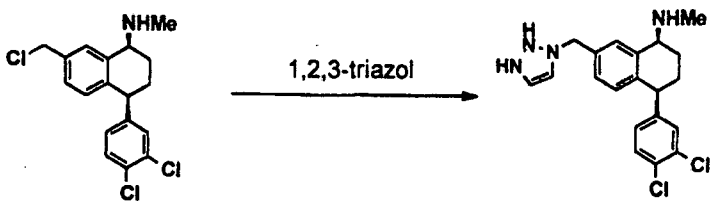


A una solución del producto de éster del Ejemplo 6(a) (3,53 g, 0,096 moles) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de hidruro de di-isobutilaluminio en tetrahidrofurano (29 ml, solución 1 M) durante 15 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 4 ml más de una solución de hidruro de di-isobutilaluminio en tetrahidrofurano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió metanol (5 ml) seguido, cuidadosamente, de una solución acuosa saturada de cloruro amónico con refrigeración con agua. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión

PATENTES Y M. MORENO
MADRID

7,62 (1H, s), 7,71 (1H, d), 9,2 (1H, a), 9,3 (1H, a).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(1)-1,2,3-triazolilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



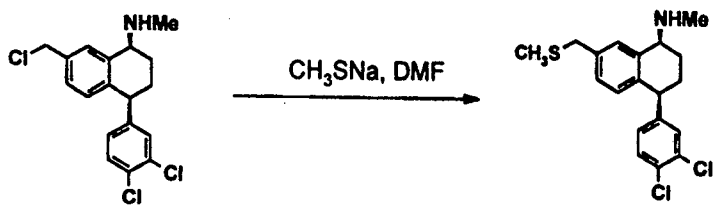
A 1,2,3-triazol (1 g) a 120°C se añadió el compuesto (72a) (0,2 g) durante 10 minutos y la reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 como disolvente, produciendo la base libre (0,049 g). El producto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título (51 mg, 23%). EM *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,65 (3H, s), 4,11 (1H, t), 4,39 (1H, a), 5,60 (2H, s), 6,75 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,32 (1H, d),

PATRICIA ... MORENO
ING ...
C ...
Teléf. ... MADRID

7,60 (3H, m), 7,74 (1H, s), 8,25 (1H, s), 9,20 (2H, a).

Ejemplo 73

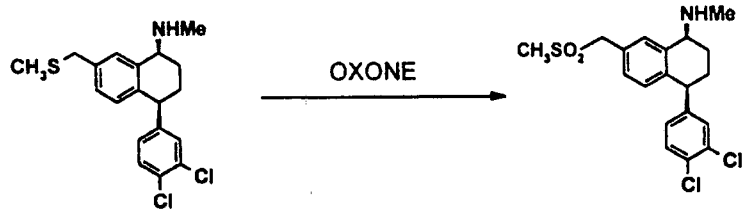
Cis-(1S)-N-metil-7-((tiometil)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto de cloruro del Ejemplo 72(a) (0,1 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió metiltiolato sódico (0,55 g) y la reacción se calentó a 75°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida produciendo el compuesto del título, (0,08 g). EM *m/z* 366 $(MH)^+$.

Ejemplo 74

Cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfonil)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



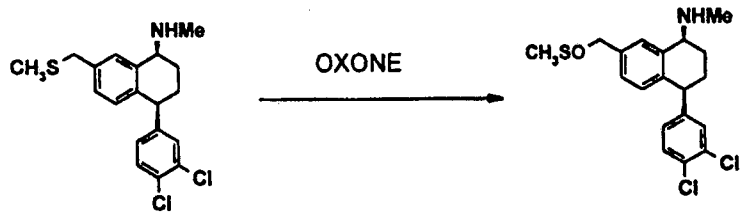
A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 73

PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Telé. ... ADRID

(0,073 g, 0,0002 moles) en alcohol isopropílico (2 ml), tetrahidrofurano (0,4 ml) y agua (0,2 ml), enfriada con un baño de agua con hielo, se añadió OXONE® ($2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$, 0,061 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una porción adicional de OXONE® (0,061 g). Después de 20 minutos, se añadieron algunas gotas de amoniaco 0,88 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (diluido 1:1 con diclorometano) como disolvente, produciendo el compuesto del título (0,06 g, 75%). EM *m/z* 398 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,0 (3H, m), 2,54 (3H, m), 2,80 (3H, s), 3,73 (1H, t), 3,98 (1H, t), 4,2 (2H, t), 6,82-7,42 (6H, m, Ar).

Ejemplo 75

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfinil)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 73

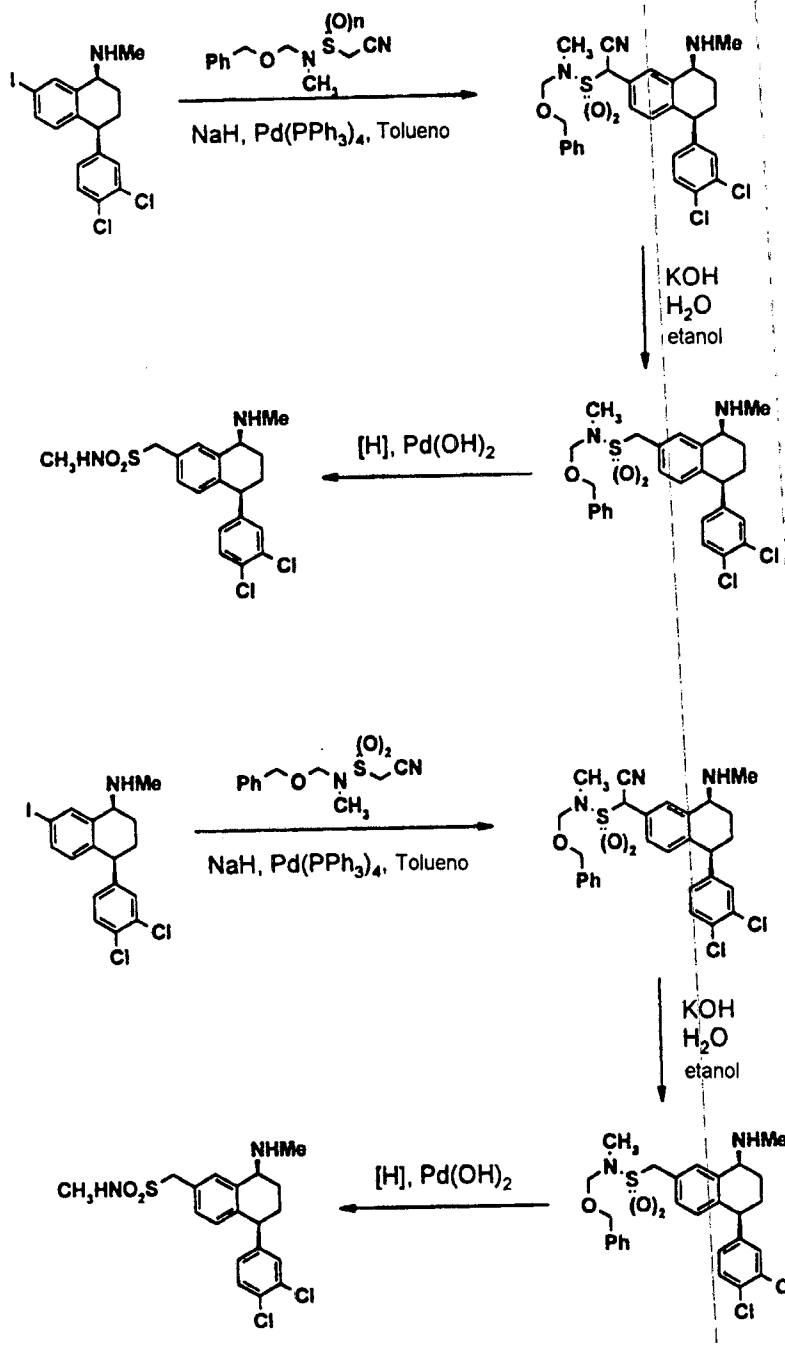
PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Teléf.
ADRID

(0,290 g, 0,00079 moles) en alcohol isopropílico (8 ml), tetrahidrofurano (1,6 ml) y agua (0,8 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió OXONE® (0,27 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (diluido 1:1 con diclorometano). El producto se disolvió en acetato de etilo y se añadieron éter dietílico (2 ml) y una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,128 g). EM *m/z* 382 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,01 (3H, m), 2,5 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,70 (1H, t), 3,95 (1H, m), 6,8-7,38 (6H, m, Ar).

Ejemplo 76

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilsulfonamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Telef. 519 59 90 - MADRID



Etapas (i)-(v): Preparación de N-[(benciloxi)metil]-(ciano)-N-metil-metanosulfonamida

(i) 2-(Clorosulfonil)acetato de metilo

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible]
[illegible] 113
Tel[illegible] MADRID

A una solución de metiltioglicolato (1,3 kg, 12,25 moles) en diclorometano (9 litros) se añadió hielo (4,5 litros). Se burbujeó lentamente gas cloro a través de la solución, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, hasta que la solución mantuvo una coloración verde clara. La solución se desgasificó con nitrógeno para eliminar el exceso de cloro, se recogió la fase orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo (1,758 kg, 83%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3,91 (3H, s), 4,63 (2H, s).

(ii) 2-[(Metilamino)sulfonil]acetato de metilo

A una solución del producto de la etapa (i) (75 g) en tetrahidrofurano (150 ml) a 5°C se añadió una solución de metilamina en tetrahidrofurano (solución 2 M, 435 ml) durante una hora. Se dejó que la suspensión amarilla se calentara a temperatura ambiente y, después de una hora, se añadió agua (750 ml). Se añadió acetato de etilo (750 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo (40,2 g), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 2,90 (3H, m), 3,75 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,77 (1H, a).

(iii) 2-{[[(Benciloxi)metil](metil)amino]sulfonil}acetato de metilo

PATENTES MORENO
ING
c
Teléf.
MADRID

A una solución de t-butóxido potásico (14,76 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a 5°C se añadió una solución del producto de la etapa (ii) (20 g) en tetrahidrofurano (50 ml) durante dos horas. Después de una hora más, se añadió una solución de bencil clorometil éter (34,35 g) en tetrahidrofurano (50 ml) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de una hora, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y los extractos orgánicos se reunieron. El disolvente se eliminó a presión reducida dando el producto bruto que se usó sin purificación adicional.

(iv) 2-{[[(Benciloxi)metil](metil)amino]sulfonil}acetamida

A una solución del producto de la etapa (iii) (60 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió una solución de amoniaco 0,880 (180 ml). Después de 18 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida, se añadió tolueno y la solución se concentró y después se calentó a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se lavó con tolueno y se secó al vacío a 40°C, dando el compuesto del título (30%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): 2,94 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,50 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,22-7,42 (6H, m), 7,69 (1H, a).

PATENTES Y MARCAS MORENO
ISO
Telé... ...RID

(v) N-[(Benciloxi)metil](ciano)-N-metilmetanosulfonamida

A una solución de N,N-dimetilformamida (4,96 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) a 5°C se añadió cloruro de oxalilo (5,28 ml). Después de 30 minutos, se añadió una solución del producto de la etapa (iv) (15 g, 0,055 moles) en tetrahidrofurano (50 ml), manteniendo la temperatura a 5°C. Después de 30 minutos, se añadió piridina (9,36 ml), la reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se reunieron y el disolvente se eliminó a presión reducida produciendo el compuesto del título (13,11 g), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3,80 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,60 (2H, s), 4,80 (2H, s), 7,30-7,41 (5H, m).

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(((N-metil-N-metilbenciléter)sulfonamido)cianometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de hidruro sódico (0,24 g) en tolueno (12 ml) y DME (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución del producto de la etapa (v) (0,726 g) en tolueno (3 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,231 g) y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Se añadió una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,864 g) en tolueno (3 ml) y la reacción se

PATENTES MACH MORENO
MADRID

calentó a reflujo durante 96 horas. La reacción se enfrió, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando 100:0 a 95:5 de diclorometano:metanol como disolvente, dando el compuesto del subtítulo, (1,1 g). EM *m/z* 559 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,80 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,15 (1H, m), 3,75 (1H, m), 4,00 (1H, t), 4,60 (4H, m), 6,90-7,70 (11H, m, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(((N-metil-N-metilbenciléter)sulfonamido)metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de hidróxido potásico (0,605 g) en agua (15 ml) se añadió una solución del producto de nitrilo de la etapa (a) (1,0 g) en etanol (15 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 68 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo, (0,8 g), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 533 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,60 (3H, m), 1,80 (1H, m), 2,50 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,70 (1H, m), 3,95 (1H, m), 4,20 (2H, s),

PATRICIA HIGH MORENO
ING
c
Telef. 91
MADRID

4,50 (4H, s), 6,80-7,70 (11H, m).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilsulfonamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

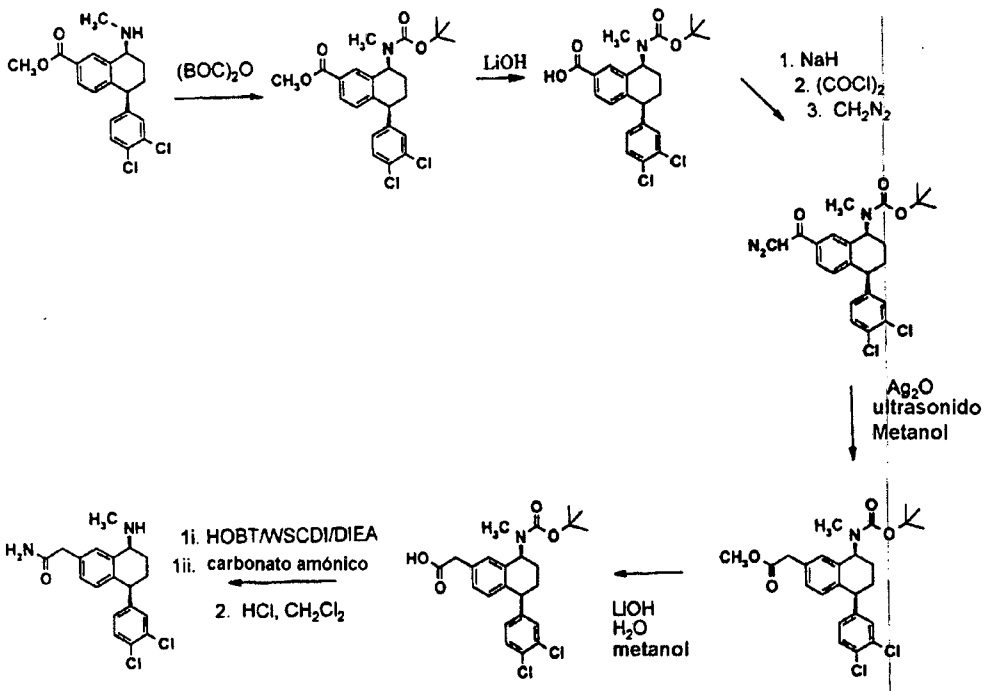
A una solución del producto de la etapa (b) (0,28 g) en metanol (20 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de paladio (0,05 g) y ácido metanosulfónico (0,2 ml) y la reacción se calentó a 60°C en una atmósfera de hidrógeno a 414 kPa durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro Arbacel™. Se añadió agua al filtrado, la solución se hizo básica con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío, se trituró con éter dietílico y se secó, produciendo el compuesto del título, (0,080 g). EM *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,30 (1H, m), 2,55 (2H, d), 3,30 (3H, s), 4,10 (1H, m), 4,25 (2H, q), 4,40 (1H, s), 6,75 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,60 (2H, m),

PATRICIA HOCK MORENO
ING
C
Teléf. 519

9,20 (1H, s), 9,30 (1H, s).

Ejemplo 77

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((carboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(carboximetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de éster producido en el Ejemplo 6(a) (4,3 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y di-isopropiletilamina (1,68 g) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,84 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió tolueno y la solución se lavó con agua (x 2) y

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 09 9 - MADRID

salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando 9:1 de pentano:acetato de etilo, produciendo el compuesto del subtítulo (4,4 g, 80%). EM *m/z* 482 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,79 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,22 (1H, a), 5,30 (0,45 H, a), 5,49 (0,55H, a), 6,79 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,91 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del carbamato producido en la etapa (a) (2,0 g) en metanol (120 ml) y agua (30 ml), junto con hidróxido de litio monohidrato (0,724 g) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el residuo se disolvió en agua (60 ml) y el pH se ajustó a 3-4 usando una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. La solución se extrajo con diclorometano (x5), los orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo, (1,81 g), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 468 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,55 (9H, s), 1,80 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,66 (3H, s), 4,22 (1H, a), 5,32 (0,45H, a), 5,50 (0,55H, a), 6,80 (1H, dd), 7,05 (1H, dd), 7,10 (1H,

PATENTES KOCH MORENO
INO... ...AN
C... ...113
Telef. 91... ...ADRID

s), 7,34 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,00 (1H, a).

(c) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(diazometilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de la sal sódica de (77b) (8,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C, se añadió N,N-dimetilformamida (cat.) seguido de cloruro de oxalilo (3,2 g, 1,5 eq.) durante 30 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución se enfrió a 0°C, se añadió una solución de diazometano (2 equivalentes) en éter dietílico (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo a 0°C, se añadió una solución de diazometano (2 equivalentes) en éter dietílico (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 1 hora, eliminando el exceso de diazometano y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre éter dietílico y ácido cítrico acuoso al 10%, la fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 3:1 de pentano:acetato de etilo como disolvente, produciendo el compuesto del

PATRICIA KOCH MORENO
ING. S Y L. MAN
c [illegible] na. 115
Telét. [illegible] - ADRID

subtítulo, (3,7 g, 46%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,79 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,65 (3H, t), 4,21 (1H, a), 5,30 (0,45H, a), 5,48 (0,55H, a), 5,87 (1H, s), 6,79 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,61 (1H, s).

(d) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(metilacetoxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del compuesto producido en la etapa (c) (0,173 g) en metanol (4 ml) se añadió trietilamina (1 ml) y óxido de plata (I) (0,024 g) y la mezcla se sonicó en un baño de ultrasonidos durante 35 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 4:1 de pentano:acetato de etilo como disolvente, produciendo el compuesto del subtítulo, (57%). EM *m/z* 496 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,73 (3H, s), 4,15 (1H, a), 5,30 (0,45H, a), 5,47 (0,55H, a), 6,80 (1H, a), 6,91 (1H, d), 7,09 (3H, m), 7,33 (1H, d).

(e) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(acetoxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del éster producido en la etapa (d) (0,1 g) en metanol (4 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,042 g) y la mezcla se calentó a

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ [illegible] nº 113
Teléf. 519[illegible] - MADRID

reflujo durante 1,25 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua y el pH se ajustó a 2 usando ácido clorhídrico acuoso 2 N. La solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título (96%), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 482 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,63 (3H, s), 3,65 (2H, s), 4,15 (1H, a), 5,29 (0,45H, a), 5,46 (0,55H, a), 6,80 (1H, a), 6,93 (1H, d), 7,12 (3H, m), 7,32 (1H, d).

(f) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-((carboxamido)metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del ácido producido en la etapa (e) (0,092 g), hidroxibenzotriazol (0,041 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (0,046 g) y carbonato amónico (0,038 g) en dioxano (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,087 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo (98%),

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c ... 113
Tele... ...ADRID

que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, m), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,56 (2H, s), 4,15 (1H, t), 5,29 (0,45H, a), 5,41 (0,55H, a), 5,50 (1H, a), 5,69 (1H, a), 6,81 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,10 (3H, m), 7,32 (1H, d).

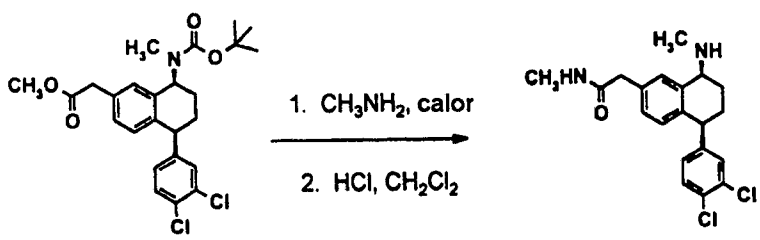
(g) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((carboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del compuesto producido en la etapa (f) (0,091 g) en diclorometano (5 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y la solución se saturó con gas cloruro de hidrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x3) y después se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título, (0,065 g, 91%). EM *m/z* 363 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,98 (1H, m), 2,22 (3H, m), 2,88 (3H, s), 3,58 (2H, s), 4,15 (1H, dd), 4,48 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,24 (2H, dt), 7,45 (2H, s), 7,50 (1H, d).

Ejemplo 78

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilcarboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATENTES MORENO
IND
C
Tele
MADRID



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-((N-metilcarboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del producto de éster del Ejemplo 77(d) (0,043 g) en etanol (0,5 ml) y metilamina en etanol (solución al 33%) (0,5 ml) se calentó a 90°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando 98:2:0,25 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 como disolvente, dando el compuesto del subtítulo (0,033 g, 77%). EM *m/z* 495 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,25 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,80 (3H, d), 3,54 (2H, s), 4,15 (1H, a), 4,29 (0,45H, a), 5,42 (0,55H, a), 6,82 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,08 (3H, m), 7,32 (1H, d).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilcarboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del producto de la etapa (a) (0,033 g) en diclorometano (5 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo

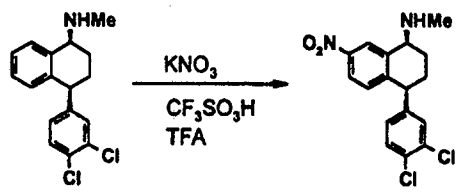
PATENTES MORENO
ING
Tele MADRID

116

y la solución se saturó con gas cloruro de hidrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x3) y después se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título, (0,023 g, 85%). EM *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 2,06 (2H, m), 2,21 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,72 (3H, d), 3,32 (1H, d), 3,47 (1H, d), 3,95 (1H, a), 4,12 (1H, a), 6,66 (1H, a), 6,83 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,70 (1H, s).

Ejemplo 79

Cis-(1S)-N-metil-7-(nitro)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



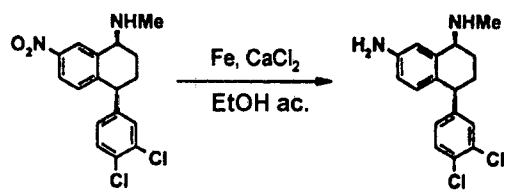
A una solución agitada de clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (7,8 g, 0,0228 moles) en ácido trifluoroacético (70 ml) en un baño de agua con hielo se añadió ácido tríflico (7 ml) seguido de nitrato potásico (2,32 g, 0,0228 moles). Después de 1,5 horas, la reacción se vertió en una mezcla de hielo y amoniaco 0,88 y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Los extractos

PATRICIA HOSH MORENO
ING
c
Teléi. 5
nº. 113
ADRID

orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 99,8:0,2 a 99,2:0,8 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del título (3,8 g, 44%). [que contenía aprox. un 5% del isómero 5-nitro]. EM *m/z* 351 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,1 (4H, m), 2,5 (3H, s), 3,8 (1H, t), 4,1 (1H, m), 6,9 (1H, dd), 7,0 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,9 (1H, dd), 8,3 (1H, s).

Ejemplo 80

Cis-(1S)-N-metil-7-(amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto del Ejemplo 79 (14,7 g, 0,0419 moles) en etanol acuoso al 85% (300 ml) se añadió polvo de hierro (21,1 g, 0,376 moles) y cloruro cálcico (2,1 g, 0,019 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de Arbacel™, eluyendo con acetato de etilo. El filtrado recogido se concentró a presión reducida, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión

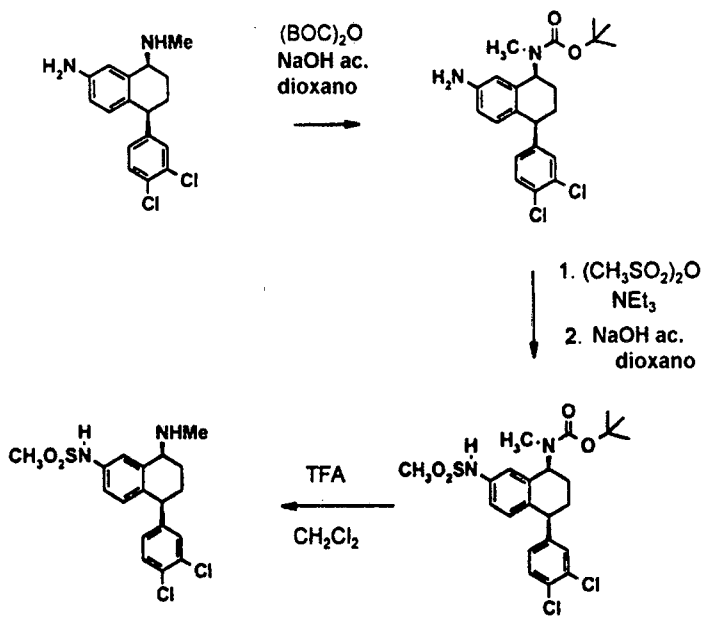
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L...MAN
c... ...g na. 113
Telef... ...ADRID

reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 98:2 de diclorometano:metanol a 90:10:1 de diclorometano:metanol:amoniaco, dando el compuesto del título (9 g, 67%). EM *m/z* 321 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,1 (4H, m), 2,6 (3H, s), 3,7 (2H, a), 3,8 (1H, m), 3,9 (1H, m), 6,5 (1H, d), 6,6 (1H, d), 6,9 (1H, s), 7,0 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,3 (1H, d), que estaba precedido en la columna por el isómero 5-amino que se aisló en estado puro mediante una cromatografía adicional, eluyendo con una mezcla 99,8:0,2 de diclorometano:metanol (390 mg, 3%). EM *m/z* 321 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, datos parciales): δ = 1,8-2,2 (4H, m), 3,8 (1H, m), 4,0 (1H, m), 6,6 (1H, d), 6,9 (1H, d), 7,0 (1H, d), 7,1 (1H, t), 7,3 (1H, d).

Ejemplo 81

Cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA HICH MORENO
ING... Y ...MAN
c ... g na, 113
Teléi. 51... 96 - MADRID



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de amina del Ejemplo 80 (0,65 g, 0,00202 moles) en una mezcla de dioxano (8 ml), agua (2 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (2 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,442 g, 0,00202 moles). Después de 1 hora, la reacción se ajustó a pH 4 usando una solución acuosa de ácido cítrico al 5% y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 99,8:0,2 de diclorometano:metanol, dando el

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c... ...na, 113
Telé... ...MADRID

compuesto del subtítulo, (0,33 g, 39%). EM *m/z* 421 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$)(datos seleccionados): δ = 1,5 (9H, s), 1,7 (2H, m), 2,0 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,6 (2H, s), 4,1 (1H, t).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de la amina preparada en la etapa (a) (0,32 g) y trietilamina (0,328 ml) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se añadió anhídrido metanosulfónico (0,273 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua y trietilamina (0,328 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se agitó en una solución de hidróxido sódico acuoso 1 N:dioxano (1:1) durante 0,5 horas, se extrajo en acetato de etilo (x2), los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo, (0,337 g, 89%). EM *m/z* 518 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,56 (9H, s), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,63 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,17 (1H, m), 5,41 (1H, m), 6,36 (1H, m), 6,78-7,36 (6H, m, Ar).

(c) Cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 93 - MADRID

diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (b) (0,12 g) en diclorometano, enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió ácido trifluoroacético (0,275 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se vertió en una solución enfriada de amoniaco 0,880:agua (1:3) y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco, dando el compuesto del título (0,06 g, 63%). EM *m/z* 518 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,0 (4H, m), 2,6 (3H, s), 3,0 (3H, s), 3,8 (1H, m), 4,0 (1H, m), 6,78-7,38 (6H, m, Ar).

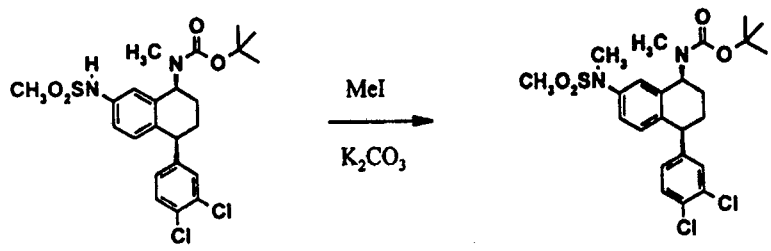
Ejemplo 82

Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metil(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(N-metil(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA HOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ Cartagena, 113
Telef. 519 [illegible] - MADRID

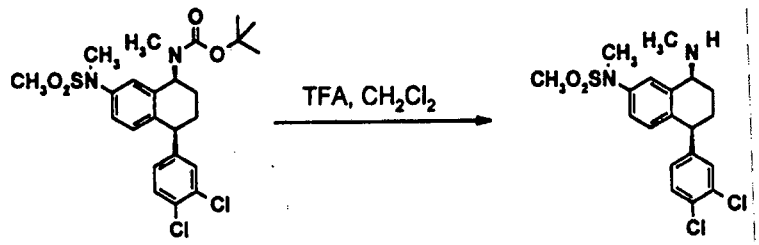
111



A una solución del compuesto del Ejemplo 81(b) (0,23 g) en acetona (2 ml) se añadió carbonato potásico (0,067 g) y yoduro de metilo (0,09 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre carbonato potásico acuoso al 10% y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 99,5:0,5 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del subtítulo, (0,15 g, 63%). EM *m/z* 530 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,5 (9H, s), 1,8 (2H, m), 2,0 (1H, m), 2,3 (1H, m), 2,6 (3H, s), 2,9 (3H, s), 3,3 (3H, s), 4,2 (1H, s), 5,5 (1H, m), 6,8-7,3 (6H, m, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metil(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

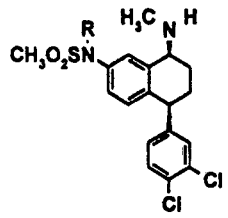
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c... ...na, 113
Telef. 519...90 - MADRID



A una solución del producto de la etapa (a) (0,15 g) en diclorometano, enfriada en un baño de agua con hielo se añadió ácido trifluoroacético (0,23 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se vertió en una solución enfriada de amoniaco 0,88:agua (1:1) y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98:2 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del título, (0,082 g, 67%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,0 (4H, m), 2,7 (3H, s), 2,9 (3H, s), 3,2 (3H, s), 3,3 (1H, m), 4,0 (1H, m), 6,8-7,4 (6H, m).

Usando el procedimiento del Ejemplo 82, se prepararon las siguientes sulfonamidas usando el producto de sulfonamida del Ejemplo 81(b) y el agente alquilante apropiado:

PATENTES KOCH MORENO
ING
c
Teléf. 519
ADRID

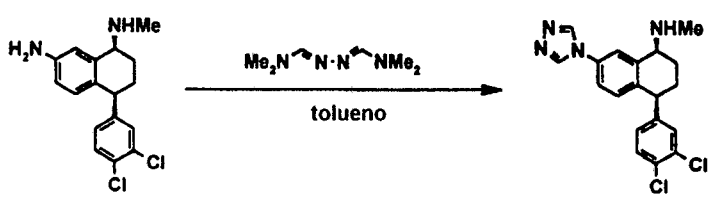


Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y espectro de masas
83[1]	$-CH_2CH_2OH$	(d_6-DMSO): δ = 1,92-2,29 (4H, m), 2,64 (3H, m), 3,08 (3H, s), 3,38 (2H, m), 3,66 (2H, m), 4,12 (1H, m), 4,43 (1H, m), 6,78-7,79 (6H, Ar), 9,38 (1H, a), 9,59 (1H, a). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
84[1]	$-CH_2CH_2OCH_3$	(d_6-DMSO): δ = 1,92-2,28 (4H, m), 2,66 (3H, m), 3,08 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,34 (2H, m), 3,80 (2H, m), 4,16 (1H, m), 4,44 (1H, a), 6,72-7,80 (6H, Ar), 9,47 (1H, a), 9,70 (1H, a). EM *m/z* 457 $(MH)^+$.

[1] Sal clorhidrato

Ejemplo 85

Cis-(1S)-N-metil-7-(N-(4)-1,2,4-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



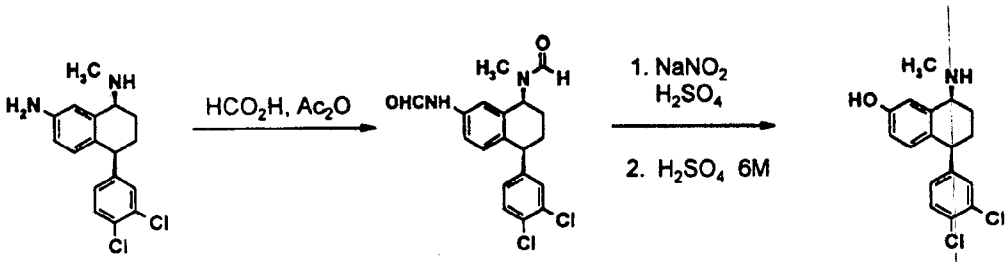
A una solución del producto del Ejemplo 80 (0,4 g, 0,00125 moles) en tolueno (10 ml) se añadió N'-[(E)-(dimetilamino)metilideno]-N,N-dimetilhidrazonoformamida (J.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] 113
Teléf. 519[illegible] MADRID

Chem. Soc. (C), 1967, 1664) (0,212 g) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,284 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:100:5 de acetato de etilo:pentano:dietilamina a 100:5:5 de acetato de etilo:metanol:dietilamina, produciendo el compuesto del título, (0,194 g, 42%). EM *m/z* 374 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,93 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,78 (1H, t), 4,06 (1H, t), 6,97 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 7,13 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 8,46 (2H, s).

Ejemplo 86

Cis-(1S)-N-metil-7-hidroxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-formil-7-(N-formilamino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

Se añadió ácido fórmico (2,45 ml) a una solución agitada de anhídrido acético (4,9 ml), enfriado en un baño de agua con hielo. Esto se calentó a 50°C durante 0,25 h, se enfrió a 5°C y se añadió a una solución del producto del Ejemplo 80 (1,37 g) en ácido fórmico (2,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió agua con hielo y la mezcla se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:0 a 95:5 de diclorometano:metanol, produciendo el compuesto del subtítulo, (1,1 g, 74%). EM *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,95 (3H, m), 2,30 (1H, m), 2,75 (2H, d), 2,80 (1H, d), 4,20 (1H, m), [4,70 (m), 5,70 (t), 1H], 6,80-8,70 (6H, Ar).

(b) <u>Cis-(1S)-N-metil-N-formil-7-(hidroxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

A una solución del producto de la etapa (a) (0,995 g) en acetona (28,5 ml) se añadió una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (5,7 ml) y agua (28,5 ml) en un baño de agua con hielo. Se añadió nitrito sódico (0,217 g), se agitó en el baño de agua con hielo durante 0,5 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y [illegible]
C. [illegible] nº, 113
Telél. 519 [illegible] - MADRID

reacción se calentó a 75°C durante 2 horas, se enfrió en un baño de agua con hielo y se basificó con una solución acuosa concentrada de hidróxido amónico. La reacción se extrajo con acetato de etilo (x 3), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:0 de diclorometano:metanol a 95:5 de diclorometano:metanol, produciendo el compuesto del subtítulo, (0,66 g, 66%). EM *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 2,00 (4H, m), 2,8 (3H, m), 4,15 (1H, m), [4,70(m), 5,70 (m), 1H], 6,60-8,3 (6H, Ar).

(c) Cis-(1S)-N-metil-7-hidroxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

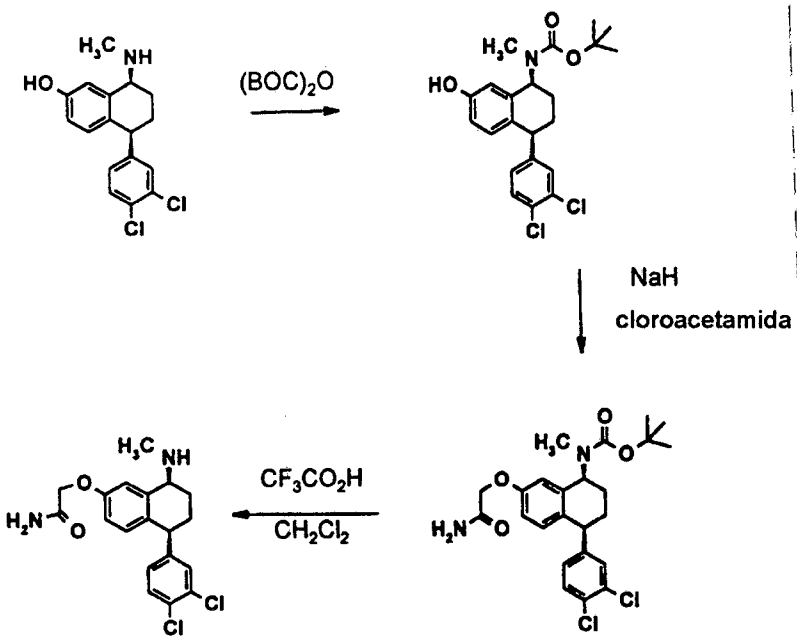
A una solución del producto de la etapa (b) (0,64 g) en dioxano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 6 M (15 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua. La solución se basificó usando una solución acuosa concentrada de hidróxido amónico, se extrajo con acetato de etilo (x3) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto

PATRICIA MUÑOZ MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ Castelló nº, 113
Teléf. 91[illegible] - MADRID

se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo el compuesto del título. EM *m/z* 322 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,80 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,70 (1H, t), 3,95 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,65 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,95 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 7,30 (1H, d).

Ejemplo 87

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-[(oxa)-acetamido)]-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(hidroxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto del Ejemplo 86 (0,4 g, 0,00124 moles) en diclorometano (15 ml) y di-

PATENTES MOLIN MORENO
ING
c/ [illegible] nº, 113
Telé. [illegible] - MADRID

isopropiletilamina (0,23 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,297 g, 0,00136 moles). Después de 22 horas, la reacción se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (x3) y agua (x3). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 a 5:1 de pentano:acetato de etilo, dando el compuesto del subtítulo (0,41 g). EM *m/z* 423 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,7 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,6 (3H, d), 4,08 (1H, s), 5,38 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,70 (2H, dd), 6,82 (2H, m), 7,04 (1H, d), 7,30 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(oxa)-acetamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (a) (0,03 g) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió hidruro sódico (0,0025 g, dispersión al 80% en aceite) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloroacetamida (0,0072 g) y la reacción se calentó a 50-60°C durante 2 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida,

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO AERONAUTICO
C/ [illegible] nº, 113
Telef. 515 [illegible] - MADRID

dando el compuesto del subtítulo, que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 497 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN (datos parciales) ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,74 (2H, m), 2,0 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 4,14 (1H, m), 5,50 (1H, d), 6,78 (2H, m), 6,90 (1H, d), 7,07 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,35 (1H, d).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((oxa)-acetamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

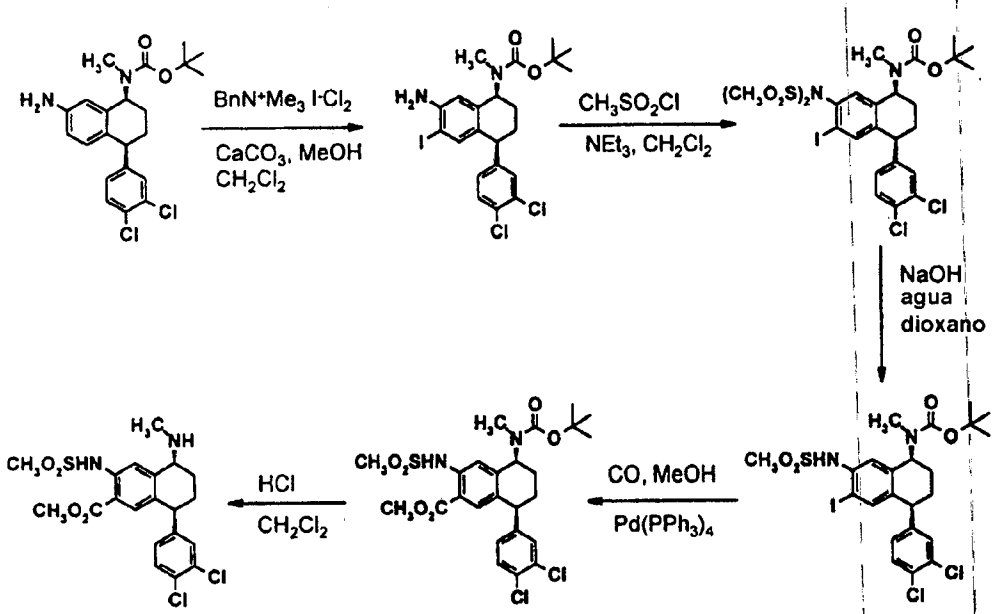
A una solución del producto de la etapa (b) (0,034 g) en diclorometano (0,4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,054 ml). Después de 1,5 horas, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se basificó (pH 10) con solución de amoniaco y se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando la base libre (0,01 g). El producto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada del cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío, se trituró con éter dietílico y se secó, produciendo el compuesto del título (16 mg). EM *m/z* 380 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 1,9 (1H, m), 2,00 (2H, t), 2,52

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

(3H, s), 3,67 (1H, t), 3,95 (1H, t), 4,51 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,74 (3H, m), 6,95 (2H, dt), 7,20 (1H, s), 7,35 (1H, d).

Ejemplo 88

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboximetil)-7-(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-yodo-7-amino-4-(3,4-(diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto del Ejemplo 81(a) (1,55 g, 0,00368 moles) en diclorometano (35 ml) y metanol (14 ml) se añadió carbonato cálcico (0,52 g, 0,00519 moles) y dicloroyodato de benciltrimetilamonio (1,4 g, 0,00402

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
...ón nº, 113
Telé... ...ADRID

moles) y la reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (50 ml) y se extrajo con diclorometano (x2). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla 95:5 a 9:1 de pentano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del subtítulo (0,867 g, 43%). EM *m/z* 564 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ 1,50 (9H, s), 1,65 (2H, m), 1,93 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,62 (1,8H, s), 2,64 (1,2H, s), 4,06 (3H, m), 5,16 (0,4H, a), 5,36 (0,6H, a), 6,57 (1H, s), 6,83 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,34 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(yodo)-7-((bis-metilsulfonil)amino)-4-(3,4-(diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del compuesto de la etapa (a) (0,627 g, 0,00115 moles) en diclorometano (10 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió trietilamina (0,4 ml, 0,00287 moles) y cloruro de metanosulfonilo (0,195 ml, 0,00252 moles) y la reacción se agitó durante 17 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano (25 ml) y agua (25 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla

PATRICIA KOCH MORENO
INGL... Y ...L ...AN
C... ... ...m. 113
Telé... ... ...ADRID

85:15 a 4:1 de pentano:acetato de etilo, dando el compuesto del subtítulo, (0,705 g, 87%). EM *m/z* 720 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,77 (2H, a), 1,99 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,64 (3H, s), 3,42 (2,1H, s), 3,49 (0,9H, a), 3,58 (0,9H, a), 3,63 (2,1H, s), 4,15 (1H, m), 5,23 (0,3H, a), 5,39 (0,7H, a), 6,73 (1H, a), 7,16 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,55 (1H, s).

(c) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(yodo)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del compuesto de la etapa (b) (0,705 g, 0,001 moles) en dioxano (9 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El dioxano se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se acidificó (pH 4) mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título (0,62 g, 99%). EM *m/z* 642 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,12 (1H, m), 5,25 (0,35H, a), 5,36 (0,65H, a), 6,60 (1H, s), 6,80 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,40 (3H, m).

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C/ CARRERA NR. 113
TELEFONO MADRID

134

(d) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(metoxicarbonil)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (c) (0,283 g, 0,00045 moles) en metanol (10 ml) se añadió trietilamina (0,095 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,026 g) y la reacción se calentó a 80°C en una atmósfera de monóxido de carbono a 690 kPa durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó sobre sílice usando una mezcla 3:1 de pentano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del subtítulo (0,235 g, 93%). EM *m/z* 574 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,01 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,19 (1H, m), 5,27 (0,25H, a), 5,39 (0,75H, a), 6,79 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,63 (1H, s), 10,3 (1H, s).

(e) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboximetil)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

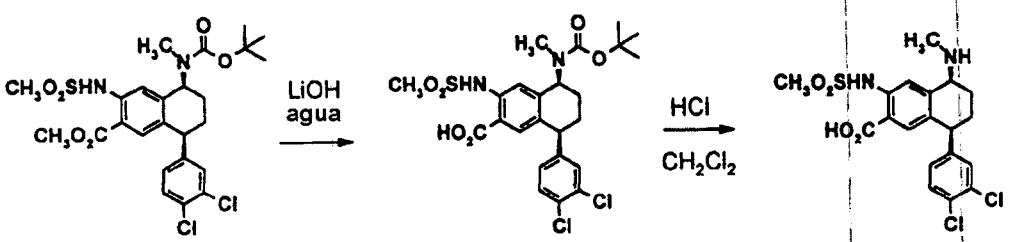
Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución del producto de la etapa (d) (0,037 g) en diclorometano (5 ml), enfriada con un baño de agua con hielo, durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 40 minutos y el disolvente se eliminó a presión reducida

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO DE CAMINOS
C/ [illegible] 113
Telef. [illegible] - MADRID

produciendo el compuesto del título (0,032 g). EM *m/z* 456 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,17 (3H, m), 2,88 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,19 (1H, dd), 4,56 (1H, t), 7,24 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,80 (1H, s).

Ejemplo 89

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



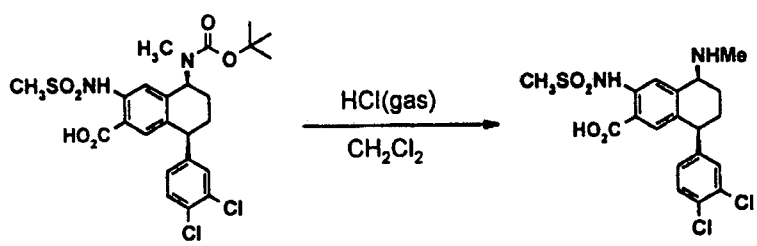
(a) <u>Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(carboxi)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

A una solución del producto del Ejemplo 88(d) (0,185 g, 0,00033 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió agua (5 ml) e hidróxido de litio monohidrato (0,03 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se calentó a 50°C durante 7 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida, el residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml) y se

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible]
[illegible] MADRID

acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico al 30%. La capa acuosa se lavó con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo (0,177 g, 98%). EM *m/z* 560 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,55 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,01 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,67 (0,6H, a), 2,72 (2,4H, s), 3,07 (3H, s), 4,18 (1H, m), 5,34 (1H, a), 6,81 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,53 (1H, a), 7,70 (1H, a), 10,15 (0,2H, a), 10,18 (0,8H, s).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-7-(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



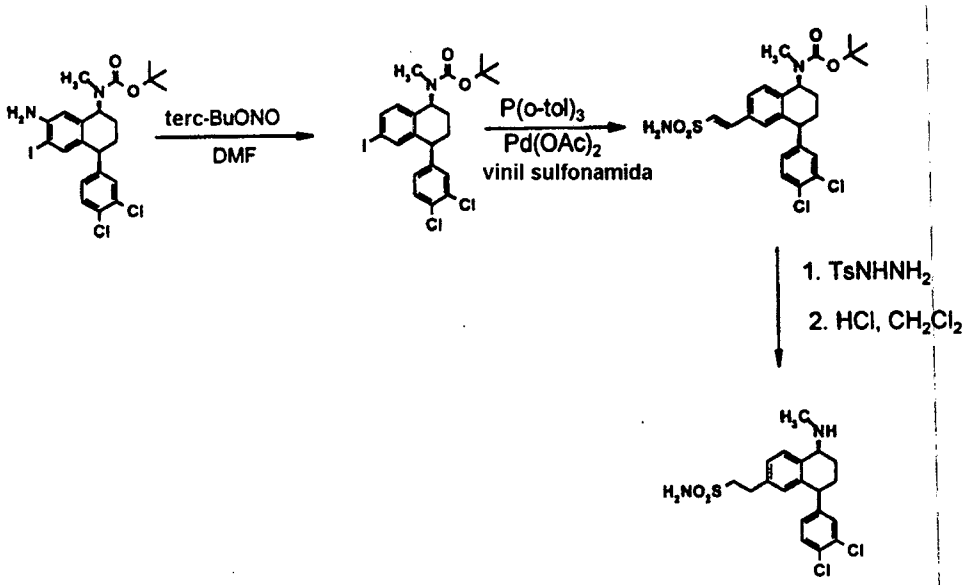
Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución del compuesto de la etapa (a) (0,021 g) en diclorometano (5 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, durante 20 minutos. La reacción se agitó durante 17 horas y el disolvente se retiró a presión reducida produciendo el compuesto del título (0,017 g, 92%). EM *m/z* 443 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,26 (3H, m),

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
c ... 113
Tel... - ADRID

2,89 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,18 (1H, m), 4,55 (1H, a), 7,22 (1H, d), 7,50 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,79 (1H, s).

Ejemplo 90

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(2-(sulfonamido)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-yodo-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A N,N-dimetilformamida (1 ml) a 60°C se añadió nitrito de terc-butilo (0,07 ml), seguido de una solución del producto del Ejemplo 88(a) (0,24 g, 0,00044 moles) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de 10 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El

PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Telef. 510
ADRID

residuo se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de 95:5 a 9:1 de pentano:acetato de etilo, produciendo el compuesto del subtítulo (0,134 g, 57%). EM *m/z* 550 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,51 (9H, s), 1,74 (2H, a), 1,96 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,62 (3H, s), 4,13 (1H, m), 5,21 (0,35H, a), 5,40 (0,65H, a), 6,79 (1H, a), 6,95 (1H, a), 7,10 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,58 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(2-sulfonamido)vinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento general descrito en el Ejemplo 62(a), usando el producto de la etapa (a) y vinilsulfonamida. EM *m/z* 528 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75 (2H, a), 2,01 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,63 (3H, s), 4,19 (1H, m), 4,72 (2H, s), 5,28 (0,4H, a), 5,45 (0,6H, a), 6,83 (2H, m), 7,11 (3H, m), 7,35 (3H, m).

(c) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(2-(sulfonamido)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento general descrito en el Ejemplo 62(b), usando el compuesto de la etapa (b). EM *m/z* 530 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,51 (9H, s), 1,73 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,07 (2H, m), 3,34 (2H, m), 4,16

PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Tel
ARID

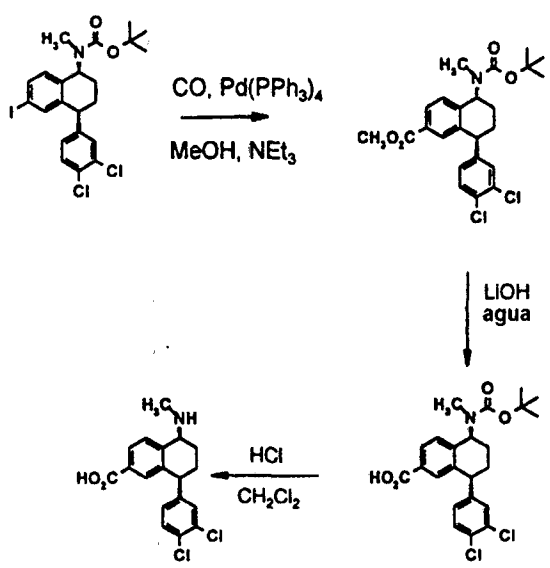
(1H, a), 4,54 (2H, a), 5,27 (0,3H, a), 5,42 (0,7H, a), 6,80 (2H, a), 7,11 (3H, m), 7,36 (1H, m).

(d) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(2-(sulfonamido)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(b), partiendo del compuesto de la etapa (c). EM *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,23 (3H, m), 2,83 (3H, s), 3,01 (2H, m), 3,22 (2H, m), 4,17 (1H, dd), 4,46 (1H, a), 6,83 (1H, s), 7,18 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,53 (2H, m).

Ejemplo 91

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-

PATENTES MORENO
INGENIEROS
Telef. 519 MADRID

(metoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento del Ejemplo 6(a), partiendo del producto del Ejemplo 90(a). EM *m/z* 482 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,74 (2H, a), 2,01 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,24 (1H, m), 5,29 (0,4H, a), 5,46 (0,6H, a), 6,78 (1H, a), 7,05 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,92 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(a), partiendo del compuesto de la etapa (a). EM *m/z* 468 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,76 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,64 (3H, s), 4,24 (1H, m), 5,31 (0,4H, a), 5,50 (0,6H, a), 6,79 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,97 (1H, d).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

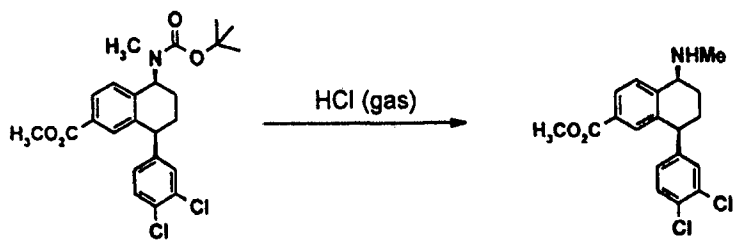
El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(b), partiendo del producto del Ejemplo 91(b). EM *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,25 (3H, m), 2,86 (3H, s), 4,24 (1H, dd), 4,56 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,59

PEZUELA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
AJRID

(1H, s), 7,62 (1H, d), 7,99 (1H, d).

Ejemplo 92

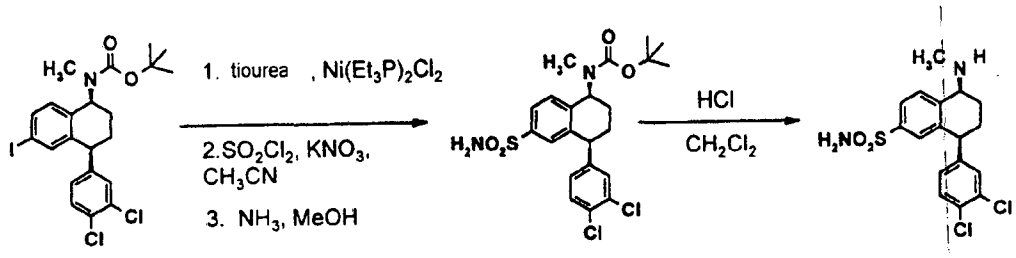
Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboximetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(b), partiendo del producto del Ejemplo 91(a). EM *m/z* 364 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 2,01 (1H, m), 2,24 (3H, m), 2,86 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,23 (1H, dd), 4,57 (1H, a), 7,20 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,98 (1H, d).

Ejemplo 93

Cis-(1S)-N-metil-6-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) <u>Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(sulfonamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-</u>

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ... MAN
... 113
... MADRID
Tel...

naftalenamina

A una solución del producto del Ejemplo 90(a) (0,522 g, 0,001 moles) y tiourea (0,114 g, 0,0015 moles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió dicloruro de bis(trietilfosfina)níquel (0,0366 g) y cianoborohidruro sódico (solución 1 M en tetrahidrofurano) (0,15 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 4 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso (1 N, 5 ml), la reacción se agitó durante 1 hora y se basificó usando solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando un tiol bruto (0,49 g), que se usó sin purificación adicional. Una solución del tiol bruto (0,1 g) en acetonitrilo (2 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadieron cloruro de sulfurilo (0,08 g) y nitrato potásico en polvo (0,06 g). Después de 1 hora, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en solución saturada de metanol amoniacal y se dejó en reposo durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con

PETER [illegible] HORSCHO
[illegible] AN
[illegible] 113
Tele[illegible] ADRID

una mezcla 97,5:2,5 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del subtítulo, (0,031 g). EM *m/z* 501 $(MNH_4)^+$. ^1H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,80 (2H, m), 2,06 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,65 (3H, s), 4,25 (1H, a), 4,80 (2H, a), 5,30 (0,45H, a), 5,47 (0,55H, a), 6,79 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,80 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-6-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

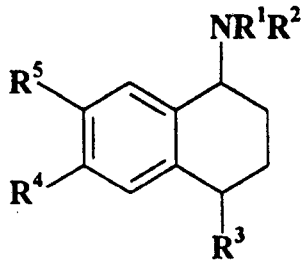
A una solución del producto de la etapa (a) (9,031 g) en diclorometano (5 ml) enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió gas cloruro de hidrógeno hasta que la solución se saturó. Después de agitar durante 1 hora, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x2) y se trituró con éter dietílico. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título (0,15 g). EM *m/z* 386 $(MH)^+$. ^1H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,07 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,75 (1H, t), 4,04 (1H, t), 4,70 (2H, a), 6,94 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,74 (1H, dd).

PATRICIA HOCH MORENO
ING[illegible] Y [illegible]MAN
c [illegible]na, 113
Teléf. 519 89 90 - MADRID

144

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4 y R^5 representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A$, representando n 0, 1 ó 2, con la condición de que al menos uno de R^4 y R^5 sea distinto de H;

A representa:

$CONR^6R^7$ o $SO_2NR^6R^7$, en los que R^6 y R^7 representan independientemente H, cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6},

estando el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre OH, CO_2H, cicloalquilo C_{3-6}, NH_2, $CONH_2$, alcoxi C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6} y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y

PATRICIA NIETO MORENO
ING... Y ... MAN
c ... na, 113
Telef. 51... 99 - MADRID

O);

además, R^6 y R^7, junto con el átomo de N al que están unidos, pueden representar un anillo de pirrolidina o piperidina (anillos que están opcionalmente sustituidos con OH o $CONH_2$) o un anillo de morfolina (que está opcionalmente sustituido con $CONH_2$);

CO_2R^8, en el que R^8 representa H o alquilo C_{1-6};

NR^9R^{10}, en el que R^9 y R^{10} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-6})SO_2-, (alquilo C_{1-6})CO-, H_2NSO_2- o H_2NCO-;

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6}, NH_2, OH, =O y $CONHCH_3$;

$S(O)_x$(alquilo C_{1-6}), en el que x representa 0, 1 ó 2;

OH;

CN;

NO_2; o

alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre SO_2NH_2 y $CONH_2$;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

PATENTIA KOCH MORENO
ING. ... Y ... MAN
... 113
... MADRID
Tel: ...

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que NR^1R^2 representa N(H)metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^3 representa 3,4-diclorofenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 representa H.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^5 representa $-(CH_2)_n-A$.

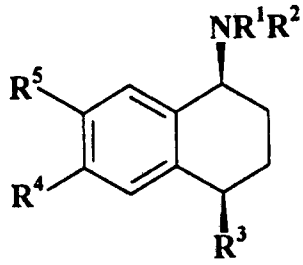
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A representa $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$ o NO_2.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de R^6 y R^7 representa H y el otro representa H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH.

PATENTES HOGH MORENO
ING
C
Tele
ADRID

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n representa 0.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estereoquímica mostrada en la fórmula Ia,



Ia

en la que R^{1-5} son como se definen en la reivindicación 1.

10. Un compuesto según se define en la reivindicación 1, para su uso como producto farmacéutico.

11. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto según se define en la reivindicación 1 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. El uso de un compuesto según se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función transportadora de monoamina.

PABLO K. KOCH MORENO
ADRID

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno es depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias o disfunción sexual, incluyendo la eyaculación precoz.

14. El uso de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la eyaculación precoz.

15. Un procedimiento de tratamiento o prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la reivindicación 1 a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

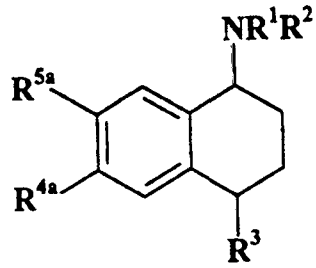
16. Un procedimiento de tratamiento o prevención de la eyaculación precoz, que comprende la administración de una cantidad eficaz de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

PATRICIA HIGH MORENO
ABOGADA
MADRID

17. Un procedimiento para aumentar la latencia de la eyaculación, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la reivindicación 1, o de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un hombre que desea aumentar la latencia de la eyaculación.

18. Un procedimiento para la producción de un compuesto según se define en la reivindicación 1, que incluye:

(a) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CONR^6R^7$ y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

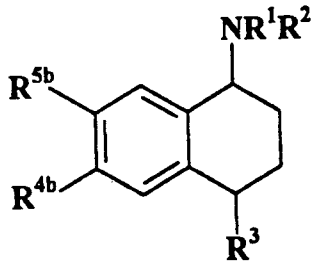
en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1, y uno de R^{4a} y R^{5a} representa yodo y el otro representa H, con CO y una amina de fórmula III,

$$HNR^6R^7 \qquad \text{III}$$

en la que R^6 y R^7 son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(b) cuando uno de R^4 y R^5 representa $SO_2NR^6R^7$ y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula IV,

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

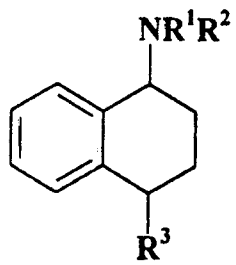


IV

en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1, y uno de R^{4b} y R^{5b} representa SO_2Cl y el otro representa H, con una amina de fórmula III, como se ha definido anteriormente;

(c) cuando uno de R^4 y R^5 representa CO_2(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con CO y un alcanol C_{1-6} en presencia de un catalizador de Pd(0);

(d) cuando uno de R^4 y R^5 representa NO_2 y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula V,



V

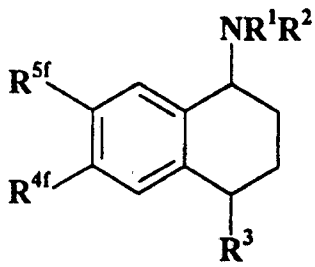
en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1; con un nitrato de metal alcalino y un ácido sulfónico;

(e) cuando uno de R^4 y R^5 representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de N, y el otro representa H, la reacción de un compuesto de

PATRICIA KÜCH MOSENO
ING
c
Tele
ADRID

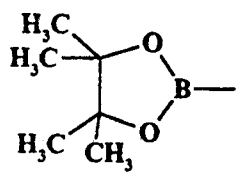
fórmula II como se ha definido anteriormente; con un compuesto heterocíclico que contiene un grupo NH en el anillo, en presencia de un catalizador de cobre;

(f) cuando uno de R^4 y R^5 representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de C, y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula VI,



VI

en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1, y uno de R^{4f} y R^{5f} representa un grupo de fórmula



y el otro representa H, con un compuesto heterocíclico que contiene un grupo C-Br o C-I en el anillo, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(g) cuando uno de R^4 y R^5 representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de C, y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un

PATRICIA KOCH MORENO
ABOGADA
Tele
MADRID

compuesto heterocíclico que está opcionalmente sustituido con yodo sobre el átomo de C mediante el cual el anillo heterocíclico se unirá al resto de la molécula, en presencia de butil litio y un catalizador de Pd(0);

(h) cuando uno de R^4 y R^5 representa $S(O)_x$(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula VII,

NaS(alquilo C_{1-6}) **VII**

en presencia de un catalizador de cobre o paladio, seguido de oxidación, si se desea, para dar compuestos en los que x es 1 ó 2;

(i) cuando uno de R^4 y R^5 representa CN y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(j) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ o $CH_2CH_2SO_2$(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula IX,

CH_2=CHA^k **IX**

en la que A^k representa $SO_2NR^6R^7$ o SO_2(alquilo C_{1-6}) según sea apropiado, en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante;

(k) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CH_2CH_2CO_2$(alquilo C_{1-6})

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c/ ... nº. 113
Telé... ...ADRID

y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula X,

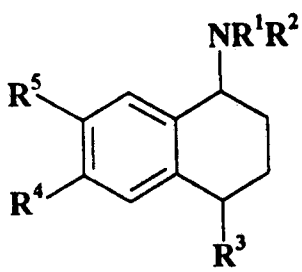
$$CH_2=CHCO_2(\text{alquilo } C_{1-6}) \quad X$$

en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante;

y cuando se desee o sea necesario, la conversión del compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable o viceversa.

19. Los compuestos de fórmulas II, IV, VI y VIII como se definen en la reivindicación 18.

20. Un compuesto de fórmula A,



A

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4 y R^5 representan independientemente H o $-(CH_2)_n$-A, siendo

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
...113
...ADRID
Tele...

A un grupo polar con la condición de que al menos uno de R^4 y R^5 sea distinto de H;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] nº, 113
Teléf. [illegible] MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 15.2.2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] nº, 113
Teléf. [illegible] MADRID

The Patent Office

INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed Andrew Gersey

Dated 23 November 1999

F official u



Your reference
PCS10312JRH-PROV

9904691.4

Notes
Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters. A prescribed fee is payable for a request for grant of a patent. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-438 4700).

Rule 16 of the Patents Rules 1990 is the main rule governing the completion and filing of this form.

2 Do not give trading styles, for example 'Trading as XYZ company', nation[illegible] or former names, for example, 'formerly (known as) ABC Ltd' as these are not required.

Warning
After an application for a Patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977 and will inform the applicant if such prohibition or restri[illegible] is necessary. Applicants resident in the United Kingdom are also reminded that under Section 23, applications may not be filed abroad without written permission unless an application has been filed not less than 6 weeks previously in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction revoked.

The Patent Office

Request for grant of a Patent

Form 1/77

Patents Act 1977

1 Title of invention

1 Please give the title of the invention

COMPOUNDS USEFUL IN THERAPY

2 Applicant's details

☑ **First or only applicant**

2a If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name
PFIZER LIMITED

Country *(and State of incorporation, if appropriate)*
UNITED KINGDOM

2b If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname

Forenames

2c **In all cases,** please give the following details:

Address
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

UK postcode CT13 9NJ
(if applicable)

Country UNITED KINGDOM

ADP number
(if known) 1271001

2d, 2e and 2f:
If there are further applicants please provide details on a separate sheet of paper.

Second applicant (if any)

2d If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name

Country *(and State of incorporation, if appropriate)*

2e If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname

Forenames

2f **In all cases,** please give the following details:

Address

UK postcode
(if applicable)

Country

ADP number
(if known)

3

An address for service in the United Kingdom must be supplied.

Please mark correct box

3 Address for service details

3a Have you appointed an agent to deal with your application?

Yes [X] No [ ] ➡ *go to 3b*

⬇

Please give details below

Agent's name

MR J.R. HAYLES

Agent's address

PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

Postcode CT13 9NJ

Agent's ADP number 12100

3b:
If you have appointed an agent, all correspondence concerning your application will be sent to the agent's United Kingdom address.

3b If you have not appointed an agent please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name

Address

Postcode

Daytime telephone number*(if available)*

ADP number
(if known)

4 Reference number

4 Agent's or applicant's reference number *(if applicable)* PCS10312JRH-PROV

5 Claiming an earlier application date

5 Are you claiming that this application be treated as having been filed on the date of filing of an earlier application?

Please mark correct box

Yes ☐ No ☒ ➡ ***go to 6***

⬇

please give details below

❑ number of earlier application or patent number

❑ filing date

(day month year)

❑ and the Section of the Patents Act 1977 under which you are claiming:

Please mark correct box

15(4) (Divisional) ☐ 8(3) ☐ 12(6) ☐ 37(4) ☐

6 Declaration of priority

6

If you are claiming priority from a PCT Application please enter 'PCT' as the country and enter the country code (for example, GB) as part of the application number.

Please give the date in all number format, for example, 31/05/90 for 31 May 1990.

6 If you are declaring priority from previous application(s), please give:

Country of filing	Priority application number *(if known)*	Filing date *(day,month,year)*

7

The answer must be 'No' if:
- *any applicant is not an inventor*
- *there is an inventor who is not an applicant, or*
- *any applicant is a corporate body.*

8

Please supply duplicates of claim(s), abstract, description and drawing(s).

Please mark correct box(es)

9

You or your appointed agent (see Rule 90 of the Patents Rules 1990) must sign this request.

Please sign here ➡

A completed fee sheet should preferably accompany the fee.

7 Inventorship

7 Are you (the applicant or applicants) the sole inventor or the joint inventors?

Please mark the correct box

Yes ☐ No ☒ ➡

A statement of Inventorship on Patents Form 7/77 will need to be filed (see Rule 15).

8 Checklist

8a Please fill in the number of sheets for each of the following types of document contained in this application.

Continuation sheets for this Patents Form 1/77			
Claim(s)	6	Description	83
Abstract		Drawing(s)	

8b Which of the following documents also accompanies the application?

Priority documents *(please state how many)*	
Translation(s) of Priority documents *(please state how many)*	
Patents Form 7/77 - Statement of Inventorship and Right to Grant *(please state how many)*	
Patents Form 9/77 - Preliminary Examination/Search	
Patents Form 10/77 - Request for Substantive Examination	

9 Request

I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Signed James Hayler Date 01/03/1999

(day month year)

Please return the completed form, attachments and duplicates where requested, together with the prescribed fee to:

❑ ***The Comptroller***
The Patent Office
Cardiff Road
NEWPORT
Gwent
NP9 1RH

The Comptroller
The Patent Office
25 Southampton Buildings
London
WC2A 1AY

189

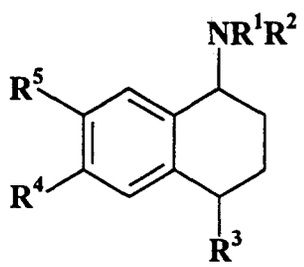
Compounds useful in therapy

This invention relates to 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine compounds useful in the treatment of a variety of disorders, including depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders and sexual dysfunction including premature ejaculation, and to pharmaceutical formulations containing such compounds.

European Patent N° 30081 discloses a group of 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine compounds indicated as antidepressants, including cis-(1S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (see Example 2). This compound is known as sertraline and is available as LUSTRAL™ and ZOLOFT™. European Patent N° 30081 also discloses N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (see Example 21).

European Patent N° 415613 discloses the use of sertraline in the treatment of premature ejaculation. It also gives a vague indication that some of the other compounds disclosed in the sertraline patent may be effective in the treatment of premature ejaculation.

According to the present invention, there is provided a compound of formula I,



I

wherein

R^1 and R^2 independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^3 represents phenyl substituted by at least one group selected from halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy; and

R^4 and R^5 independently represent H or $-(CH_2)_n$-A, wherein n represents 0, 1 or 2, provided that at least one of R^4 and R^5 is other than H;

A represents:

$CONR^6R^7$ or $SO_2NR^6R^7$, wherein R^6 and R^7 independently represent H, C_{3-6} cycloalkyl or C_{1-6} alkyl,

the C_{1-6} alkyl group being optionally substituted by one or more groups selected from OH, CO_2H, C_{3-6} cycloalkyl, NH_2, $CONH_2$, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl and a 5- or 6-membered heterocyclic ring (containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O);

in addition, R^6 and R^7 may, together with the N atom to which they are attached, represent a pyrrolidine or piperidine ring (which rings are optionally substituted by OH or $CONH_2$) or a morpholine ring (which is optionally substituted by $CONH_2$);

CO_2R^8, wherein R^8 represents H or C_{1-6} alkyl;

NR^9R^{10}, wherein R^9 and R^{10} independently represent H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by OH or C_{1-6} alkoxy), (C_{1-6} alkyl)SO_2-, (C_{1-6} alkyl)CO-, H_2NSO_2- or H_2NCO-;

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O, optionally substituted by one or more groups selected from C_{1-6} alkyl, NH_2, OH, =O and $CONHCH_3$;

$S(O)_x(C_{1-6}$ alkyl), wherein x represents 0, 1 or 2;

OH;

CN;

NO_2; or

C_{1-6} alkoxy optionally substituted by one or more groups selected from SO_2NH_2 and $CONH_2$;

provided that when NR^1R^2 represents N(H)methyl, R^4 represents H and R^3 represents 4-chlorophenyl, then R^5 does not represent methoxy;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Pharmaceutically acceptable salts include alkali metal salts (for example sodium salts) of any acidic groups that may be present, and acid addition salts (for example hydrochloride or ammonium salts) of any basic groups that may be present.

"Halo" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine.

Alkyl groups which R^{1-5} may represent or comprise may be straight chain or branched.

Heterocyclic rings that A may represent or comprise may be saturated or unsaturated. A specific heterocyclic ring that R^6 or R^7 may comprise is furanyl. Specific heterocyclic rings that A may represent include oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl, pyridinyl and pyrimidinyl.

The compounds of formula I may possess one or more chiral centres and so exist in a number of stereoisomeric forms. All stereoisomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention. Racemic compounds may either be separated using preparative HPLC and a column with a chiral stationary phase or resolved to yield individual enantiomers utilising methods known to those skilled in the art. In addition, chiral intermediate compounds may be resolved and used to prepare chiral compounds of formula I.

The compounds of formula I may exist in one or more tautomeric forms. All tautomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention. For example, a claim to 2-hydroxypyridinyl would also cover its tautomeric form, α-pyridonyl.

The invention also provides radiolabelled compounds of formula I.

Preferred groups of compounds include those in which:

(a) NR^1R^2 represents N(H)methyl;

(b) R^3 represents 3,4-dichlorophenyl;

(c) R^4 represents H;

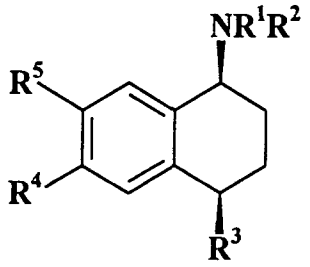
(d) R^5 represents $-(CH_2)_n$-A;

(e) A represents $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$ or NO_2;

(f) one of R^6 and R^7 represents H, and the other represents H or C_{1-6} alkyl optionally substituted by OH;

(g) n represents 0; and

(h) the stereochemistry is as shown in formula Ia,

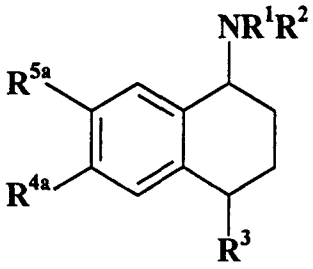


Ia

wherein R^{1-5} are as defined above.

The invention also provides a process for the production of a compound of formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes:

(a) when one of R^4 and R^5 represents $CONR^6R^7$ and the other represents H, reaction of a compound of formula II,



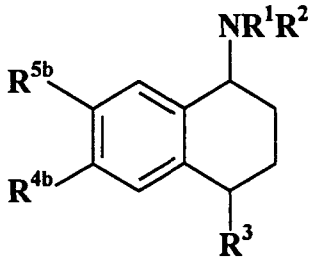
II

wherein R^{1-3} are as defined above, and one of R^{4a} and R^{5a} represents iodo and the other represents H, with CO and an amine of formula III,

$$HNR^6R^7 \qquad \text{III}$$

wherein R^6 and R^7 are as defined above, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(b) when one of R^4 and R^5 represents $SO_2NR^6R^7$ and the other represents H, reaction of a compound of formula IV,

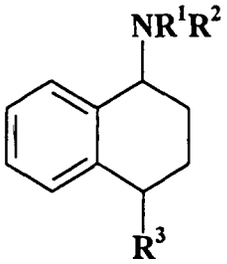


IV

wherein R^{1-3} are as defined above, and one of R^{4b} and R^{5b} represents SO_2Cl and the other represents H, with an amine of formula III, as defined above;

(c) when one of R^4 and R^5 represents $CO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with CO and a C_{1-6} alkanol in the presence of a Pd(0) catalyst;

(d) when one of R^4 and R^5 represents NO_2 and the other represents H, reaction of a compound of formula V,

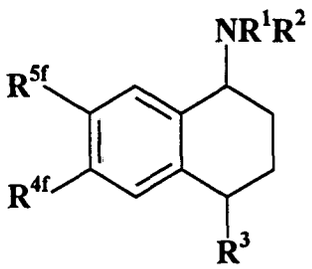


V

wherein R^{1-3} are as defined above, with an alkali metal nitrate and a sulphonic acid;

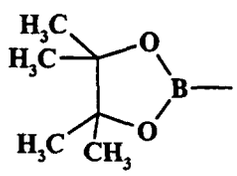
(e) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a N atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula II as defined above, with a heterocyclic compound containing an NH group in the ring, in the presence of a copper catalyst;

(f) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a C atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula VI,



VI

wherein R^{1-3} are as defined above, and one of R^{4f} and R^{5f} represents a group of formula



and the other represents H, with a heterocyclic compound containing an C-Br or C-I group in the ring, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(g) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a C atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a heterocyclic compound which is optionally substituted with iodo on the C atom by which the heterocyclic ring will be attached to the rest of the molecule, in the presence of butyl lithium and a Pd(0) catalyst;

(h) when one of R^4 and R^5 represents $S(O)_x(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula VII,

$NaS(C_{1-6}$ alkyl) **VII**

in the presence of a copper or palladium catalyst, followed by oxidation if desired to give compounds in which x is 1 or 2;

(i) when one of R^4 and R^5 represents CN and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with zinc cyanide, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(j) when one of R^4 and R^5 represents $CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ or $CH_2CH_2SO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula IX,

CH_2=CHA^k **IX**

wherein A^k represents $SO_2NR^6R^7$ or $SO_2(C_{1-6}$ alkyl) as appropriate, in the presence of a Pd(II) catalyst, followed by reduction of the resulting alkene; or

(k) when one of R^4 and R^5 represents $CH_2CH_2CO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula X,

CH_2=CH$CO_2(C_{1-6}$ alkyl) **X**

in the presence of a Pd(II) catalyst, followed by reduction of the resulting alkene;

and where desired or necessary, converting the resulting compound into a pharmaceutically acceptable salt, or vice versa.

In process (a), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example dimethylformamide), at an elevated temperature. Suitable Pd(0) catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium.

In process (b), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example dichloromethane), at or around room temperature.

In process (c), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example dimethylformamide), at an elevated temperature. The solvent may be the reacting C_{1-6} alkanol (for example methanol). Suitable Pd(0) catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium.

In process (d), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example trifluoroacetic acid), below room temperature. The alkali metal nitrate may be potassium nitrate and the sulphonic acid may be triflic acid.

In process (e), the reaction is preferably carried without a solvent, at an elevated temperature (for example 160°C) in the presence of a base such as potassium carbonate.

In process (f), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example dioxan/water), at an elevated temperature. Suitable Pd(0) catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium. Preferably, caesium carbonate is also present.

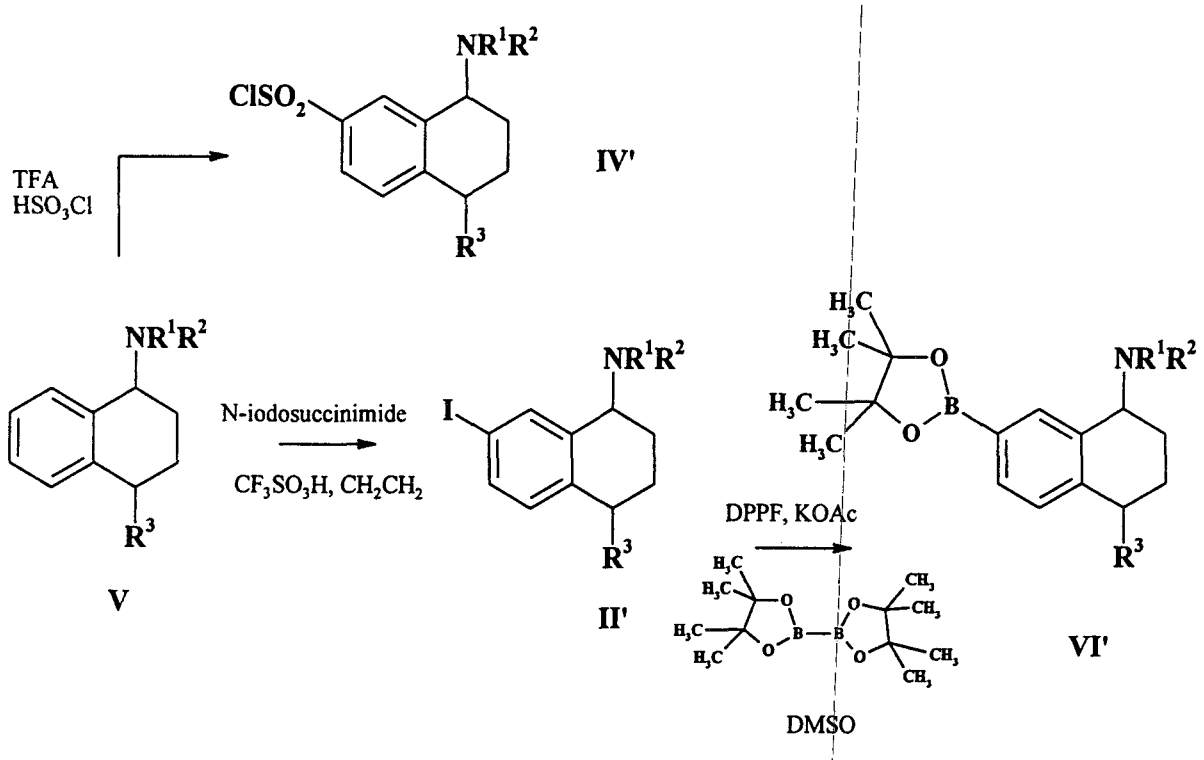
In process (g), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example diethyl ether or tetrahydrofuran), at an elevated temperature. Suitable Pd(0) catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium. Preferably, zinc chloride is also present.

In process (h), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example ethylene glycol), at an elevated temperature in the presence of a base such as potassium carbonate. Suitable palladium catalysts include tetrakis-(triphenylphosphine)palladium and palladium acetate. Suitable oxidizing agents include hydrogen peroxide in trifluoroacetic acid.

In process (i), suitable palladium catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium. The reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example dimethylformamide), at an elevated temperature.

In processes (j) and (k), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example acetonitrile), at an elevated temperature. Suitable Pd(II) catalysts include palladium acetate. Preferably, tri(o-tolyl)phosphine and triethylamine are also present. The resulting alkene may be reduced using tosylhydrazine in toluene at an elevated temperature.

The invention also provides compounds of formulae II, IV and VI as defined above. When R^4 represents H, these may be obtained from compounds of formula V as shown in the following scheme (in which R^{1-3} are as defined above) and as illustrated by the accompanying Examples:



Compounds of formula V are disclosed in European Patent N° 30081.

Compounds of formula I may be converted into other compounds of formula I using known techniques, as illustrated by the examples. For example when A represents:

(a) NH_2, it may be converted to OH by reaction with formic acid and acetic anhydride and then reacting the resulting formamide with sodium nitrite and concentrated sulphuric acid;

(b) NH_2, it may be converted to $NH(C_{1-6}$ alkyl) by reductive amination with a C_{1-6} aldehyde and sodium acetoxyborohydride;

(c) $CO_2(C_{1-6}$ alkyl), it may be reduced to CH_2OH, which may in turn be converted to CH_2Cl, both of which groups may undergo a wide variety of reactions;

(d) $CO_2(C_{1-6}$ alkyl), it may be converted to $CONR^6R^7$ by reaction with HNR^6R^7;

(e) NO_2, it may be converted to NH_2 by reaction with iron powder and calcium chloride;

(f) OH, it may be converted to optionally substituted C_{1-6} alkoxy by reaction with Cl-(optionally substituted C_{1-6} alkyl);

(g) CN, it may be converted to CH_2NH_2 by reduction using lithium aluminium hydride; and

(h) CN, it may be converted to $CONH_2$ by reaction with concentrated sulphuric acid.

When R^4 or R^5 represents CH_2OH, it may be converted to CH_2Cl by reaction with hydrogen chloride and thionyl chloride, which group may undergo displacement of the chlorine atom by, for example a heterocyclic compound containing an NH group, to give compounds of formula I in which n is 1.

As illustrated in Example 88 below, an iodine atom may be introduced into the 6-position of the 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine ring using benzyltrimethylammonium dichloroiodate, giving access to compounds of formula I in which R^4 and R^5 represent $-(CH_2)_n$-A. In compounds of this type, when R^5 represents NH_2, this group can be replaced by hydrogen by reaction with tert-butylnitrite to give compounds in which R^4 represents $-(CH_2)_n$-A and R^5 represents H (see Example 90 below).

Compounds of formulae III, V, VII, IX and X are either known or are available using known techniques.

It will be apparent to those skilled in the art that sensitive functional groups may need to be protected and deprotected during synthesis of a compound of formula I. This may be achieved by conventional techniques, for example as described in 'Protective Groups in Organic Synthesis' by T W Greene and P G M Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1991.

The compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, are useful because they have pharmacological activity in animals, including humans. More particularly, they are useful in the treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated. Specific disorders include depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders or sexual dysfunction including

premature ejaculation (which is of particular interest). The compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, may be administered alone or as part of a combination therapy.

Thus, according to a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a pharmaceutical.

There is further provided a pharmaceutical formulation containing a compound of formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The invention also provides the use of a compound of formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, for example depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders or sexual dysfunction including premature ejaculation. The invention also provides a method of treatment or prevention of these diseases, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a patient in need of such treatment or prevention.

The invention also provides the use of N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of premature ejaculation, and also provides a method of treatment or prevention of premature ejaculation comprising the administration of this compound to a patient in need of such treatment or prevention.

The invention also provides a method of increasing ejaculatory latency which comprises the administration of an effective amount of a compound as formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-

1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a male desiring increased ejaculatory latency.

For human use the compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, can be administered alone but will generally be administered in admixture with a pharmaceutical carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. For example they can be administered orally in the form of tablets containing such excipients as starch or lactose or in capsules or ovules either alone or in admixture with excipients or in the form of elixirs, solutions or suspensions containing the compound or salt in a liquid carrier, for example a vegetable oil, glycerine or water with a flavouring or colouring agent. They may be formulated as sustained- or delayed-release formulations. They can be injected parenterally, for example intravenously, intramuscularly or subcutaneously. For parental administration, they are best used as sterile aqueous solutions which may contain other substances, for example, enough glucose or salts to. make the solution isotonic with blood. For parenteral administration the compound or salt may also be administered as a solution or suspension in a suitable oil, for example polyethylene glycol, lecithin or sesame oil. Oral administration is preferred.

Compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, may also be administered through inhalation of a solution, suspension or emulsion that may be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant such as dichlorodifluoromethane.

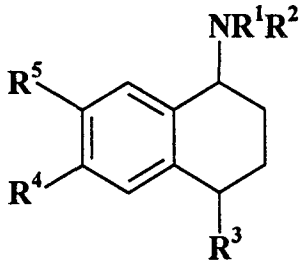
For oral or parenteral administration to human patients the daily dosage levels of compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, will be from 0.01 to 30 mg/kg (in single or divided doses) and preferably will be in the range 0.01 to 5 mg/kg. Thus tablets will contain 1mg to 0.4g of compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The above dosages are, of course only exemplary of the average case and there may be instances where higher or lower doses are merited, and such are within the scope of the invention.

Alternatively the compounds of formula I can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a lotion, solution, cream, ointment or dusting powder or in the form of a medicated plaster, patch or membrane. For example they may be incorporated in a cream containing an aqueous emulsion of polyethylene glycols or liquid paraffin. The compounds may also be administered intranasally.

Without being limited by theory, the compounds of formula I are believed to be serotonin re-uptake inhibitors (SRIs). Compounds that selectively inhibit the re-uptake of serotonin, but not noradrenaline or dopamine, are preferred.

The compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, have the advantage that they are selective inhibitors of the re-uptake of serotonin (and so are likely to have reduced side effects), they have a rapid onset of action (making them suitable for administration shortly before an effect is required), they are more potent, or have other more desirable properties than the compounds of the prior art.

The present invention may be defined in an alternative manner as a compound of formula A,



A

wherein

R^1 and R^2 independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^3 represents phenyl substituted by at least one group selected from halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy; and

R^4 and R^5 independently represent H or $-(CH_2)_n$-A, wherein A is a polar group, provided that at least one of R^4 and R^5 is other than H;

provided that when NR^1R^2 represents N(H)methyl, R^4 represents H and R^3 represents 4-chlorophenyl, then R^5 does not represent methoxy;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In this alternative definition, polar groups may be defined as those having a negative π-value (see C Hansch and A Leo, 'Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology', Wiley, New York, 1979). More preferred polar groups have a more negative π-value.

The biological activity of the compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, may be demonstrated in the following test:

Uptake of ^{3}H-biogenic amines into human embryonic kidney cells expressing the human serotonin (5-HT), noradrenalin or dopamine transporter

Cell Culture

Human embryonic kidney cells (HEK-293) stably transfected with either the human serotonin transporter (hSERT), noradrenalin transporter (hNET) or dopamine transporter (hDAT) were cultured under standard cell culture techniques (cells were grown at 37°C and 5% CO_2 in DMEM-culture media (supplemented with 10% dialysed foetal calf serum (FCS), 2mM l-glutamine and 250μg/ml geneticin)). Cells were harvested for the assay to yield a cell suspension of 750,000 cells/ml.

Determination of inhibitor potency

All test compounds were dissolved in 100% DMSO and diluted down in assay buffer to give appropriate test concentrations. Assays were carried out in 96-well filter bottom plates. Cells (7500 cells/assay well) were pre-incubated in standard assay buffer containing either test compound, standard inhibitor or compound vehicle (1% DMSO) for 5 minutes. Reactions were started by addition of either ^{3}H-Serotonin, ^{3}H-Noradrenalin or ^{3}H-Dopamine substrates. All reactions were carried out at room temperature in a shaking incubator. Incubation times were 5 minutes for the hSERT and hDAT assays and 15 minutes for the hNET assay. Reactions were terminated by removal of the reaction mixture using a vacuum manifold followed by rapid washing with ice cold assay buffer. The quantity of ^{3}H-substrate incorporated into the cells was then quantified.

Assay plates were dried in a microwave oven, scintillation fluid added, and radioactivity measured. Potency of test compounds were quantified as IC_{50} values (concentration of test compound required to inhibit the specific uptake of radiolabelled substrate into the cells by 50%).

Standard Assay Buffer Composition:

Trizma hydrochloride (26mM)

NaCl (124mM)

KCl (4.5mM)

KH_2PO_4 (1.2mM)

$MgCl_2.6H_2O$ (1.3mM)

Ascorbic acid (1.136mM)

Glucose (5.55mM)

pH 7.40

$CaCl_2$ (2.8mM)

Pargyline (100μM)

Note: The pH of the buffer was adjusted to 7.40 with 1M NaOH before addition of $CaCl_2$ and pargyline.

Summary of Assay Parameters

	hSERT Assay	hDAT Assay	hNET Assay
Cell concentration per assay well.	75,000	75,000	75,000
Substrate Concentration.	^{3}H-5HT (50nM)	^{3}H-Dopamine (200nM)	^{3}H-Noradrenalin (200nM)
Incubation time (minutes)	5	5	15

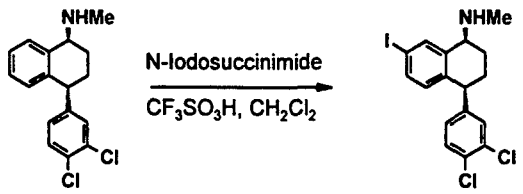
The invention is illustrated by the following Examples, in which the following abbreviations are used:

0.88 ammonia	concentrated ammonium hydroxide solution, 0.88 SG
MS	mass spectrum
NMR	nuclear magnetic resonance

Example 1

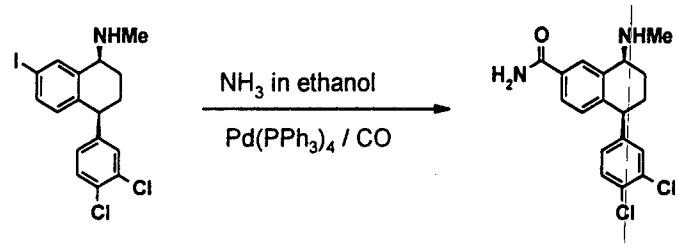
Cis-(1S)-N-methyl-7-carboxamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-iodo-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



N-Iodosuccinimide (19.7g, 0.088mol) was added to a stirred solution of cis-(1S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine (Sertraline, see European Patent 0030081, Example 2) (30g, 0.098mol) and trifluoromethylsulphonic acid (29ml) in dichloromethane (150ml) at 0°C. The reaction was stirred for 16h and a further portion of N-iodosuccinimide (4.41g, 0.0196mol) added. After 7 hours, 2N aqueous sodium hydroxide solution (200ml) was added and the mixture extracted with diethyl ether (3x200ml). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium thiosulphate solution (200ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated under reduced pressure to give a brown oil. The crude compound was purified on silica gel eluting with 50:50:1 ethyl acetate:pentane:diethylamine to give the subtitle compound as a yellow oil (29.5g, 79%). MS *m/z* 431 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.79 (1H, m), 1.99 (3H, m), 2.53 (3H, m), 3.66 (1H, t), 3.92 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.73 (1H, s).

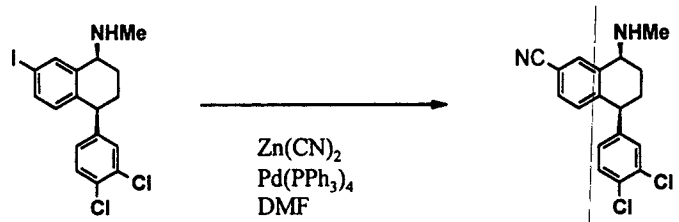
(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-carboxamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



The product iodide from step (a) (0.25g, 0.00058mol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.033g, 0.00003mol) and triethylamine (0.12ml) in ammoniacal ethanol (15ml) were heated at 80°C at 690 kPa (100 p.s.i.) pressure under an atmosphere of carbon monoxide for 3 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the crude product purified on silica gel eluting with a gradient of 97:3:0.5 to 90:10:2 dichloromethane:methanol: 0.88 ammonia to give the subtitle compound as a white foam (0.03g, 13%). MS *m/z* 348 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.90 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.81 (1H, t), 4.02 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.93 (1H, s).

An alternative route to the title compound of Example 1 is given in steps (c) and (d) below.

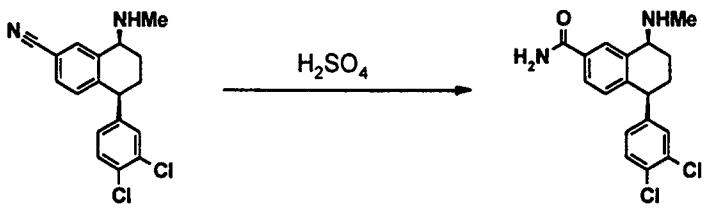
(c) <u>Cis-(1S)-N-methyl-7-cyano-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride</u>



Zinc cyanide (0.07g, 0.0006mol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.08g, 0.00007mol) were added to a stirred solution of the iodide produced in step (a) (0.37g, 0.0085mol) in N,N-dimethylformamide (10ml) and the mixture heated at 100°C for 3 hours. The mixture was cooled, poured into water (30ml) and extracted with diethyl ether (50ml). The organic phase was washed with water (3x50ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 97.5:2.5:0.25 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia. The solvent was removed under reduced pressure and the residue treated with a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (15ml). The solvent was removed under reduced

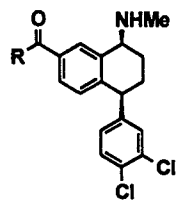
pressure, the residue dissolved in methanol (15ml) and the solvent removed *in vacuo* to give the subtitle compound (0.173g, 62%). MS *m/z* 330 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.13 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.70 (3H, s), 4.00 (1H, dd), 4.40 (1H, t), 7.02 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.49 (2H, m), 8.17 (1H, s).

(d) Cis-(1S)-N-methyl-7-carboxamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

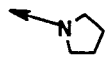
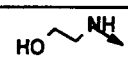


A solution of the nitrile produced in step (c) (1.3g, 0.0039mol) in concentrated sulphuric acid (40ml) was heated at 100°C for 70 minutes. The mixture was cooled and poured into water (300ml). The mixture was extracted with ethyl acetate (2x100ml), the organic extracts combined, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with a gradient of 90:10:2 to 80:20:3 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound (0.34g, 25%), identical with the material obtained in step (b).

Using the general procedure described in Example 1(b), the following amides were prepared by reaction of the iodide produced in Example 1(a) and the appropriate amine:



Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
2	$N(CH_3)_2$	δ = 1.85 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.53 (3H, s), 3.06 (6H, d), 3.77 (1H, t), 3.98 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.97 (1H,

		d), 7.17 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.52 (1H, s) (NH missing). MS *m/z* 376 $(M)^+$.
3		δ = 1.74-2.11 (8H, m), 2.50 (3H, s), 3.46 (2H, m), 3.61 (2H, t), 3.70 (1H, t), 3.95 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.22 (2H, m), 7.32, (1H, d), 7.53 (1H, s) (NH missing). MS *m/z* 403 $(M)^+$.
4		δ = 1.85 (1H, m), 2.03 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.63 (2H, m), 3.77 (1H, t), 3.84 (2H, m), 4.01 (1H, dd), 6.61 (1H, m), 6.90 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.86 (1H, s). MS *m/z* 392 $(M)^+$.
5		δ = 0.28 (2H, dd), 0.54 (2H, dd), 1.62-1.90 (4H, m), 2.05 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.32 (2H, t), 3.78 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 6.30 (1H, br.), 6.86 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.85 (1H, s). MS *m/z* 404 $(M)^+$.

Example 6

Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-methylamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

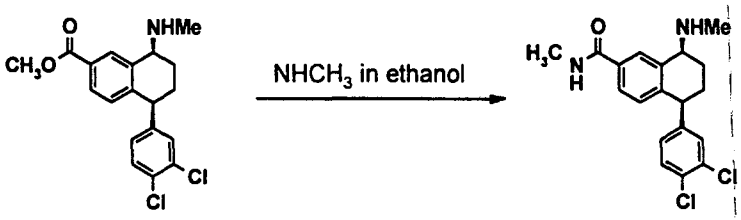
(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(methyloxycarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

The iodide product of Example 1(a) (0.5g, 0.0012mol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.067g, 0.00006mol) and triethylamine (0.27ml) in methanol (12ml) were heated at 80°C at 690 kPa (100 p.s.i.) pressure under an atmosphere of carbon monoxide for 2 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the crude reaction mixture partitioned between saturated aqueous potassium carbonate (50ml) and ethyl acetate (50ml). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, the solvent removed under reduced pressure and the product purified on silica gel eluting with a gradient of 100:0 to 97:3 dichloromethane:methanol to give the subtitle compound (0.424g, 100%). MS *m/z* 364 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.83 (1H, m), 2.05 (3H, m),

168

2.55 (3H, s), 3.77 (1H, t), 3.92 (3H, s), 4.21 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.05 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-methylamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



A solution of the ester product of step (a) (0.15g, 0.0004mol) in ethanolic methylamine (5ml) was heated at 100°C for 16 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the residue purified on silica gel eluting with a gradient of 100:0:0 to 95:5:0.5 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia. The solvent was removed under reduced pressure, the product azeotroped in toluene (3x5ml) and then stirred with diethyl ether (10ml) to give the title compound. (0.07g, 47%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.83 (1H, m), 2.03 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.02 (3H, d), 3.75 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 6.17 (1H, br.), 6.85 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.82 (1H, s). MS *m/z* 363 $(M)^+$.

Example 7

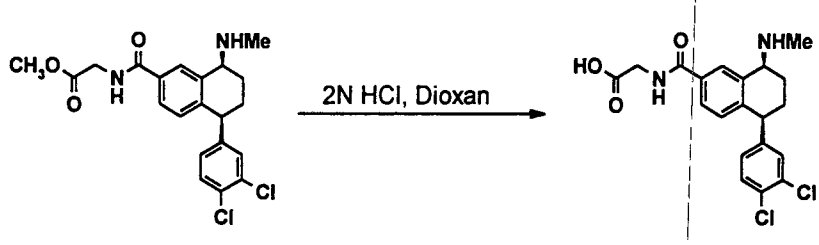
Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-(2-acetoxy)amido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-(2-methylacetyl)amido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

The iodide product of step (a) (0.4g, 0.0009mol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.054g, 0.00005mol), glycine methyl ester hydrochloride (1.16g, 10 equivs) and triethylamine (0.32ml) in N,N-dimethylformamide (10ml) were heated at 100°C under an atmosphere of carbon monoxide for 14 hours. The reaction was cooled, the solvent

removed under reduced pressure and the crude reaction mixture purified on silica gel eluting with a gradient of 97:3:0.25 to 90:10:2 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the subtitle compound (0.28g, 72%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.96 (1H, m), 2.11 (3H, m), 2.58 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.05 (3H, m), 4.20 (1H, t), 6.89 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.12 (1H, s). MS *m/z* 421 $(M)^+$.

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-(2-acetoxy)amido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



A solution of the ester product of step (a) (0.274g, 0.00065mol) and 2N aqueous hydrochloric acid (4ml) in dioxan (10ml) were heated at reflux for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure and the crude product purified on silica gel eluting with a gradient of 90:10:2 to 80:20:3 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound as a white powder (0.148g, 56%). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 1.79-2.15 (4H, m), 2.50 (3H, d), 3.67 (2H, s), 4.09 (1H, m), 4.15 (1H, m), 6.71 (5/8H, d), 6.80 (3/8H, d), 7.23 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.59-7.72 (1H, m), 8.12 (3/8H, s), 8.38 (5/8H, s).

Example 8

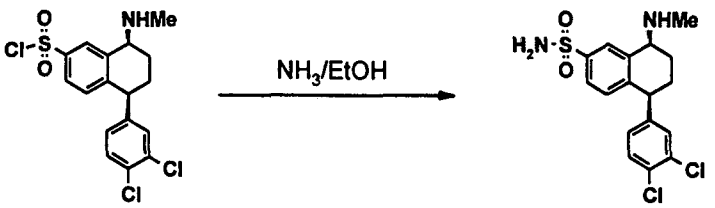
Cis-(1S)-N-methyl-7-sulphonamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-chlorosulphonyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrogen sulphate

To a vigorously stirred solution of trifluoroacetic acid (60ml) was added cis-(1S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

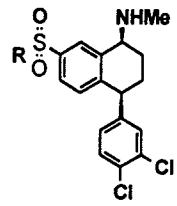
(sertraline, 20g, 0.0584mol) in portions. To this colourless solution was carefully added chlorosulphonic acid (20ml, 0.292mol) and the mixture stirred at room temperature under nitrogen for 16 hours. A further portion of chlorosulphonic acid was then added (20ml) and the reaction stirred for 24 hours. The mixture was poured onto ice-water (1L), the solid filtered off and dried under suction. The white precipitate was dissolved in dichloromethane (700ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (21.1g, 72%) as a white foam.

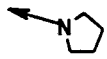
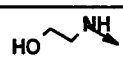
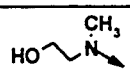
(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-sulphonamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

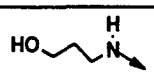
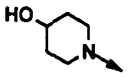
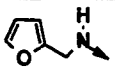


A solution of the sulphonyl chloride product of step (a) (0.38g) in dichloromethane (10ml) was added to a saturated ammoniacal ethanol solution (10ml) and the reaction allowed to stand at room temperature for 16 hours. The reaction was diluted with diethyl ether (20ml) and washed with water (3x20ml) and brine (20ml). The solution was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product purified on silica gel eluting with 95:5:0.5 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, the solvent removed under reduced pressure and the product then azeotroped with dichloromethane and diethyl ether to give the title compound (0.117g). MS *m/z* 385 $(M)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.93 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.50 (3H, s), 3.30 (1H, s), 3.82 (1H, m), 4.13 (1H, t), 6.96 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.95 (1H, s).

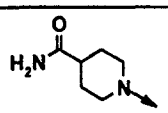
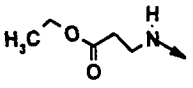
Using the general procedure described in Example 8(b), the following sulphonamides were prepared by reaction of the sulphonyl chloride product of Example 8(a) and the appropriate amine:



Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
9	-$NHCH_3$	($CDCl_3$): δ = 1.87 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.55 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.78 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 4.45 (1H, s), 6.93 (2H, t), 7.02 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 399 $(M)^+$.
10	-$N(CH_3)_2$	($CDCl_3$): δ = 1.86 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.15 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.75 (6H, s), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, dd), 6.96 (2H, t), 7.23 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.80 (1H, s). MS *m/z* 413 $(M)^+$.
11		($CDCl_3$): δ = 1.80 (4H, m), 1.86 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.55 (3H, m), 3.28 (4H, t), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, dd), 6.94 (2H, dd), 7.24 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.86 (1H, s). MS *m/z* 439 $(M)^+$.
12		($CDCl_3$): δ = 1.88 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.56 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.79 (1H, t), 4.00 (1H, t), 6.94 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.95 (1H, s). MS *m/z* 429 $(M)^+$.
13		($CDCl_3$): δ = 0.13 (2H, m), 0.46 (2H, m), 0.88 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.56 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.77 (1H, t), 4.02 (1H, t), 4.48 (1H, t), 6.94 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 439 $(M)^+$.
14		($CDCl_3$): δ = 1.88 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.56 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.22 (2H, t), 3.78 (3H, m), 4.01 (1H, dd), 6.96 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.84 (1H, s). MS *m/z* 443 $(M)^+$.

15[1]		($CDCl_3$): δ = 1.66 (2H, m), 1.80-2.20 (7H, m), 2.58 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.82 (1H, m), 4.02 (1H, t), 6.94 (2H, dd), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.96 (1H, s). MS *m/z* 443 $(M)^+$.
16		($CDCl_3$): δ =1.80-2.20 (4H, m), 2.57 (3H, s), 3.04 (4H, m), 3.78 (4H, m), 3.85 (1H, m), 4.04 (1H, t), 7.00 (2H, dd), 7.27 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.86 (1H, s). MS *m/z* 454 $(M)^+$.
17[1]		($CDCl_3$): δ = 1.4-2.20 (10H, m), 2.57 (3H, s), 2.93 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.81 (2H, m), 4.01 (1H, dd), 6.98 (2H, d), 7.26 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.82 (1H, s). MS *m/z* 469 $(M)^+$.
18		($CDCl_3$): δ = 1.84 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.78 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 4.23 (2H, s), 6.09 (1H, d),6.23 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.87 (1H, s). MS *m/z* 465 $(M)^+$.
19[2]	$(HOCH_2)_2CHNH$-	($CDCl_3$): δ = 1.90 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.56 (3H, m), 3.35 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.68 (3H,m), 3.82 (1H,m), 4.04 (1H, t), 6.94 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.04 (1H, s). MS *m/z* 459 $(M)^+$.
20	$H_2NCH_2CH_2NH$-	(d_4-MeOH): δ = 1.92 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.68 (2H, t), 2.92 (2H, t), 3.82 (1H, m), 4.16 (1H, t), 7.00 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 428 $(M)^+$.
21[3]	$H_2NC(O)CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.86 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.54 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.80 (1H, m), 4.03 (1H, t), 5.77 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.95 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.95 (1H, s). MS *m/z* 442 $(M)^+$.
22	(R)-$CH_3CH(OH)CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.18 (3H, d), 1.86 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.57 (3H, s), 2.80 (1H, dd), 3.12 (1H, dd), 3.78 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.01 (1H, m), 6.93 (2H, m), 7.22 (1H, s),

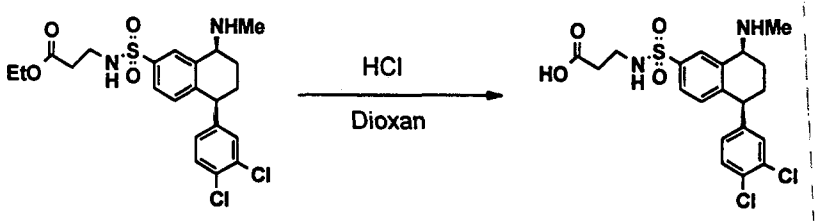
		7.38 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 443 $(M)^+$.
23	(R)-$HOCH_2CH(CH_3)NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.12 (3H, d), 1.90 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.43 (3H, m), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, t), 6.93 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.97 (1H, s). MS *m/z* 443 $(M)^+$.
24	(S)-$HOCH_2CH(CH_3)NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.08 (3H, d), 1.87 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.56 (3H, s), 3.42 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, t), 6.93 (2H, t), 7.19 (s, 1H), 7.38 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.94 (1H, s). MS *m/z* 443 $(M)^+$.
25	$CH_3CH_2CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 0.90 (3H, t), 1.52 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.56 (3H, m), 2.96 (2H, q), 3.77 (1H, m) 4.02 (1H, dd), 4.35 (1H, t), 6.94 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.90 (1H, s). MS *m/z* 427 $(M)^+$.
26	(S)-$CH_3CH(OH)CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.16 (3H, d), 1.87 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.56 (3H, m), 2.83 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.77 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.01 (1H, t), 6.96 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.93 (1H, s). MS *m/z* 443 $(M)^+$.
27[4]	CH_3CH_2NH-	($CDCl_3$): δ = 1.13 (3H, t), 1.87 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.57 (3H, m), 3.05 (2H, q), 3.75 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 4.30 (1H, t), 6.93 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.90 (1H, s). MS *m/z* 413 $(M)^+$
28	$CH_3OCH_2CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.86 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.57 (3H, m), 3.15 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.42 (2H, t), 3.78 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 6.96 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 443 $(M)^+$.
29[1]	$(HOCH_2CH_2)_2N$-	($CDCl_3$): δ = 1.95 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.48 (3H, s), 3.30 (4H, m), 3.72 (4H, m), 3.82 (1H, m), 4.17 (1H, t), 7.02 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 473 $(M)^+$.

30[5]		($CDCl_3$): δ = 1.70-2.20 (9H, m), 2.50 (5H, m), 3.78 (3H, m), 4.00 (1H, t), 5.40 (2H, s), 6.96 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.80 (1H, s). MS *m/z* 496 $(M)^+$.
31[6]		($CDCl_3$): δ = 1.24 (3H, t), 2.13 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.19 (2H, m), 4.02 (1H, m), 4.12 (2H, q), 4.50 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.44 (1H, s), 7.68 (1H, d), 8.44 (1H, s). MS *m/z* 485 $(M)^+$.

1. Dioxan/dichloromethane mixture used as solvent.
2. Ethanol/dichloromethane used as solvent. Triethylamine (5 equivalents) added to reaction
3. Amine used as solution in water. Triethylamine (5 equivalents) added to reaction
4. Dioxan used as solvent.
5. Ethanol used as solvent.
6. Ethanol/dichloromethane used as solvent. Triethylamine (10 equivalents) added to reaction. Amine used as solution in water.

Example 32

Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-carboxypropyl(sulphonamido))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



To a solution of the product of Example 31 (1.3g, 0.0027mol) in dioxan (20ml) was added 2N aqueous hydrochloric acid solution (5ml) and the reaction heated at 90°C for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene (x1) and dichloromethane (x5). Diethyl ether was added and the solution filtered. The solid was collected and dried to give the title

compound (1.07g, 81%), as a white powder. MS *m/z* 457 $(M)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 2.08 (1H, m), 2.16-2.44 (3H, m), 2.52 (2H, t), 2.88 (3H, s), 3.17 (2H, t), 4.26 (1H, m), 4.63 (1H, s), 4.84 (4H, s), 7.14 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.79 (1H, d), 8.12 (1H, s).

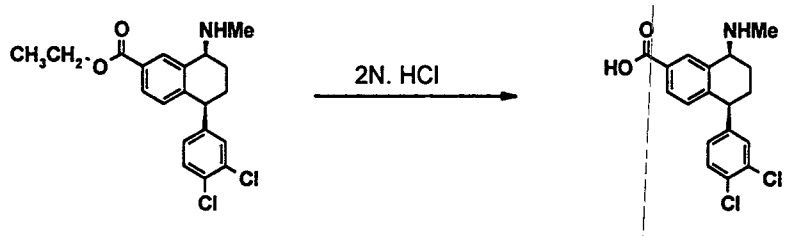
Example 33

Cis-(1S)-N-methyl-7-carboxy-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(ethyloxycarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

The subtitle compound was prepared by an analogous procedure to that described in Example 6(a), but substituting ethanol for methanol.

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-carboxy-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



A solution of the ethyl ester from step (a) (0.14g, 0.00037mol) in dioxan (10ml) and 2N aqueous hydrochloric acid (3ml) were heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with a gradient of 80:20:3 to 80:20:5 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound (0.121g, 93%). MS *m/z* 350 $(M)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 1.78-2.10 (4H, m), 2.53 (3H, s), 3.98 (1H, br), 4.13 (1H, m), 6.72 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.46 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.65 (1H, d), 8.38 (1H, s).

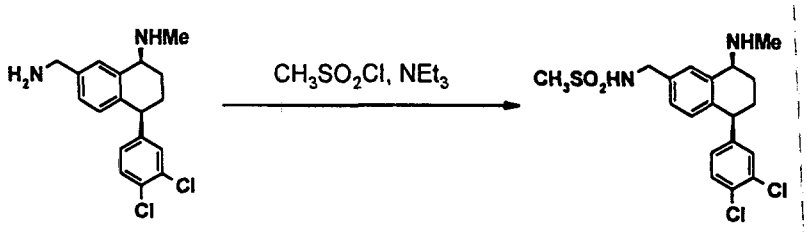
Example 34

Cis-(1S)-N-methyl-7-(methanesulphonamidomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(aminomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

A solution of the nitrile product of Example 1(c) (1.22g, 0.0037mol) in tetrahydrofuran (50ml) was added to a stirred suspension of lithium aluminium hydride (0.42g, 0.011mol) in tetrahydrofuran (50ml) at 0°C. After 1 hour, the reaction was heated to 50°C for 3 hours, cooled in an ice-bath and quenched with 2N aqueous sodium hydroxide solution (5ml). The reaction was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia and the solvent removed under reduced pressure to give a gum which was azeotroped with dichloromethane (3x10ml). The product was treated with a saturated solution of hydrogen chloride gas in diethyl ether (5ml) and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound as a white solid (0.96g). MS *m/z* 335 $(M)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.94-2.38 (4H, m), 2.85 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.19 (1H, dd), 4.47 (1H, t), 7.00 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.41 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.72 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(methanesulphonamidomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

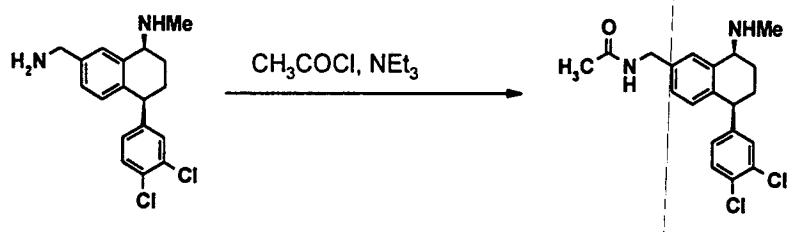


A solution of the amine product of step (a) (0.27g, 0.00066mol) in dichloromethane (20ml) was cooled in an ice-water bath and to this was added a solution of triethylamine (0.234g, 0.0023mol) in dichloromethane (10ml) followed by a solution of methanesulphonyl chloride (0.076g, 0.00066mol) in dichloromethane (20ml), added over 20 minutes. After 2

hours, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound as a white foam (0.155g, 57%). MS *m/z* 413 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.82 (1H, m), 2.02 (3H, m), 2.53 (3H, m), 2.93 (3H, s), 3.63 (1H, t), 3.97 (1H, t), 4.30 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.36 (2H, m).

Example 35

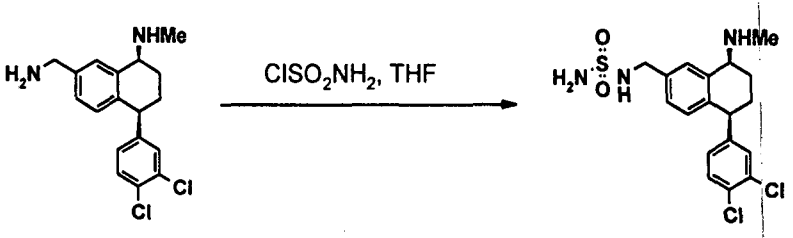
Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-acetyl)aminomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



A solution of the amine product of Example 34(a) (0.15g, 0.00037mol) in dichloromethane (15ml) was cooled in an ice-water bath and to this was added triethylamine (0.123g, 0.0012mol). After 5 minutes, acetyl chloride (0.031g, 0.00039mol) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 68 hours. Dichloromethane (20ml) was added and the reaction washed with water (20ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 95:5:0.5 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound as a white foam (0.042g, 30%). MS *m/z* 378 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.97 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.22 (3H, m), 2.84 (3H, s), 4.15 (1H, dd), 4.36 (2H, s), 4.45 (1H, br), 6.86 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.46 (1h, d), 7.49 (1H, s).

Example 36

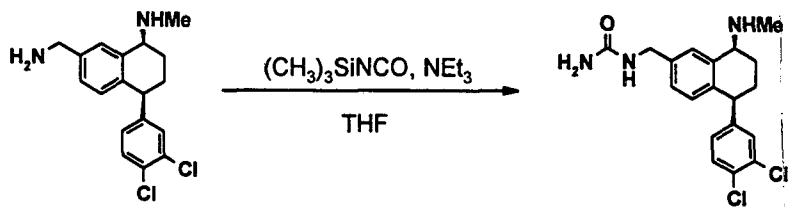
Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-aminosulphonyl)aminomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the amine product of Example 34(a) (0.155g, 0.00046mol) in tetrahydrofuran (10ml) was added sulphamoyl chloride (Chem. Abstract., 1958, 52, 19655f) (0.051g, 0.00044mol) and the mixture heated at reflux for 7 hours. The reaction was cooled, poured into 10% aqueous potassium carbonate solution (30ml) and extracted with ethyl acetate (30ml). The organic phase was washed with brine (30ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound as a white foam (0.055g, 29%). MS *m/z* 414 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.03 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.63 (3H, s), 4.22 (3H, s), 5.10 (1H, dd), 6.95 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.59 (1H, s).

Example 37

Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-aminocarboxy)aminomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



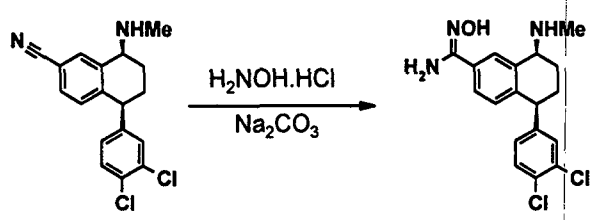
To a suspension of the amine product of Example 34(a) (0.251g, 0.00061mol) in tetrahydrofuran (10ml) was added triethylamine (175µl). After 5 minutes, the reaction was cooled in an ice-bath, trimethylsilyl isocyanate (80µl) added and the reaction allowed to stir for 15 minutes. The reaction was then stirred at room temperature for 16 hours. Water (1ml) was added, the reaction stirred for 5 minutes and then partitioned between ethyl acetate (25ml) and 10% aqueous potassium carbonate solution (25ml). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers washed with brine (50ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was then dissolved in hot ethyl acetate, filtered and the solvent removed under

reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia and the solvent removed under reduced pressure. The material obtained was then purified on silica gel eluting with a gradient of 96:4 to 94:6 ethyl acetate:diethylamine and the solvent removed under reduced pressure. This material was then purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia. The solvent was removed under reduced pressure and the residue treated with a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (5ml). The solvent was removed under reduced pressure, the residue dissolved in methanol (5ml) and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound (0.055g, 24%). MS *m/z* 378 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.97 (1H, m), 2.19 (3H, m), 2.80 (3H, s), 4.14 (1H, dd), 4.28 (2H, s), 4.37 (1H, br), 6.86 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.40 (2H, m), 7.47 (1H, d).

Example 38

Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

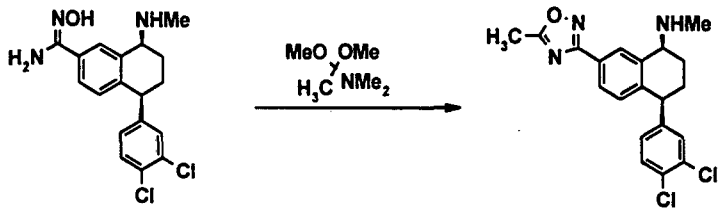
(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(aminooximyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of hydroxylamine hydrochloride (1.67g, 0.024mol) in water (30ml) was added sodium carbonate (2.54g, 0.024mol). This solution was then added to a solution of the nitrile product of Example 1(c) (1.06g, 0.0032mol) in methanol (60ml) and the reaction heated under reflux under an atmosphere of nitrogen for 16 hours. The reaction was cooled, partitioned between dichloromethane (50ml) and water (50ml) and the aqueous phase extracted with dichloromethane (2x50ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered, the solvent removed under reduced pressure and the residue triturated with diethyl ether and dried to give the subtitle compound (1.1g) which was used without further purification. MS *m/z* 366 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.85 (1H, m), 2.05 (3H,

m), 2.54 (3H, m), 3.76 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.91 (1H, s), 6.79-6.90 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.40-7.57 (1H, m), 7.66 (0.5H, s), 7.93 (0.5H, s).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



The amidoxime product of step (a) (0.4g, 0.0011mol) and N,N-dimethylacetamide dimethylacetal (2ml) were heated at reflux for 4 hours. The reaction was cooled and the excess N,N-dimethylacetamide dimethylacetal removed *in vacuo*. This material was then purified on silica gel eluting with a gradient of 97:3:0 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to 97:3:1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia. The product was collected and the solvent removed under reduced pressure. This was purified further on silica gel eluting with 95:5:0.5 ethyl acetate : methanol : 0.88 ammonia to give the title compound, after trituration with diethyl ether, as a colourless foam (0.05g, 12%). MS *m/z* 388 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.78 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.94 (1H, t), 4.18 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.33 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.17 (1H, s).

Example 39

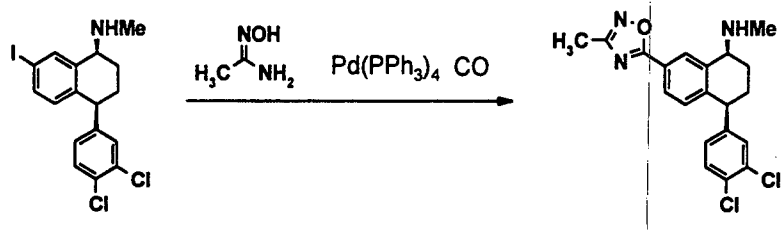
Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) N-Hydroxyethanimidamide

To a solution of hydroxylamine hydrochloride (35g, 0.5mol) in ethanol (200ml) was added phenolphthalein (0.05g). Sodium ethoxide solution (324ml, 21%w/v) was added over 1 hour. After 3 hours, acetonitrile (13.8g) was added, the reaction stirred at room

temperature for 2 hours and then heated at 40°C for 48 hours. The reaction was cooled to room temperature, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was allowed to stand at room temperature for 48 hours, methanol (1 litre) added and the crude product absorbed on silica. The product was purified on a silica column eluting with 9 : 1 dichloromethane : methanol to give the subtitle compound, (20.33g, 81%). ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ = 1.60 (3H, s), 5.33 (2H, br), 8.65 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



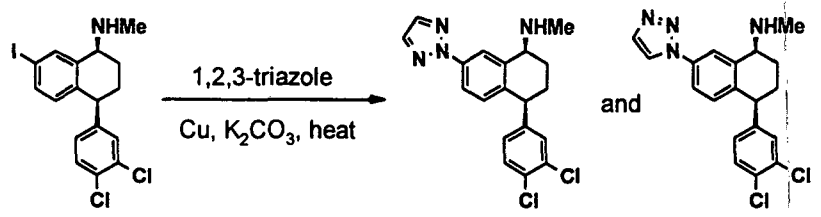
A solution of the iodide from Example 1(a) (0.3g, 0.00069mol), the compound of step (a) (0.205g, 5equiv), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.40g) and triethylamine (0.24ml) in toluene (5ml) was heated at reflux under an atmosphere of carbon monoxide for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and partitioned between ethyl acetate (15ml) and water (15ml). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (15ml) and the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 95:5:0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia. The solvent was removed under reduced pressure and the compound purified further by chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of 98:2 dichloromethane : methanol to 95:5 dichloromethane:methanol. The solvent was removed under reduced pressure and the compound finally purified on silica gel eluting with 95:5:0.5 ethyl acetate : methanol : 0.88 ammonia to give the title compound as a colourless solid after trituration with diethyl ether (0.083g, 31%). MS *m/z* 388 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.87 (1H, m), 2.09 (3H, m), 2.47 (3H, m), 2.57 (3H, m), 3.80 (1H, t), 4.03 (1H, dd), 6.98 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.14 (1H, s).

Examples 40 and 41

Cis-(1S)-N-methyl-7-(N(2)-1,2,3-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

and

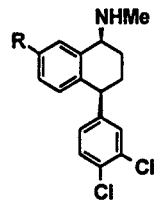
Cis-(1S)-N-methyl-7-(N(1)-1,2,3-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

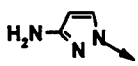
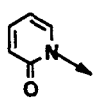


A mixture of the iodide from Example 1(a) (0.432g, 0.001mol), 1,2,3-triazole (1.6g), copper powder (0.064g) and potassium carbonate (0.138g) were heated at 160°C for 7.5 hours. The reaction was cooled to room temperature and partitioned between saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid disodium salt solution and ethyl acetate (60ml). The organic phase was washed with brine (3x60ml), dried ($MgSO_4$) and the solvent removed under reduced pressure to give a gum. This material was then purified on silica gel eluting with a gradient of 100:0 dichloromethane:methanol to 95:5 dichloromethane : methanol then 95:5:0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia. The appropriate fractions containing the N-2 linked triazole were concentrated to dryness under reduced pressure, the residue taken up in dichloromethane (5ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (2ml) added. The solvent was removed under reduced pressure and the residue triturated with diethyl ether (2x5ml). The solid was filtered and dried at 75°C for 4h to give the first title compound, cis-(1S)-N-methyl-7-(N(2)-1,2,3-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (Example 40) as a white solid (35mg). MS *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.05 (3H, m), 3.30 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.20 (1H, m), 4.55 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.65 (2H, dd), 7.95 (1H, d), 8.15 (2H, s), 8.3 (1H, s), 9.30 (2H, br. s). This product was followed off the column by the N-1 linked isomer. The solvent was removed under reduced pressure and the residue taken up in dichloromethane (5ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (2ml) added. The solvent was removed under reduced pressure and the residue triturated with diethyl ether (2x5ml). The solid was

filtered and dried at 75°C for 4h to give the second title compound, cis-(1S)-N-methyl-7-(N(1)-1,2,3-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (Example 41) as a white powder (57mg). MS *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.05 (3H, m), 2.21 (1H, m), 2.7 (3H, m), 4.25 (1H, m), 4.55 (1H, s), 7.0 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.60 (2H, m), 7.8 (1H, dd), 8.00 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.30 (1H, br), 9.55 (1H, br).

Using the general procedure described in the preparation of Examples 40 and 41, the following N-linked heterocycles were prepared by reaction of the iodide of Example 1(a) and the appropriate heterocycle:

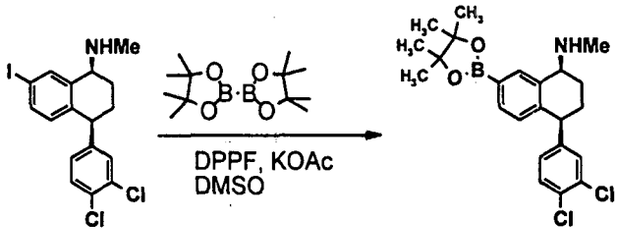


Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
42		($CDCl_3$)(free base): δ = 2.0 (4H, m), 2.55 (3H, s), 3.8 (1H, dd), 4.05 (1H, m), 6.95 (2H, m), 7.2 (1H, d), 7.40 (2H, m), 7.80 (1H, d), 8.1 (1H, s), 8.58 (1H, s). MS *m/z* 373 $(MH)^+$.
43		(d_6-DMSO): δ = 2.0 (3H, m), 2.2 (1H, m), 4.2 (1H, m), 4.5 (1H, s), 6.2 (1H, s), 6.85 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.60 (3H, m), 8.20 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.35 (2H, br), 9.75 (2H, br). MS *m/z* 387 $(MH)^+$.
44		(d_6-DMSO): δ =.2.10 (3H, m), 2.30 (1H, m), 3.70 (3H, d), 4.20 (1H, m), 4.45 (1H, s), 6.35 (1H, m), 6.50 (. d), 6.85 (1H, d), 7.4 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.65 (4H, m), 9.30 (2H, s). MS *m/z* 399 $(MH)^+$.

Example 45

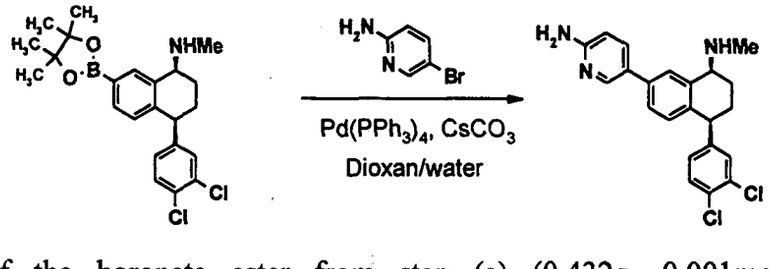
Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(2-amino)pyridyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(boronato)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

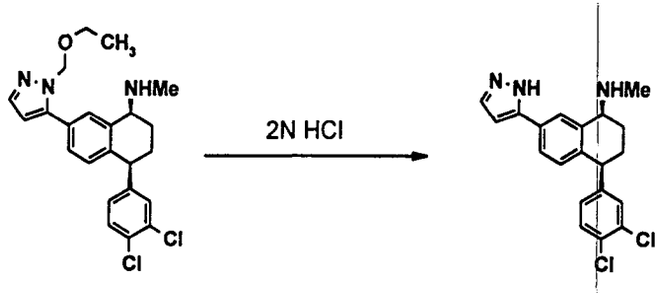


A solution of the iodide product from Example 1(a) (4.64g, 0.0107mol), bis(pinacolato)diboron (3g), DPPF [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, available from Lancaster Synthesis Limited] (0.52g) and potassium acetate (3.16g) in dimethylsulphoxide (70ml) was heated at 70°C for 55 minutes. The reaction was cooled, ethyl acetate added and the mixture washed with water. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound which was used without further purification.

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(2-amino)pyridyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



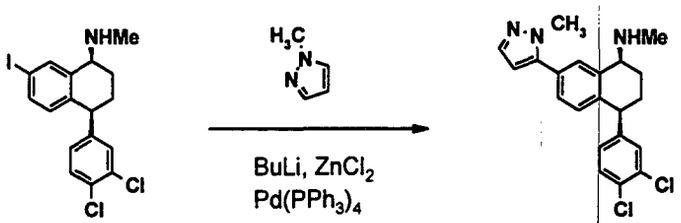
A solution of the boronate ester from step (a) (0.432g, 0.001mol), 2-amino-5-bromopyridine (0.173g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.115g) and caesium carbonate (0.65g) in dioxan (12ml) and water (4ml) was heated at 80°C for 4.5 hours. The reaction was cooled and the solvent removed under reduced pressure. Water (30ml) was added and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3x20ml). The combined organics were washed with brine (50ml), dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia. The solvent was removed under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (5ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (2ml) added. The solvent was removed under reduced pressure to give the



To a solution of the pyrazole from step (a) (0.15g, 0.00038mol) in ethanol (10ml) was added 2N aqueous hydrochloric acid (2ml) and the reaction heated at reflux for 48 hours. The reaction was cooled, the aqueous layer decanted off and the remaining material dissolved in ethanol and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product purified on silica gel eluting with 80 : 20 : 5 pentane : ethyl acetate : diethylamine to give the title compound (0.045 g, 32%). The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield the hydrochloride salt. MS *m/z* 372 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.30 (1H, s), 2.01 (1H, m), 2.28 (3H, m), 2.90 (3H, s), 3.30 (1H, s), 4.22 (1H, m), 4.59 (1H, br), 6.98 (1H, br), 7.04 (1H, dd), 7.24 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.04 (1H, s).

Example 54

Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(N(2)-methyl)pyrazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of N-methylpyrazole (0.114g, 0.00139mol) in tetrahydrofuran (5ml) at -78°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 10 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). After 45 minutes, the reaction was warmed to 0°C and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.053g) and a solution of the iodide product of Example 1(a) (0.2g, 0.00046mol) in tetrahydrofuran (5ml) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, washed with saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution and filtered. The aqueous phase was extracted with

dichloromethane (50ml) and the combined organics washed with brine (100ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel to give the title compound (0.015g). MS *m/z* 386 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.88 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.57 (2H, s), 3.78 (1H, t), 3.90 (3H, s), 4.01 (1, m), 6.30 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.3, (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.51 (1H, d).

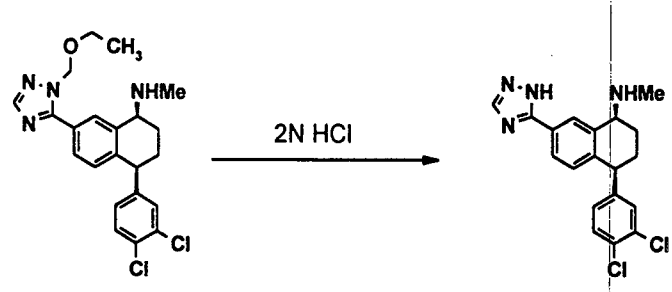
Example 55

Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(1,2,4-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-((2-methylethylether)-1,2,4-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of N(2)-ethoxymethyl-1,2,4-triazole (prepared by the method described in Example 52(a), but starting with 1,2,4-triazole) (0.176g, 0.00139mol) in tetrahydrofuran (10ml) at -78°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 10 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). After 20 minutes, the reaction was warmed to room temperature and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.053g) and the iodide product of Example 1(a) (0.2g, 0.00046mol) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, washed with saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution and filtered. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x30ml) and the combined organics washed with brine (100ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 80 : 20 : 5 pentane : ethyl acetate : diethylamine to give the subtitle compound (0.198 g). MS *m/z* 431 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.86 (3H, m), 1.22 (3H, m), 1.88 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.58 (3H, s), 3.62 (2H, q), 3.80 (1H, q), 4.03 (1H, m), 5.50, (2H, s), 6.92 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.27 (1H, s).

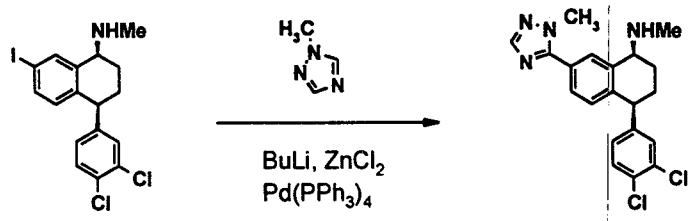
(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(1,2,4-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



To a solution of the pyrazole product of step (a) (0.193g, 0.00044mol) in ethanol (8ml) was added 2N aqueous hydrochloric acid (2ml) and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled, and concentrated under reduced pressure. The mixture was neutralised with saturated aqueous sodium carbonate and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 97 : 3 : 1 dichloromethane : methanol: 0.88 ammonia to give the title compound. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield the hydrochloride salt (0.038g). MS m/z 373 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ: = 2.06 (1H, m), 2.32 (3H, m), 2.92 (3H, s), 4.26 (1H, m), 4.65 (1H, br), 7.12 (1H, d), 7.2 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.28 (1H, s), 9.24 (1H, s).

Example 56

Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(N(2)methyl-1,2,4-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

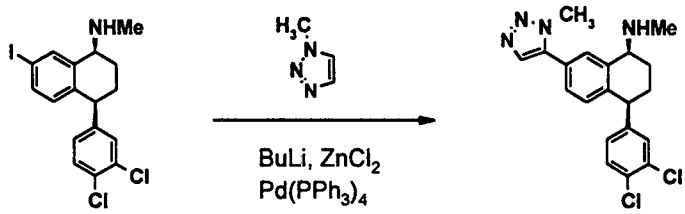


To a solution of N(1)-methyl-1,2,4-triazole (Prepared by the method described in J Chem Soc, Perkin Trans. I, 1973, 2506) (0.115g, 0.00139mol) in tetrahydrofuran (5ml) at -78°C

under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 10 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). After 15 minutes, the reaction was warmed to room temperature and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.053g) and the iodide product of Example 1(a) (0.2g, 0.00046mol) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, washed with saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution and filtered. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x30ml) and the combined organics washed with brine (100ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 100 : 100 : 5 pentane : ethyl acetate : diethylamine to give the title compound (0.130 g). The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield the hydrochloride salt. MS *m/z* 387 $(MH)^+$ ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 2.08 (1H, m)2.30 (3H, m), 2.9 (3H, s), 3.31 (1H, s), 4.10 (3H, s), 4.30 (1H, m), 4.65 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.65 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.39 (1H, s).

Example 57

Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(N(1)methyl-1,2,3-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of N(1)-methyl-1,2,3-triazole (Prepared by the general method described in J Chem Soc, Perkin Trans. I, 1973, 2506) (0.115g, 0.00139mol) in tetrahydrofuran (2ml) at -78°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 15 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). The reaction was warmed to 0°C and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.053g) and a solution of the iodide product of Example 1(a) (0.2g, 0.00046mol) in tetrahydrofuran (5ml) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution was added, the mixture stirred for 30 minutes, water was added and the mixture extracted with

ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine and dried ($MgSO_4$). The solution was filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 100 : 2.5 : 1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to give the title compound as a pale yellow foam (0.148g, 83%). MS *m/z* 387 $(MH)^+$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.90 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.77 (1H, t), 4.04 (1H, t), 4.10 (3H, s), 6.93 (1H, dd), 7.00 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.26 (1H, s), 7.38 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, s).

Example 58

Cis-(1S)-N-methyl-7-(4-(1,2,3-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) N(1)-ethoxymethyl-1,2,3-triazole

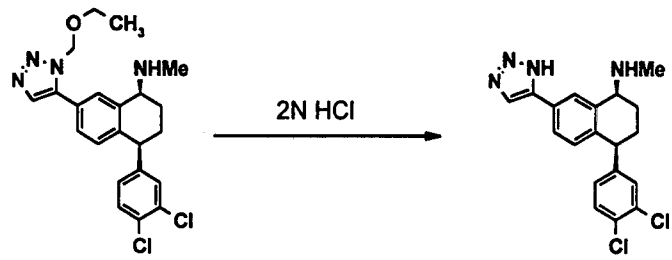
To a solution of pyrazole (10g, 0.147mol) in acetone (55ml), cooled in an ice-water bath was added potassium carbonate (20.3g, 0.147mol) followed by chloromethylethylether (13.4ml, 0.147mol), dropwise. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 60 hours. The acetone was removed *in vacuo* and the residue suspended in dichloromethane (100ml), filtered, dried (Na_2SO_4), filtered again and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica eluting with a solvent gradient of 1:1 to 0:100 hexane : dichloromethane to give the subtitle compound.

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(4-((3-methylethylether)-1,2,3-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of N(1)-ethoxymethyl-1,2,3-triazole (0.353g) in tetrahydrofuran (5ml) at -78°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 15 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). The reaction was warmed to 0°C and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.053g) and a solution of the iodide product of Example 1(a) (0.4g, 0.00093mol) in tetrahydrofuran (5ml) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution was

added, the mixture stirred for 1 hour, water added and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine and dried ($MgSO_4$). The solution was filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 100 : 100 : 5 ethyl acetate : pentane : diethylamine to give the subtitle compound as a pale yellow foam (0.5g) which was used without further purification. MS *m/z* 431 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.20 (7H, m), 2.56 (3H, s), 3.56 (2H, q), 3.77 (1H, t), 4.03 (1H, t), 5.67 (2H, s), 6.93 (1H, dd), 7.00 (1H, dd), 7.27 (1H, s), 7.40 (2H, m), 7.65 (1H, d), 7.79 (1H, s).

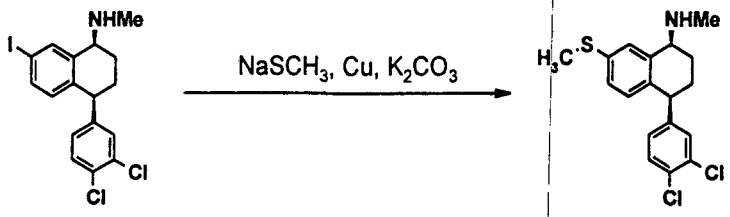
(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-(4-(1,2,3-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



To a solution of the triazole from step (b) (0.5g, 0.00093mol) in ethanol (15ml) was added aqueous 2N HCl solution (7ml) and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature and the ethanol removed *in vacuo*. The residue was basified with 2M aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the crude product which was purified on silica gel. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield the hydrochloride salt (0.24g). MS *m/z* 373 $(M)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.05 (3H, t), 2.20 (1H, m), 2.70 (3H, t), 2.90 (1H, m), 4.18 (1H, t), 4.49 (1H, t), 6.85 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.60 (2H, m), 7.73 (1H, dd), 8.21 (1H, s), 8.35 (1H, s), 9.25 (1H, d), 9.35 (1H, d).

Example 59

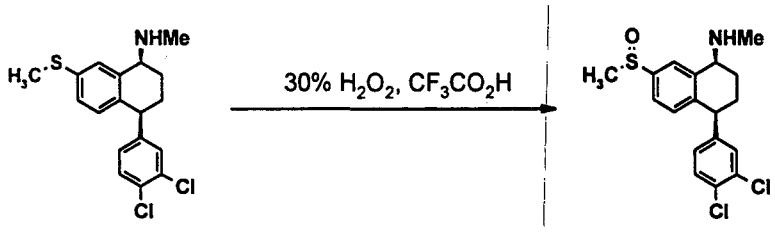
Cis-(1S)-N-methyl-7-(thiomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



A solution of the iodide product of Example 1(a) (1.3g, 0.02mol), sodium methyl thiolate (0.147g) and copper powder (0.128g) in ethylene glycol (5ml) was warmed to 150°C over 30 minutes. After 1 hour, the reaction was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution, the organic phase separated and washed with brine (4x50ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with a gradient of 100 : 0 : 0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the free base (0.22g, 32%). The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound. MS *m/z* 352 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.20 (1H, s), 2.50 (3H, s), 2.65 (3H, d), 4.10 (1H, m), 4.4 (1H, s), 6.65 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.60 (3H, m).

Example 60

Cis-(1S)-N-methyl-7-(methylsulphinyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



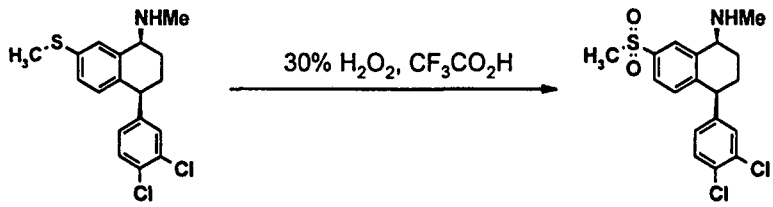
To a solution of the sulphide product of Example 59 (0.154g) in trifluoroacetic acid (2ml) was added 0.3ml of a solution of 30% H_2O_2 (8.6ml) made up to 25 ml with trifluoroacetic acid, at 0°C. After 24 hours, the solvent was removed under reduced pressure and the residue partitioned between aqueous 1N sodium hydroxide solution and ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel with a gradient of 100 : 0 : 0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia, to yield the free base. The product

182

was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound, (0.05g). MS *m/z* 368 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.05 (3H, m), 2.25 (1H, m), 2.70 (3H, d), 2.80 (3H, d), 4.20 (1H, m), 4.50 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.35 (1, d), 7.60 (3H, m), 8.00 (1H, d), 9.40 (2H, d).

Example 61

Cis-(1S)-N-methyl-7-(methylsulphonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

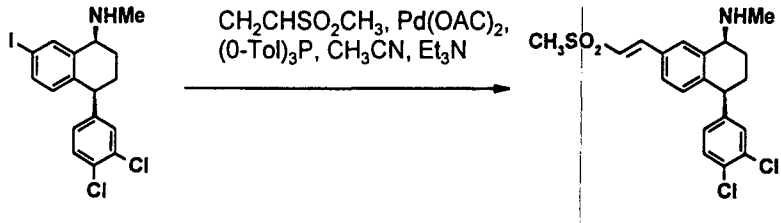


To a solution of the sulphide product of Example 59 (0.282g) in trifluoroacetic acid (4ml) was added 2.2ml of a solution of 30% H_2O_2 (8.6ml) made up to 25 ml with trifluoroacetic acid, at 0°C. After 24 hours at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the residue partitioned between aqueous 1N sodium hydroxide solution and ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using a solvent gradient of 100 : 0 :0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the free base. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound, (0.120g). MS *m/z* 384 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.05 (3H, m), 2.30 (1H, m), 2.7 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.25 (1H, t), 4.60 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.60 (2H, dd), 7.80 (1H, d), 8.30 (1H, s).

Example 62

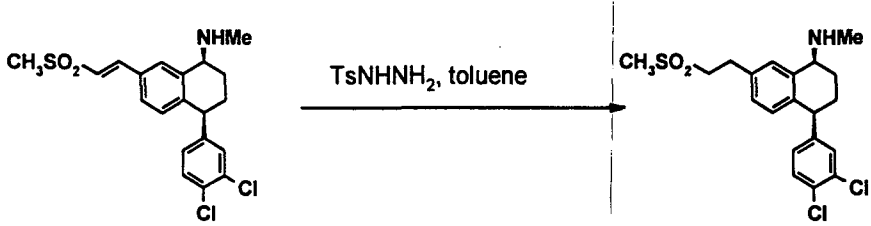
Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-(methylsulphonyl)ethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-(methylsulphonyl)vinyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



A solution of the iodide product of Example 1(a) (1.3g, 0.003mol), methyl vinyl sulphone (0.478g, 0.0045mol), palladium acetate (0.056g), tri(o-tolyl)phosphine (0.304g, 0.001mol) and triethylamine (1.25ml) in acetonitrile (15ml) was heated under reflux for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and 10% aqueous potassium carbonate solution. The organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using a solvent gradient of 100 : 0 :0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the subtitle compound, (0.9, 73%g). MS *m/z* 410 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.85 (1H, m), 2.00 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.75 (1H, m), 4.00 (1H, t), 6.85 (3H, m), 7.25 (2H, m), 7.35 (1H, d), 7.60 (2H, d).

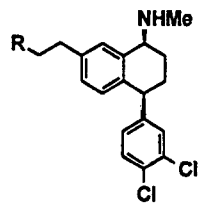
(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-(methylsulphonyl)ethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



A solution of the vinyl sulphone product from Example 62(a) (0.615g, 0.0015mol) and tosylhydrazine (1.4g, 0.0075mol) in dry toluene (20ml) was heated at reflux for 7 hours. The reaction was cooled to room temperature and the residue was purified on silica gel using a solvent gradient of 100 : 0 :0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the free base. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound (0.390g). MS *m/z* 412 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.65 (3H, d), 3.00 (3H, s),

3.05 (3H, m), 3.40 (2H, m), 4.10 (1H, t), 4.40 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.60 (1H, d), 9.05 (2H, s).

Using the procedure described in of Example 62, the following ethylsulphonamides were prepared by reaction of the iodide product of Example 1(a) and the appropriate vinylsulphonamide:

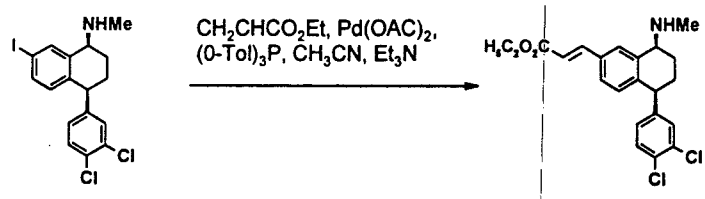


Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
63	$-SO_2NH_2$	(d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.25 (1H, m), 2.65 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.10 (1H, t), 4.40 (1H, s), 6.65 (1H, d), 6.90 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.60 (3H, m), 9.25 (2H, s). MS *m/z* 413 $(MH)^+$.
64	$-SO_2NHCH_3$	(d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.60 (3H, d), 2.65 (3H, s), 2.95 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.10 (1H, t), 4.40 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.60 (2H, d), 9.30 (2H, d). MS *m/z* 427 $(MH)^+$.
65	$-SO_2N(CH_3)_2$	(d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.65 (3H, d), 2.80 (6H, s), 3.00 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.10 (1H, t), 4.40 (1H, s), 6.65 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.60 (3H, m), 9.20 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS *m/z* 441 $(MH)^+$.

Example 66

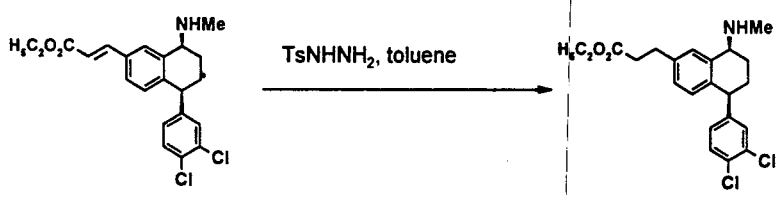
Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-(methyl)propionamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-(ethyl)propioneyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



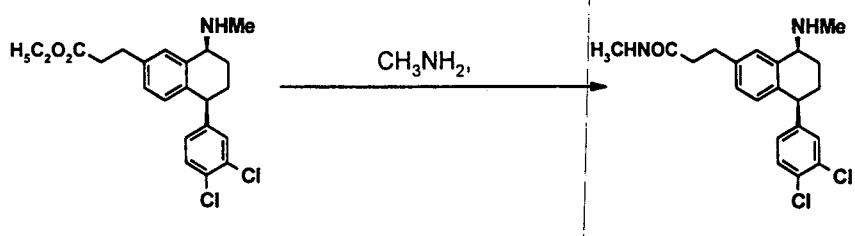
The subtitle compound was prepared using the method described in Example 62(a), using the iodide product of Example 1(a) and ethyl acrylate (yield = 84%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.33 (3H, t), 1.83 (1H, m), 2.02 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.71 (1H, t), 3.98 (1H, dd), 4.28 (2H, q), 6.42 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.68 (1H, d). MS *m/z* 404 $(MH)^+$.

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-(ethyl)propionyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



The subtitle compound was prepared using the method described in Example 62(b), using the product of step (a) and tosyl hydrazine (yield = 70.4%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.26 (3H, t), 1.82 (1H, m), 2.00 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2.61 (2H, t), 2.92 (2H, t), 3.69 (1H, t), 3.94 (1H, dd), 4.14 (2H, q), 6.70 (1H, dd), 6.95 (2H, dt), 7.20 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.34 (1H, d). MS *m/z* 406 $(MH)^+$.

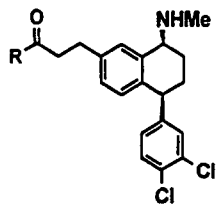
(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-(N-methyl)propionamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



The ester product of step (b) (0.19g) and methylamine (5ml) (33% solution in ethanol) were heated at 100°C for 16 hours. The reaction was cooled and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using a solvent of 87 : 12 :1

to 95 : 5 : 1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the free base. The product was dissolved in ethyl acetate (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound, (0.142g, 68%). ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.21 (1H, m), 2.40 (2H, t), 2.54 (3H, d), 2.67 (3H, s), 2.80 (2H, t), 4.08 (1H, t), 4.35 (1H, br), 6.65 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.80 (1H, d), 9.15 (2H, br). MS *m/z* 391 $(MH)^+$.

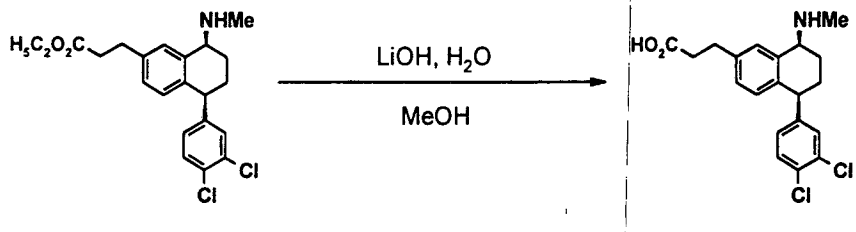
Using the procedure described in Example 66(c), the following amides were prepared by reaction of the ester product of Example 66(b) and the appropriate amine:



Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
67	-NH$(CH_2)_2$OH	(d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.32 (2H, m), 4.09 (1H, t), 4.36 (1H, br), 4.65 (1H, br), 6.66 (1H, d), 7.11 1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.48 1H, s), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.89 (1H, m), 9.13 (2H, br). MS *m/z* 421 $(MH)^+$.
68	-NHCH_2CH(OH) CH_2OH	(d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.42 (2H, t), 2.68 (3H, s), 2.80 (2H, t), 2.96 (1H, m), 3.1-3.5 (4H, m), 4.08 (1H, t), 4.36 (1H, br), 6.67 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.85 (1H, br), 9.08 (2H, br). MS *m/z* 451 $(MH)^+$.

Example 69

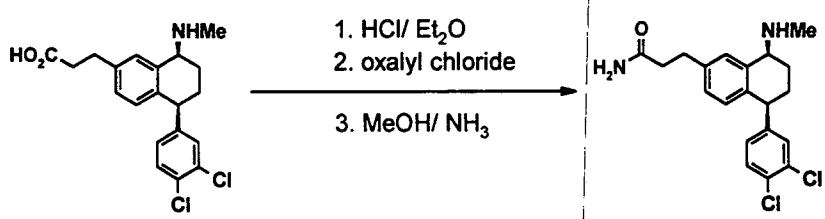
Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-carboxyethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the ester product of Example 66(b) (1.0g, 0.0025mmol) in water (15ml) and methanol (60ml) was added lithium hydroxide (0.419g) and the reaction heated at reflux for 1.25 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. Water (30ml) was added and the pH adjusted to 5-6 by the addition 2N aqueous hydrochloric acid. The slurry was extracted with a mixture of ethyl acetate and methanol (9:1, x3). The combined organics were washed with water (x3), dried (Na_2SO_4) and the solvent removed under reduced pressure. The solid was triturated with pentane:ether (19:1), to give the title compound, (0.80g) as a cream-white solid. MS *m/z* 400 $(MNa)^+$. ^1H NMR (Selected data) ($CDCl_3$): δ = 2.44 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.65-3.03 (3H, m), 3.94 (1H, m), 4.29 (1H, m), 6.78 (1H, d).

Example 70

Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-propanamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

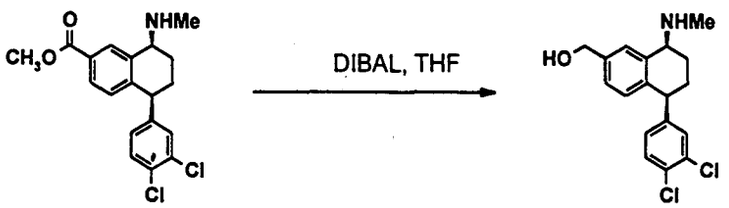


The acid product of Example 69 (0.57g, 0.0015mol) was converted to the hydrochloride salt using ethereal HCl solution and the solvent removed under reduced pressure. This was dissolved in dichloromethane (10ml) and cooled in an ice-water bath, then oxalyl chloride (0.2ml) and N,N-dimethylformamide (cat), added. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The solvent was removed and the solid triturated with dichloromethane. The acid chloride was dissolved in dichloromethane (10ml) and added to a solution of saturated methanolic ammonia (5ml), cooled in an ice-water bath. After 21

hours, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product purified on silica gel using of 93 : 7 :1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the free base, (18%). 0.1g of this product was dissolved in ethyl acetate (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound. ($CDCl_3$): δ = 1.80 (1H, m), 1.98 (3H, m), 2.52 (5H, m), 2.92 (2H, t), 3.66 (1H, t), 3.96 (1H, q), 5.32 (1H, s), 6.71 (1H, d), 6.95 (2H, dd), 7.21 (2H, dd), 7.34 (1H, d).

Example 71

Cis-(1S)-N-methyl-7-(hydroxymethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

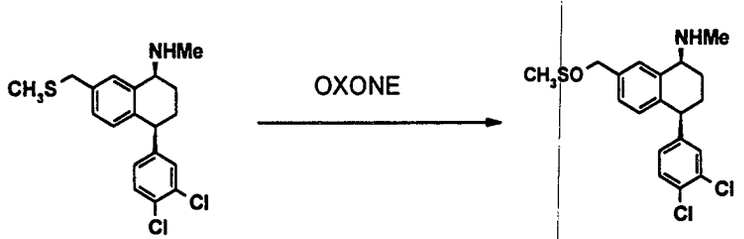


To a solution of the ester product of Example 6(a) (3.53g, 0.096mol) in tetrahydrofuran (100ml) at room temperature was added a solution of di-isobutylaluminium hydride in tetrahydrofuran (29ml, 1M solution) over 15 minutes and the reaction stirred at room temperature. A further 4ml of a solution of di-isobutylaluminium hydride in tetrahydrofuran was added and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. Methanol (5ml) was added followed, cautiously, by saturated aqueous ammonium chloride solution, with water-cooling. Ethyl acetate (200ml) was added and the aqueous phase washed with ethyl acetate. The combined organics were washed with water, brine, dried ($MgSO_4$) , filtered and the solvent removed under reduced pressure. The solid was triturated with diethyl ether to give the title compound (2.15g). The mother liquors were purified on silica gel using of 93 : 7 :1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia as solvent to yield a second crop of the title compound, (0.34g, total yield = 76%). MS *m/z* 336 $(MH)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.85 (1H, m), 2.02 (3H, m), 2.53 (3H, s), 3.73 (1H, t), 3.95 (1H, dd), 4.67 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 7.11 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.40 (1H, s).

93 : 7 :1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (diluted 1 : 1 with dichloromethane) as solvent to yield the title compound (0.06g, 75%). MS *m/z* 398 $(M)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.82 (1H, m), 2.0 (3H, m), 2.54 (3H, m), 2.80 (3H, s), 3.73 (1H, t), 3.98 (1H, t), 4.2 (2H, t), 6.82-7.42 (6H, m, Ar).

Example 75

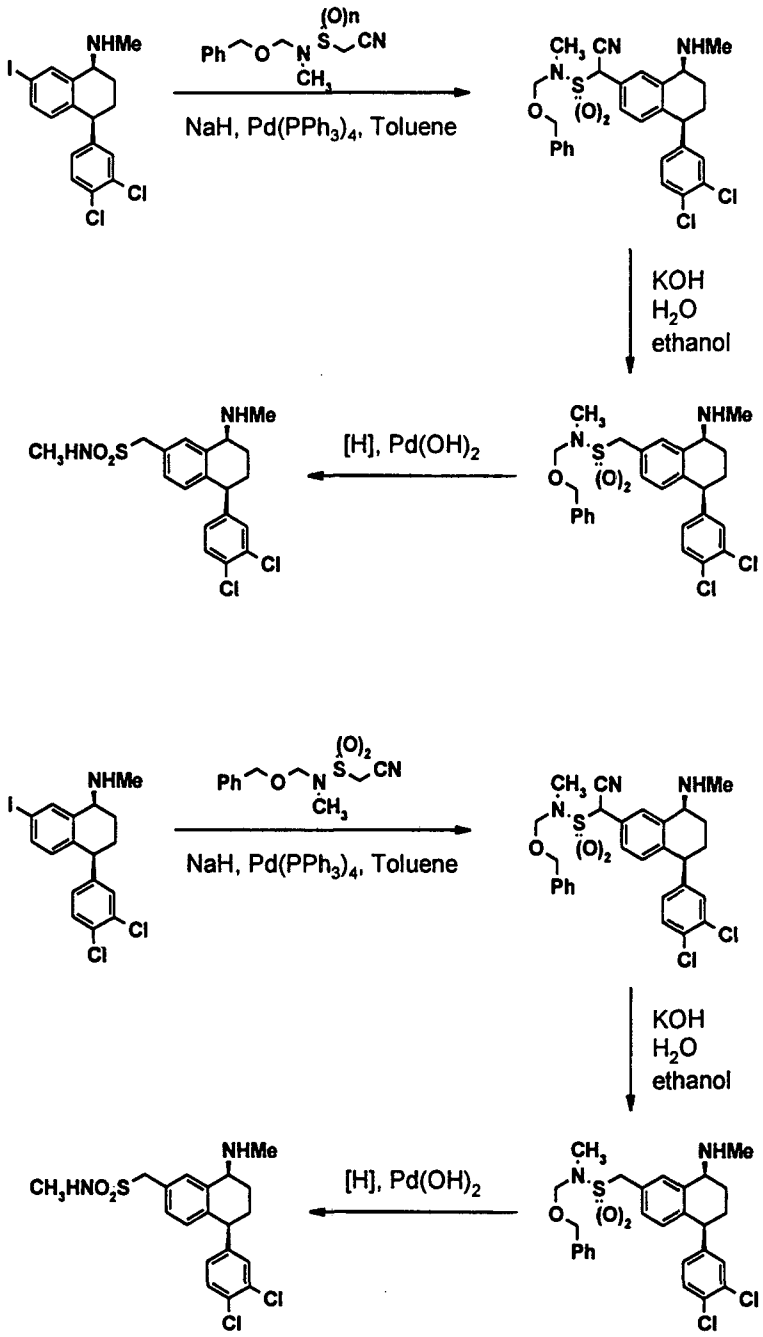
Cis-(1S)-N-methyl-7-((methylsulphinyl)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



To a solution of the sulphide product of Example 73 (0.290g, 0.00079mol) in isopropyl alcohol (8ml), tetrahydrofuran (1.6ml) and water (0.8ml) cooled in an ice-water bath, was added OXONE® (0.27g) and the reaction stirred at room temperature for 6 hours. Water was added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using 93 : 7 :1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (diluted 1 : 1 with dichloromethane). The product was dissolved in ethyl acetate and diethyl ether (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound, (0.128g). MS *m/z* 382 $(M)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.82 (1H, m), 2.01 (3H, m), 2.5 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.70 (1H, t), 3.95 (1H, m), 6.8-7.38 (6H, m, Ar).

Example 76

Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-methylsulphonamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



Steps (i)-(v): Preparation of N-[(benzyloxy)methyl](cyano)-N-methyl-methanesulphonamide

(i) Methyl 2-(chlorosulphonyl)acetate

To a solution of methylthioglycolate (1.3kg, 12.25mol) in dichloromethane (9 litres) was added ice (4.5 litres). Chlorine gas was bubbled gently through the solution, maintaining the temperature below 5°C until the solution maintained a slight green colouration. The solution was degassed with nitrogen to remove excess chlorine, the organic phase collected and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (1.758 kg,

83%) which was used without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 3.91 (3H, s), 4.63 (2H, s).

(ii) Methyl 2-[(methylamino)sulphonyl]acetate

To a solution of the product of step (i) (75g) in tetrahydrofuran (150ml) at 5°C was added a solution of methylamine in tetrahydrofuran (2M solution, 435ml) over one hour. The yellow slurry was allowed to warm to room temperature and after one hour water (750ml) added. Ethyl acetate (750ml) was added and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (500ml). The organics were combined and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (40.2g) which was used without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 2.90 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.77 (1H, br)

(iii) Methyl 2-{[[(benzyloxy)methyl](methyl)amino]sulphonyl}acetate

To a solution of potassium-t-butoxide (14.76g) in tetrahydrofuran (100ml) at 5°C was added a solution of the product of step (ii) (20g) in tetrahydrofuran (50ml) over two hours. After a further hour, a solution of benzylchloromethyl ether (34.35g) in tetrahydrofuran (50ml) was added over 20 minutes, maintaining the temperature below 10°C. After one hour, water (200ml) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (200ml). The organic phase was extracted with ethyl acetate (100ml) and the organics were combined. The solvent was removed under reduced pressure to give the crude product which was used without further purification.

(iv) 2-{[[(benzyloxy)methyl](methyl)amino]sulphonyl}acetamide

To a solution of the product of step (iii) (60g) in tetrahydrofuran (60ml) was added 0.880 ammonia solution (180ml). After 18 hours, the reaction was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was concentrated under reduced pressure, toluene added and the solution concentrated then heated under reflux and allowed to cool to room temperature. The slurry was filtered, washed with toluene and dried under vacuum at 40°C to give the title compound (30%) which was used without further purification. ^{1}H

NMR (d_6-DMSO): 2.94 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.22-7.42 (6H, m), 7.69 (1H, br).

(v) N-[(benzyloxy)methyl](cyano)-N-methylmethanesulphonamide

To a solution of N,N-dimethylformamide (4.96ml) in tetrahydrofuran (100ml) at 5°C was added oxalyl chloride (5.28ml). After 30 minutes, a solution of the product of step (iv) (15g, 0.055mol) in tetrahydrofuran (50ml) was added, maintaining the temperature at 5°C. After 30 minutes, pyridine (9.36ml) was added, the reaction warmed to room temperature and water added. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organics combined and the solvent removed under reduced pressure to yield the title compound (13.11g), which was used without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 3.80 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.60 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.30-7.41 (5H, m).

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(((N-methyl-N-methylbenzylether)sulphonamido)cyanomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of sodium hydride (0.24g) in toluene (12ml) and DME (2ml) under an atmosphere of nitrogen was added a solution of the product of step (v) (0.726g) in toluene (3ml), maintaining the temperature below 5°C. Tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.231g) was added and the reaction allowed to warm to room temperature. A solution of the iodide product of Example 1(a) (0.864g) in toluene (3ml) was added and the reaction heated at reflux for 96 hours. The reaction was cooled, water (20ml) added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using 100 : 0 to 95 :5 dichloromethane : methanol as the solvent, to give the subtitle compound, (1.1g). MS *m/z* 559 $(MH)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.80 (1H, m), 2.00 (3H, m), 2.50 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.75 (1H, m), 4.00 (1H, t), 4.60 (4H, m), 6.90-7.70 (11H, m, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(((N-methyl- N-methylbenzylether)sulphonamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

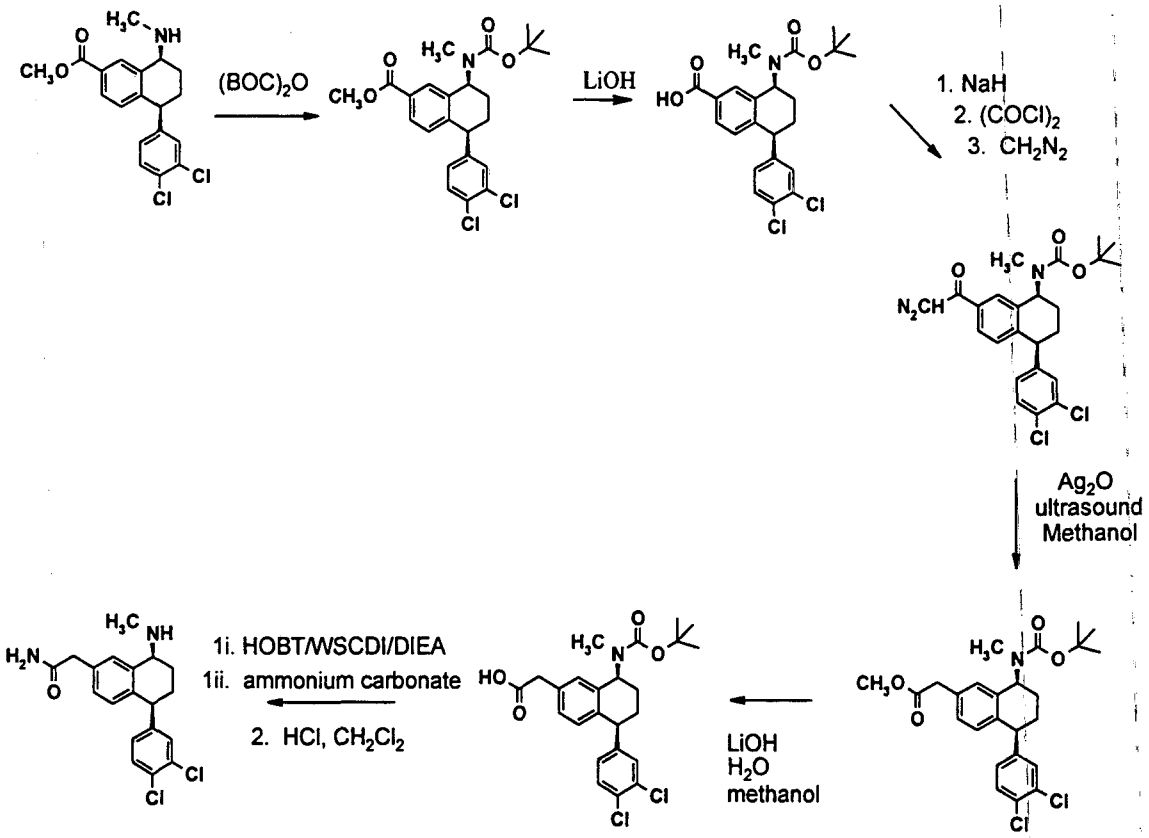
To a solution of potassium hydroxide (0.605g) in water (15ml) was added a solution of the nitrile product of step (a) (1.0g) in ethanol (15ml) and the reaction heated under reflux for 68 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the residue partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound, (0.8g), which was used without further purification. MS *m/z* 533 $(MH)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.60 (3H, m), 1.80 (1H, m), 2.50 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.50 (4H, s), 6.80-7.70 (11H, m).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-methylsulphonamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

To a solution of the product of step (b) (0.28g) in methanol (20ml) and water (10ml) was added palladium hydroxide (0.05g) and methane sulphonic acid (0.2ml) and the reaction heated at 60°C under an atmosphere of hydrogen at 414 kPa (60 p.s.i.) for 20 hours. The reaction was cooled to room temperature and filtered through Arbacel™ filter aid. Water was added to the filtrate, the solution made basic with 1N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using a solvent gradient of 100 : 0 :0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : ammonia to yield the free base. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo*, triturated with diethyl ether and dried to yield the title compound, (0.080g). MS *m/z* 413 $(MH)^+$. ^1H NMR (d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.30 (1H, m), 2.55 (2H, d), 3.30 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.25 (2H, q), 4.40 (1H, s), 6.75 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.35 (1H d), 7.60 (2H, m), 9.20 (1H, s), 9.30 (1H, s).

Example 77

Cis-(1S)-N-methyl-7-((carboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(carboxymethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the ester produced in Example 6(a) (4.3g) in tetrahydrofuran (50ml) and di-isopropylethylamine (1.68g) was added di-tert-butyl dicarbonate (2.84g) and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure, toluene added and the solution washed with water (x2), brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using 9 : 1 pentane : ethyl acetate as solvent, to yield the subtitle compound, (4.4g, 80%). MS *m/z* 482 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ = 1.54 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.22 (1H, br), 5.30 (0.45H, br), 5.49 (0.55H, br), 6.79 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.91 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(carboxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

A solution of the carbamate produced in step (a) (2.0g) in methanol (120ml) and water (30ml), together with lithium hydroxide monohydrate (0.724g) was heated under reflux for 1.5 hours. The reaction was cooled to room temperature, the residue dissolved in water (60ml) and the pH adjusted to 3-4 using 2N aqueous hydrochloric acid solution. The solution was extracted with dichloromethane (x5), the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound, (1.81g), which was used without further purification. MS *m/z* 468 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.55 (9H, s), 1.80 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.66 (3H, s), 4.22 (1H, br), 5.32 (0.45H, br), 5.50 (0.55H, br), 6.80 (1H, dd), 7.05 (1H, dd), 7.10 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 8.00 (1H, br).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(diazomethylcarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the sodium salt of (77b) (8.0g) in tetrahydrofuran (100ml) at 0°C was added N,N-dimethylformamide (cat.) followed by oxalyl chloride (3.2g, 1.5 equiv.) over 30 minutes. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The solution was cooled to 0°C, a solution of diazomethane (2 equivalents) in diethyl ether (100ml) added and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was cooled again to 0°C, a solution of diazomethane (2 equivalents) in diethyl ether (100ml) added and the reaction stirred at room temperature for a further 16 hours. Nitrogen was bubbled through the solution for 1 hour to remove excess diazomethane and the solvent removed under reduced pressure. The residue was partitioned between diethyl ether and 10% aqueous citric acid, the organic phase separated and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using 3 : 1 pentane : ethyl acetate as solvent, to yield the subtitle compound, (3.7g, 46%). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.52 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.65 (3H, t), 4.21 (1H, br), 5.30 (0.45H, br), 5.48 (0.55H, br), 5.87 (1H, s), 6.79 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.61 (1H, s).

(d) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(methylacetoxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the compound produced in step (c) (0.173g) in methanol (4ml) was added triethylamine (1ml) and silver (I) oxide (0.024g) and the mixture sonicated in an ultrasound bath for 35 minutes. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified on silica gel using 4 : 1 pentane : ethyl acetate as solvent, to yield the subtitle compound, (57%). MS *m/z* 496 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.53 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.15 (1H, br), 5.30 (0.45H, br), 5.47 (0.55H, br), 6.80 (1H, br), 6.91 (1H, d), 7.09 (3H, m), 7.33 (1H, d).

(e) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(acetoxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the ester produced in step (d) (0.1g) in methanol (4ml) and water (1ml) was added lithium hydroxide monohydrate (0.042g) and the mixture heated under reflux for 1.25 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. Water was added and the pH adjusted to 2 using 2N aqueous hydrochloric acid. The solution was extracted with ethyl acetate and the combined organics were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (96%), which was used without further purification. MS *m/z* 482 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.52 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.15 (1H, br), 5.29 (0.45H, br), 5.46 (0.55H, br), 6.80 (1H, br), 6.93 (1H, d), 7.12 (3H, m), 7.32 (1H, d).

(f) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-((carboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the acid produced in step (e) (0.092g), hydroxybenzotriazole (0.041g), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (0.046g) and ammonium carbonate (0.038g) in dioxan (4ml) was added diisopropylethylamine (0.087ml) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was removed under reduced

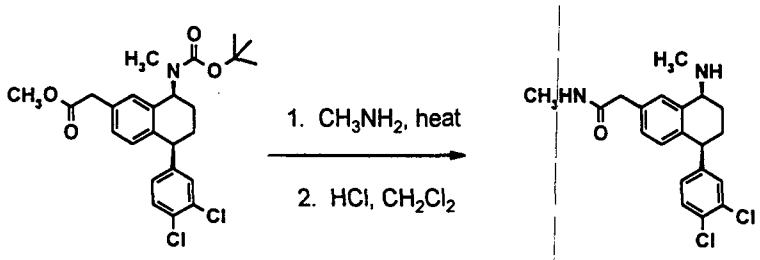
pressure, water added and extracted with ethyl acetate (x2). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (98%), which was used without further purification. MS *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.52 (9H, m), 1.75 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.15 (1H, t), 5.29 (0.45H, br), 5.41 (0.55H, br), 5.50 (1H, br), 5.69 (1H, br), 6.81 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.10 (3H, m), 7.32 (1H, d).

(g) Cis-(1S)-N-methyl-7-((carboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

A solution of the compound produced in step (f) (0.091g) in dichloromethane (5ml) was cooled in an ice-water bath and the solution saturated with hydrogen chloride gas. The reaction was stirred for 1 hour, the solvent removed under reduced pressure, the residue azeotroped with dichloromethane (x3) and then triturated with diethyl ether to give the title compound, (0.065g, 91%). MS *m/z* 363 $(MH)^+$. ^1H NMR (d_4-MeOH): δ = 1.98 (1H, m), 2.22 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.58 (2H, s), 4.15 (1H, dd), 4.48 (1H, t), 6.88 (1H, d), 7.24 (2H, dt), 7.45 (2H, s), 7.50 (1H, d).

Example 78

Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-methylcarboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-((N-methylcarboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

A solution of the ester product of Example 77(d) (0.043g) in ethanol (0.5ml) and methylamine in ethanol (33% solution) (0.5ml) was heated at 90°C for 3 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the residue purified on silica gel using 98 : 2 :0.25 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia as solvent to

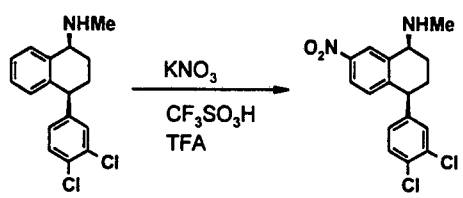
give the subtitle compound (0.033g, 77%). MS *m/z* = 495 $(MNH_4)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.52 (9H, s), 1.25 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.80 (3H, d), 3.54 (2H, s), 4.15 (1H, br), 4.29 (0.45H, br), 5.42 (0.55H, br), 6.82 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.08 (3H, m), 7.32 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-methylcarboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

A solution of the product of step (a) (0.033g) in dichloromethane (5ml) was cooled in an ice-water bath and the solution saturated with hydrogen chloride gas. The reaction was stirred for 1 hour, the solvent removed under reduced pressure, the residue azeotroped with dichloromethane (x3) and then triturated with diethyl ether to give the title compound, (0.023g, 85%). MS *m/z* 377 $(M)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 2.06 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.72 (3H, d), 3.32 (1H, d), 3.47 (1H, d), 3.95 (1H, br), 4.12 (1H, br), 6.66 (1H, br), 6.83 (1H, d), 7.18 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.70 (1H, s).

Example 79

Cis-(1S)-N-methyl-7-(nitro)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

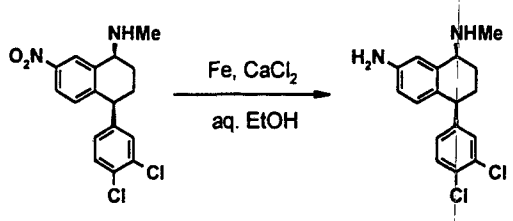


To a stirred solution of cis-(1S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (7.8g, 0.0228mol) in trifluoroacetic acid (70ml) in an ice-water bath was added triflic acid (7ml) followed by potassium nitrate (2.32g, 0.0228mol). After 1.5 hours, the reaction was poured into a mixture of ice and 0.88 ammonia and extracted with ethyl acetate (2x100ml). The combined organics were washed with brine (200ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with a gradient of 99.8:0.2 to 99.2:0.8

dichloromethane:methanol to give the title compound (3.8g, 44%). [containing ca., 5% of the 5-nitro isomer]. MS *m/z* 351 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.8-2.1 (4H, m), 2.5 (3H, s), 3.8 (1H, t), 4.1 (1H, m), 6.9 (1H, dd), 7.0 (1H, d), 7.2 (1H, s), 7.4 (1H, d), 7.9 (1H, dd), 8.3 (1H, s).

Example 80

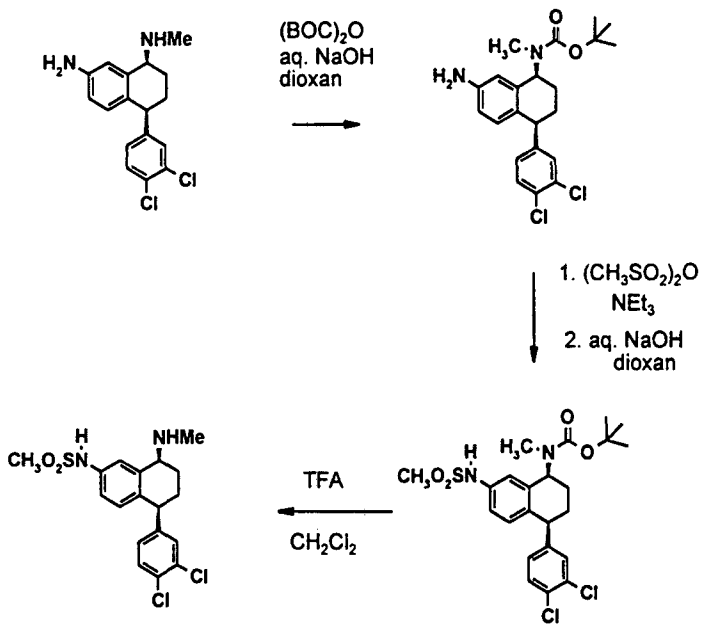
Cis-(1S)-N-methyl-7-(amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the product of Example 79 (14.7g, 0.0419mol) in 85% aqueous ethanol (300ml) was added iron powder (21.1g, 0.376mol) and calcium chloride (2.1g, 0.019mol) and the reaction heated under reflux for 16 hours. The reaction was cooled and filtered through Arbacel™, eluting with ethyl acetate. The collected filtrate was concentrated under reduced pressure, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with a gradient of 98:2 dichloromethane:methanol to 90:10:1 dichloromethane:methanol:ammonia to give the title compound (9 g, 67%). MS *m/z* 321 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.8-2.1 (4H, m), 2.6 (3H, s), 3.7 (2H, br), 3.8 (1H, m), 3.9 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.5 (1H, d), 6.6 (1H, d), 6.9 (1H, s), 7.0 (1H, d), 7.2 (1H, s), 7.3 (1H, d), which was preceded on the column by the 5-amino isomer which was isolated pure following further chromatography, eluting with 99.8:0.2 dichloromethane:methanol (390mg, 3%). MS *m/z* 321 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, partial data): δ = 1.8-2.2 (4H, m), 3.8 (1H,m), 4.0 (1H, m), 6.6 (1H, d), 6.9 (1H, d), 7.0 (1H, d), 7.1 (1H, t), 7.3 (1H, d).

Example 81

Cis-(1S)-N-methyl-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the amine product of Example 80 (0.65g, 0.00202mol) in a mixture of dioxan (8ml), water (2ml) and 1N aqueous sodium hydroxide (2ml), cooled in an ice-water bath, was added a solution of Di-tert-butyl dicarbonate (0.442g, 0.00202mol). After 1 hour, the reaction was adjusted to pH 4 using 5% aqueous citric acid solution and extracted with ethyl acetate (2x20ml). The combined organics were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 99.8:0.2 dichloromethane:methanol to give the subtitle compound, (0.33 g, 39%). MS *m/z* 421 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (selected data): δ = 1.5 (9H, s), 1.7 (2H, m), 2.0 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.6 (2H, s), 4.1 (1H, t).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the amine prepared in step (a) (0.32g) and triethylamine (0.328ml) in tetrahydrofuran at room temperature was added methane sulphonic anhydride (0.273g) and the mixture stirred for 1 hour. Water and triethylamine (0.328ml) were added and the mixture extracted with ethyl acetate (x2). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was stirred in a

solution of 1N aqueous sodium hydroxide : dioxan (1:1) for 0.5 hours, extracted into ethyl acetate (x2), the combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound, (0.337g, 89%). MS *m/z* 518 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.56 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.17 (1H, m), 5.41 (1H, m), 6.36 (1H, m), 6.78-7.36 (6H, m, Ar).

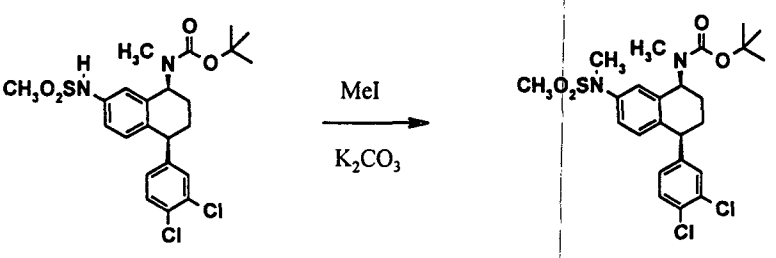
(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (b) (0.12g) in dichloromethane, cooled in an ice-water bath was added trifluoroacetic acid (0.275ml) and the mixture stirred at room temperature for 0.5 hours. Dichloromethane (10ml) was added and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was poured into a cooled solution of 0.880 ammonia : water (1:3) and extracted with ethyl acetate (x2). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 95:5:0.5 dichloromethane. methanol:ammonia to give the title compound (0.06 g, 63%). MS *m/z* 518 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.8-2.0 (4H, m), 2.6 (3H, s), 3.0 (3H, s), 3.8 (1H, m), 4.0 (1H, m), 6.78-7.38 (6H, m, Ar)

Example 82

Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-methyl(methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

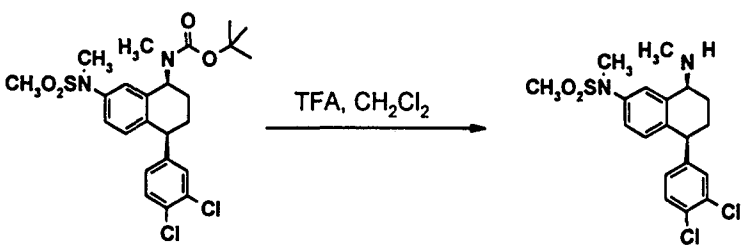
(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(N-methyl(methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the compound of Example 81(b) (0.23g) in acetone (2ml) was added potassium carbonate (0.067g) and methyl iodide (0.09ml) and the reaction heated at reflux

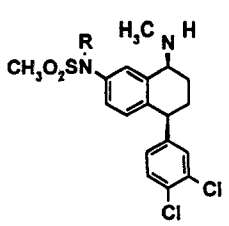
for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure and the residue partitioned between 10% aqueous potassium carbonate and ethyl acetate. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 99.5:0.5 dichloromethane:methanol to give the subtitle compound, (0.15 g, 63%). MS *m/z* 530 $(MNH4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.5 (9H, s), 1.8 (2H, m), 2.0 (1H, m), 2.3 (1H, m), 2.6 (3H, s), 2.9 (3H, s), 3.3 (3H, s), 4.2 (1H, s), 5.5 (1H, m), 6.8-7.3 (6H, m, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-methyl(methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the product of step (a) (0.15g) in dichloromethane, cooled in an ice-water bath was added trifluoroacetic acid (0.23ml) and the mixture stirred at room temperature for 0.5 hours. Dichloromethane (10ml) was added and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was poured into a cooled solution of 0.88 ammonia : water (1:1) and extracted with ethyl acetate (x2). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 98:2 dichloromethane:methanol to give the title compound, (0.082 g, 67%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.8-2.0 (4H, m), 2.7 (3H, s), 2.9 (3H, s), 3.2 (3H, s), 3.3 (1H, m), 4.0 (1H, m), 6.8-7.4 (6H, m).

Using the method of Example 82, the following sulphonamides were prepared using the sulphonamide product of Example 81(b) and the appropriate alkylating agent:

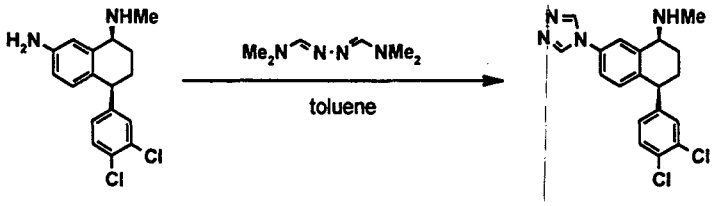


Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
83[1]	$-CH_2CH_2OH$	(d_6-DMSO): δ = 1.92-2.29 (4H, m), 2.64 (3H, m), 3.08 (3H, s), 3.38 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.12 (1H, m), 4.43 (1H, m), 6.78-7.79 (6H, Ar), 9.38 (1H, br), 9.59 (1H, br). MS *m/z* 443 $(MH)^+$.
84[1]	$-CH_2CH_2OCH_3$	(d_6-DMSO): δ = 1.92-2.28 (4H, m), 2.66 (3H, m), 3.08 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.80 (2H, m), 4.16 (1H, m), 4.44 (1H, br), 6.72-7.80 (6H, Ar), 9.47 (1H, br), 9.70 (1H, br). MS *m/z* 457 $(MH)^+$.

1. Hydrochloride salt

Example 85

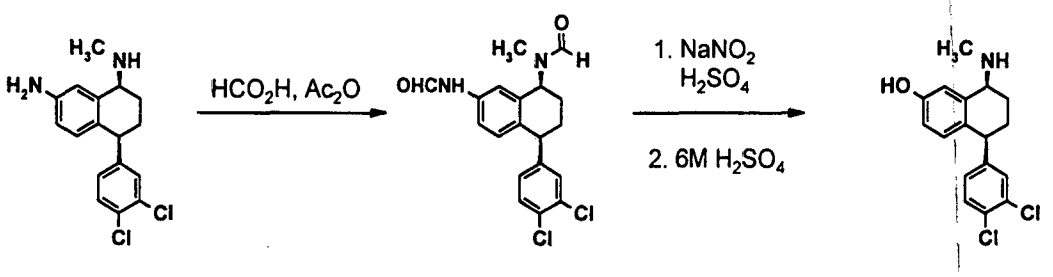
Cis-(1S)-N-methyl-7-(N(4)-1,2,4-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the product of Example 80 (0.4g, 0.00125mol) in toluene (10ml) was added N'-[(E)-(dimethylamino)methylidene]-N,N-dimethylhydrazonoformamide (J.Chem. Soc. (C)., 1967, 1664) (0.212g) and *p*-toluene sulphonic acid (0.284g) and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled, diluted with ethyl acetate and made basic with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel, eluting with a solvent gradient of 100 : 100 :5 ethyl acetate : pentane : diethylamine to 100 : 5 : 5 ethyl acetate : methanol : diethylamine to yield the title compound, (0.194g, 42%). MS *m/z* 374 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.93 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.78 (1H, t), 4.06 (1H, t), 6.97 (1H, dd), 6.99 (1H, dd), 7.13 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 8.46 (2H, s).

Example 86

Cis-(1S)-N-methyl-7-hydroxy-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-formyl-7-(N-formyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

Formic acid (2.45ml) was added to a stirred solution of acetic anhydride (4.9ml), cooled in an ice-water bath. This was heated to 50°C for 0.25h, cooled to 5°C and added to a solution of the product of Example 80 (1.37g) in formic acid (2.6ml). The reaction was stirred at room temperature for 2 hours, ice-water added and the mixture extracted with dichloromethane (x2). The combined organics were washed with 1N aqueous sodium hydroxide solution, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel, eluting with a solvent gradient of 100 : 0 to 95 : 5 dichloromethane : methanol to yield the subtitle compound, (1.1g, 74%). MS *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1.95 (3H, m), 2.30 (1H, m), 2.75 (2H, d), 2.80 (1H, d), 4.20 (1H, m), [4.70 (m), 5.70 (t), 1H], 6.80-8.70 (6H, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-formyl-7-(hydroxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (a) (0.995g) in acetone (28.5ml) was added a mixture of concentrated sulphuric acid (5.7ml) and water (28.5ml), in an ice-water bath. Sodium nitrite (0.217g) was added, stirred in the ice-water bath for 0.5 hours and then allowed to warm to room temperature. The reaction was heated at 75°C for 2 hours, cooled in an ice-water bath and made basic with concentrated aqueous ammonium hydroxide solution. The reaction was extracted with ethyl acetate (x3), the combined organics washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude

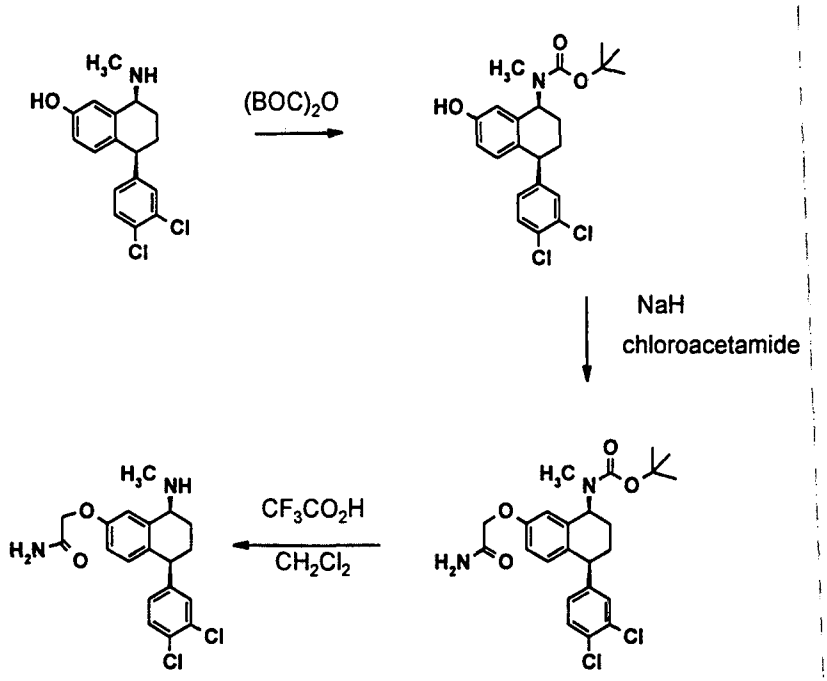
product was purified on silica gel, eluting with a solvent gradient of 100 :0 dichloromethane : methanol to 95 : 5 dichloromethane : methanol to yield the subtitle compound, (0.66g, 66%). MS *m/z* 351 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.00 (4H, m), 2.8 (3H, m), 4.15 (1H, m), [4.70 (m), 5.70 (m), 1H], 6.60-8.3 (6H, Ar).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-hydroxy-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (b) (0.64g) in dioxan (10ml) was added 6M aqueous hydrochloric acid (15ml) and the reaction heated at reflux for 3.5 hours. The reaction was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure and water added. The solution was made basic using concentrated aqueous ammonium hydroxide solution, extracted with ethyl acetate (x3) and the combined organics washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel, eluting with a solvent gradient of 100 :0 : 0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the title compound. MS *m/z* 32. $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.80 (1H, m), 2.00 (3H, m), 2.50 (3H, s), 3.70 (1H, t), 3.95 (1H, m), 6.60 (1H, m), 6.65 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.95 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 7.30 (1H, d).

Example 87

Cis-(1S)-N-methyl-7-[(oxa)-acetamido)]-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(hydroxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of Example 86 (0.4g, 0.00124mol) in dichloromethane (15ml) and di-isopropylethylamine (0.23ml), was added di-tert-butyl dicarbonate (0.297g, 0.00136mol). After 22 hours, the reaction was washed aqueous citric acid solution (x3) and water (x3). The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 9 : 1 pentane : ethyl acetate to 5 : 1 pentane : ethyl acetate to give the subtitle compound (0.41 g). MS *m/z* 423 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.53 (9H, s), 1.7 (2H,m), 1.96 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.6 (3H, d), 4.08 (1H, s), 5.38 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.70 (2H, dd), 6.82 (2H, m), 7.04 (1H, d), 7.30 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-((oxa)-acetamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (a) (0.03g) in tetrahydrofuran (2ml) at room temperature was added sodium hydride (0.0025g, 80% dispersion in oil) and stirred for 10 minutes. Chloroacetamide (0.0072g) was added and the reaction heated at 50-60°C for 2 hours and then stirred at room temperature for 21 hours. Water (15ml) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were washed with water,

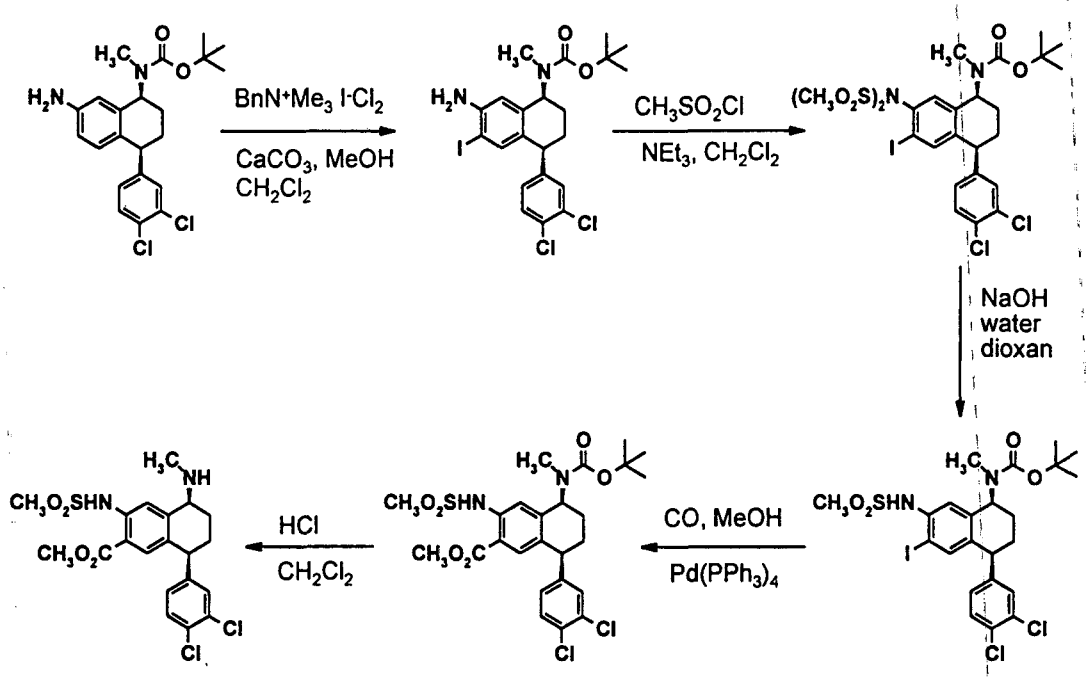
dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound, which was used without further purification. MS *m/z* 497 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR (partial data) ($CDCl_3$): δ = 1.50 (9H, s), 1.74 (2H, m), 2.0 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.62 (3H, s), 4.14 (1H, m), 5.50 (1H, d), 6.78 (2H, m), 6.90 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.35 (1H, d).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-((oxa)-acetamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

To a solution of the product of step (b) (0.034g) in dichloromethane (0.4ml) was added trifluoroacetic acid (0.054ml). After 1.5 hours, saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added. The aqueous layer was made basic (pH 10) with ammonia solution and extracted with dichloromethane (x2). The combined organics were washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the free base, (0.01g). The product was dissolved in ethyl acetate (2m., and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo*, triturated with diethyl ether and dried to yield the title compound (16 mg). MS m/z 380 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.82 (1H, m), 1.9 (1H, m), 2.00 (2H, t), 2.52 (3H, s), 3.67 (1H, t), 3.95 (1H, t), 4.51 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.74 (3H, m), 6.95 (2H, dt), 7.20 (1H, s), 7.35 (1H, d).

Example 88

Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxymethyl)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-iodo-7-amino-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of Example 81(a) (1.55g, 0.00368mol) in dichloromethane (35ml) and methanol (14ml) was added calcium carbonate (0.52g, 0.00519mol) and benzyltrimethylammonium dichloroiodate (1.4g, 0.00402mol) and the reaction stirred for 4 hours. The mixture was poured into saturated aqueous sodium thiosulphate solution (50ml) and extracted with dichloromethane (x2). The organic phases were combined, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica eluting with 95 :5 to 9 :1 pentane : ethyl acetate to give the subtitle compound, (0.867g, 43%). MS *m/z* 564 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.50 (9H, s), 1.65 (2H, m), 1.93 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.62 (1.8H, s), 2.64 (1.2H, s), 4.06 (3H, m), 5.16 (0.4H, br), 5.36 (0.6H, br), 6.57 (1H, s), 6.83 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.34 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(iodo)-7-((bis-methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the compound of step (a) (0.627g, 0.00115mol) in dichloromethane (10ml), cooled in an ice-water bath was added triethylamine (0.4ml, 0.00287mol) and methane sulphonyl chloride (0.195ml, 0.00252mol) and the reaction stirred for 17 hours.

The mixture was partitioned between dichloromethane (25ml) and water (25ml), the aqueous phase extracted with dichloromethane (15ml) and the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica eluting with 85 : 15 to 4 :1 pentane : ethyl acetate to give the subtitle compound, (0.705g, 87%). MS *m/z* 720 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.50 (9H, s), 1.77 (2H, br), 1.99 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.64 (3H, s), 3.42 (2.1H, s), 3.49 (0.9H, br), 3.58 (0.9H, br), 3.63 (2.1H, s), 4.15 (1H, m), 5.23 (0.3H, br), 5.39 (0.7H, br), 6.73 (1H, br), 7.16 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.55 (1H, s).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(iodo)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the compound of step (b) (0.705g, 0.001mol) in dioxan (9ml) was added 2M aqueous sodium hydroxide (5ml) and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The dioxan was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between water (40ml) and ethyl acetate (30ml). The aqueous phase was made acid (pH4) by the addition of 10% aqueous citric acid and extracted with ethyl acetate. The organics were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (0.62g, 99%). MS *m/z* 642 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.53 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.12 (1H, m), 5.25 (0.35H, br), 5.36 (0.65H, br), 6.60 (1H, s), 6.80 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.40 (3H, m).

(d) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(carboxymethyl)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (c) (0.283g, 0.00045mol) in methanol (10ml) was added triethylamine (0.095ml), and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.026g) and the reaction heated at 80°C under an atmosphere of carbon monoxide at 690 kPa (100p.s.i.) for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature, the solvent removed *in vacuo* and the residue purified on silica using 3 : 1 pentane : ethyl acetate to give the subtitle compound, (0.235g, 93%). MS *m/z* 574 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.54 (9H, s),

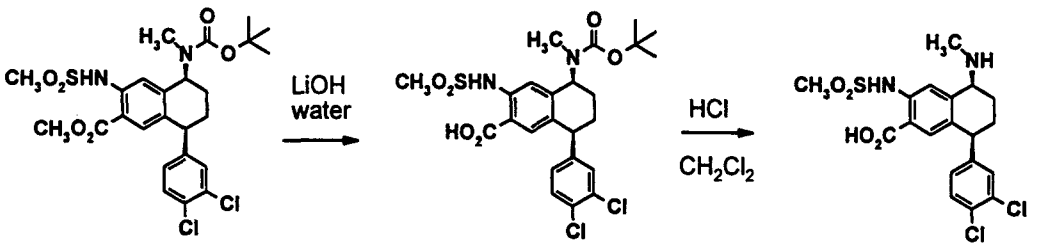
1.77 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.19 (1H, m), 5.27 (0.25H, br), 5.39 (0.75H, br), 6.79 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.63 (1H, s), 10.3 (1H, s).

(e) Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxymethyl)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of the product of step (d) (0.037g) in dichloromethane (5ml), cooled in an ice-water bath, for 10 minutes. The reaction was stirred for 40 minutes and the solvent removed under reduced pressure to yield the title compound (0.032g). MS *m/z* 456 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.99 (1H, m), 2.17 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.19 (1H, dd), 4.56 (1H, t), 7.24 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.80 (1H, s).

Example 89

Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxy)-7-((methylsulphony)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

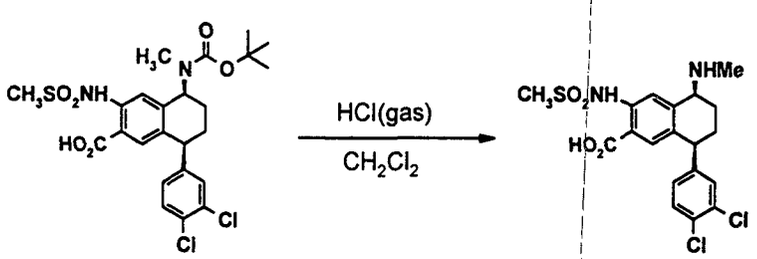


(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(carboxy)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of Example 88(d) (0.185g, 0.00033mol) in tetrahydrofuran (5ml) was added water (5ml) and lithium hydroxide monohydrate (0.03g) and the reaction stirred at room temperature for 16 hours, heated at 50°C for 7 hours and then stirred at room temperature for a further 16 hours. The tetrahydrofuran was removed under reduced pressure, the residue partitioned between dichloromethane (30ml) and water (30ml) and acidified with 10% aqueous citric acid solution. The aqueous layer was washed with dichloromethane and the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound, (0.177g, 98%). MS *m/z*

560 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.55 (9H, s), 1.77 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.67 (0.6H, br), 2.72 (2.4H, s), 3.07 (3H, s), 4.18 (1H, m), 5.34 (1H, br), 6.81 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.53 (1H, br), 7.70 (1H, br), 10.15 (0.2H, br), 10.18 (0.8H, s).

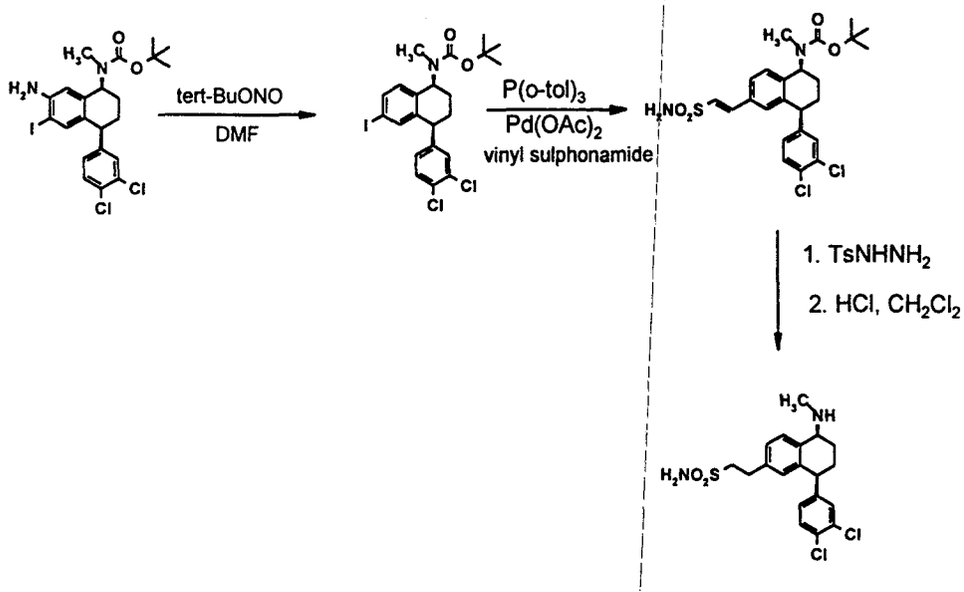
(b) Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxy)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of the compound of step (a) (0.021g) in dichloromethane (5ml), cooled in an ice-water bath, for 20 minutes. The reaction was stirred for 17 hours and the solvent removed under reduced pressure to yield the title compound (0.017g, 92%). MS *m/z* 443 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.99 (1H, m), 2.26 (3H, m), 2.89 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.18 (1H, m), 4.55 (1H, br), 7.22 (1H, d), 7.50 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.79 (1H, s).

Example 90

Cis-(1S)-N-methyl-6-(2-(sulphonamido)ethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-iodo-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To N,N-dimethylformamide (1ml) at 60°C was added tert-butylnitrite (0.07ml), followed by a solution of the product of Example 88(a) (0.24g, 0.00044mol) in N,N-dimethylformamide (1ml). After 10 minutes, the reaction was cooled to room temperature, and the reaction mixture partitioned between ethyl acetate (50ml) and water (50ml). The organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica eluting with a solvent gradient of 95 : 5 to 9: 1 pentane : ethyl acetate to yield the subtitle compound (0.134g, 57%). MS *m/z* 550 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.51 (9H, s), 1.74 (2H, br), 1.96 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.62 (3H, s), 4.13 (1H, m), 5.21 (0.35H, br), 5.40 (0.65H, br), 6.79 (1H, br), 6.95 (1H, br), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.58 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(2-(sulphonamido)vinyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

The subtitle compound was prepared by the general method described in Example 62(a), using the product of step (a) and vinylsulphonamide. MS *m/z* 528 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.53 (9H, s), 1.75 (2H, br), 2.01 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.63 (3H, s), 4.19 (1H, m), 4.72 (2H, s), 5.28 (0.4H, br), 5.45 (0.6H, br), 6.83 (2H, m), 7.11 (3H, m), 7.35 (3H, m).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(2-(sulphonamido)ethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

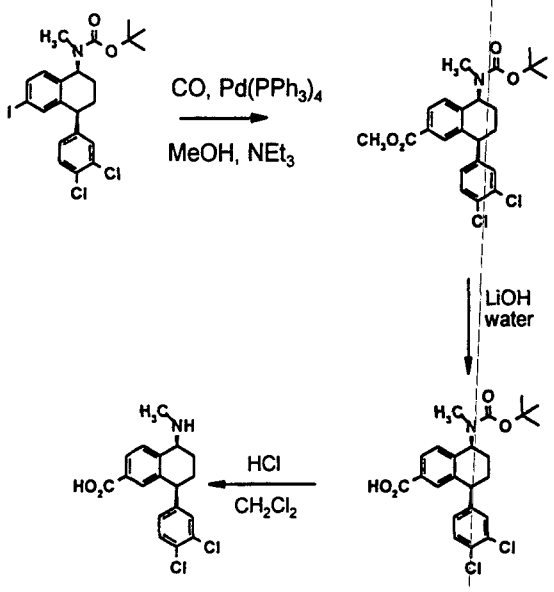
The subtitle compound was prepared by the general method described in Example 62(b), using the compound of step (b). MS *m/z* 530 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.51 (9H, s), 1.73 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.34 (2H, m), 4.16 (1H, br), 4.54 (2H, br), 5.27 (0.3H, br), 5.42 (0.7H, br), 6.80 (2H, br), 7.11 (3H, m), 7.36 (1H, m).

(d) Cis-(1S)-N-methyl-6-(2-(sulphonamido)ethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

The title compound was prepared by the method of Example 89(b), starting with the compound of step (c). MS *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.99 (1H, m), 2.23 (3H, m), 2.83 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.17 (1H, dd), 4.46 (1H, br), 6.83 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.3 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.53 (2H, m).

Example 91

Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(carboxymethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

The subtitle compound was prepared by the method of Example 6(a), starting with the product of Example 90(a). MS *m/z* 482 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.50 (9H, s), 1.74 (2H, br), 2.01 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.24 (1H, m), 5.29 (0.4H, br), 5.46 (0.6H, br), 6.78 (1H, br), 7.05 (1H, s), 7.30 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.92 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(carboxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

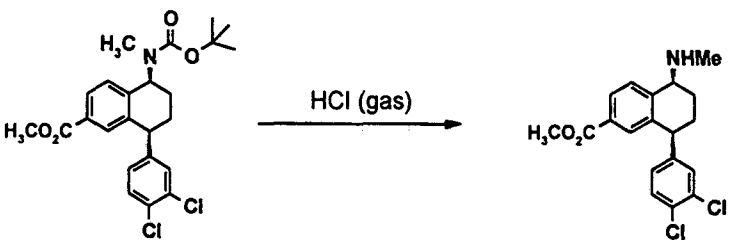
The subtitle compound was prepared by the method of Example 89(a), starting with the compound of step (a). MS *m/z* 468 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.54 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.64 (3H, s), 4.24 (1H, m), 5.31 (0.4H, br), 5.50 (0.6H, br), 6.79 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.33 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7,97 (1H, d).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

The title compound was prepared by the method of Example 89(b), starting with the product of Example 91(b). MS *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.99 (1H, m), 2.25 (3H, m), 2.86 (3H, s), 4.24 (1H, dd), 4.56 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.44 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.99 (1H, d).

Example 92

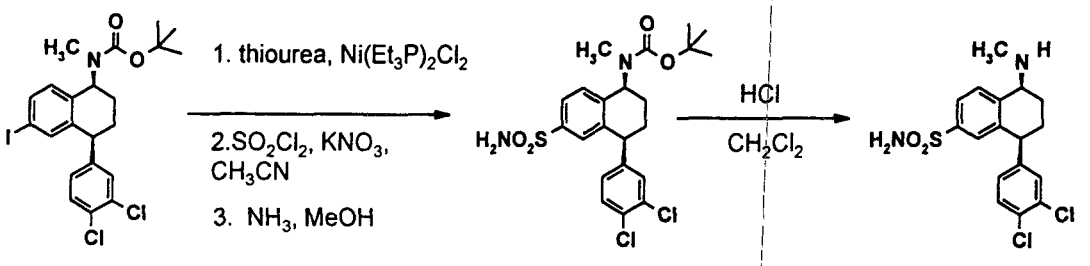
Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxymethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



The title compound was prepared by the method of Example 89(b), starting with the product of Example 91(a). MS *m/z* 364 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 2.01 (1H, m), 2.24 (3H, m), 2.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.23 (1H, dd), 4.57 (1H, br), 7.20 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.98 (1H, d).

Example 93

Cis-(1S)-N-methyl-6-sulphonamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butyloxycarbonyl-6-(sulphonamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

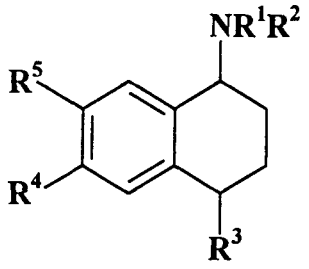
To a solution of the product of Example 90(a) (0.522g, 0.001mol) and thiourea (0.114g, 0.0015mol) in N,N-dimethylformamide (2ml) was added bis(triethylphosphine)nickel-dichloride (0.0366g) and sodium cyanoborohydride (1M solution in tetrahydrofuran) (0.15ml). The reaction was heated at 60°C for 4 hours and then stirred at room temperature for 16 hours. A solution of aqueous sodium hydroxide (1N, 5ml) was added, the reaction stirred for 1 hour and made acid using 10% aqueous citric acid solution. The reaction was extracted with ethyl acetate, the organic phase washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (0.49g), which was used without further purification. A solution of the crude thiol (0.1g) in acetonitrile (2ml) was cooled in an ice-water bath and sulphuryl chloride (0.08g) and powdered potassium nitrate (0.06g) added. After 1 hour, saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added and the mixture extracted with diethyl ether. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in saturated ammoniacal methanol solution and allowed to stand for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified on silica eluting with 97.5 : 2.5 dichloromethane : methanol to give the subtitle compound, (0.031g). MS *m/z* 501 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.54 (9H, s), 1.80 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.65 (3H, s), 4.25 (1H, br), 4.80 (2H, br), 5.30 (0.45H, br), 5.47 (0.55H, br), 6.79 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.80 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-6-sulphonamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (a) (9.031g) in dichloromethane (5ml) cooled in an ice-water bath, hydrogen chloride gas was added until the solution was saturated. After stirring for 1 hour, the solvent was removed *in vacuo* and the residue azeotroped with dichloromethane (x2) and triturated with diethyl ether. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified on silica eluting with 93:7:1 with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, to give the title compound (0.15g). MS *m/z* 386 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.86 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.07 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.75 (1H, t), 4.04 (1H, t), 4.70 (2H, br), 6.94 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.74 (1H, dd).

Claims:

1. A compound of formula I,



I

wherein

R^1 and R^2 independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^3 represents phenyl substituted by at least one group selected from halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy; and

R^4 and R^5 independently represent H or $-(CH_2)_n$-A, wherein n represents 0, 1 or 2, provided that at least one of R^4 and R^5 is other than H;

A represents:

$CONR^6R^7$ or $SO_2NR^6R^7$, wherein R^6 and R^7 independently represent H, C_{3-6} cycloalkyl or C_{1-6} alkyl,

the C_{1-6} alkyl group being optionally substituted by one or more groups selected from OH, CO_2H, C_{3-6} cycloalkyl, NH_2, $CONH_2$, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl and a 5- or 6-membered heterocyclic ring (containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O);

in addition, R^6 and R^7 may, together with the N atom to which they are attached, represent a pyrrolidine or piperidine ring (which rings are optionally substituted by OH or $CONH_2$) or a morpholine ring (which is optionally substituted by $CONH_2$);

CO_2R^8, wherein R^8 represents H or C_{1-6} alkyl;

NR^9R^{10}, wherein R^9 and R^{10} independently represent H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by OH or C_{1-6} alkoxy), (C_{1-6} alkyl)SO_2-, (C_{1-6} alkyl)CO-, H_2NSO_2- or H_2NCO-;

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O, optionally substituted by one or more groups selected from C_{1-6} alkyl, NH_2, OH, =O and $CONHCH_3$;

$S(O)_x(C_{1-6}$ alkyl), wherein x represents 0, 1 or 2;

OH;

CN;

NO_2; or

C_{1-6} alkoxy optionally substituted by one or more groups selected from SO_2NH_2 and $CONH_2$;

provided that when NR^1R^2 represents N(H)methyl, R^4 represents H and R^3 represents 4-chlorophenyl, then R^5 does not represent methoxy;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound as claimed in claim 1, wherein NR^1R^2 represents N(H)methyl.

3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2, wherein R^3 represents 3,4-dichlorophenyl.

4. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^4 represents H.

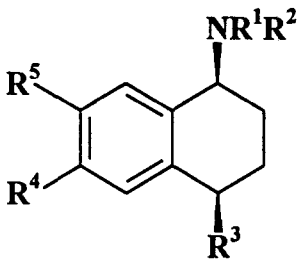
5. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^5 represents $-(CH_2)_n$-A.

6. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein A represents $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$ or NO_2.

7. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein one of R^6 and R^7 represents H, and the other represents H or C_{1-6} alkyl optionally substituted by OH.

8. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein n represents 0.

9. A compound as claimed in claim 1, having the stereochemistry shown in formula Ia,



Ia

wherein R^{1-5} are as defined in claim 1.

10. A compound as defined in claim 1, for use as a pharmaceutical.

11. A pharmaceutical formulation containing a compound as defined in claim 1, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

12. A compound as defined in claim 1, for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated.

13. The use as claimed in claim 12, wherein the disorder is depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders or sexual dysfunction including premature ejaculation.

14. Use of N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of premature ejaculation.

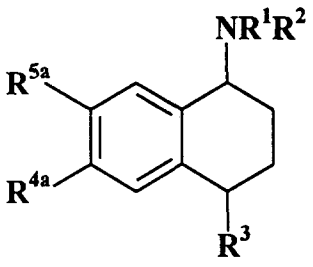
15. A method of treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, comprising the administration of an effective amount of a compound as defined in claim 1 to a patient in need of such treatment or prevention.

16. A method of treatment or prevention of premature ejaculation, comprising the administration of an effective amount of N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a patient in need of such treatment or prevention.

17. A method of increasing ejaculatory latency which comprises the administration of an effective amount of a compound as defined in claim 1, or N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a male desiring increased ejaculatory latency.

18. A process for the production of a compound as defined in claim 1, which includes:

(a) when one of R^4 and R^5 represents $CONR^6R^7$ and the other represents H, reaction of a compound of formula II,



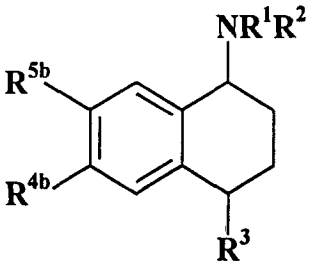
II

wherein R^{1-3} are as defined in claim 1, and one of R^{4a} and R^{5a} represents iodo and the other represents H, with CO and an amine of formula III,

HNR^6R^7 III

wherein R^6 and R^7 are as defined in claim 1, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(b) when one of R^4 and R^5 represents $SO_2NR^6R^7$ and the other represents H, reaction of a compound of formula IV,

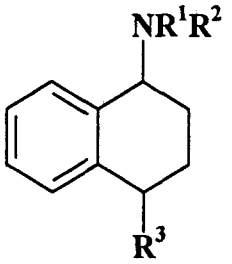


IV

wherein R^{1-3} are as defined in claim 1, and one of R^{4b} and R^{5b} represents SO_2Cl and the other represents H, with an amine of formula III, as defined above;

(c) when one of R^4 and R^5 represents $CO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with CO and a C_{1-6} alkanol in the presence of a Pd(0) catalyst;

(d) when one of R^4 and R^5 represents NO_2 and the other represents H, reaction of a compound of formula V,

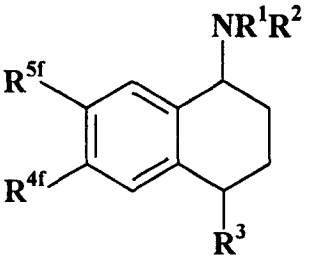


V

wherein R^{1-3} are as defined in claim 1, with an alkali metal nitrate and a sulphonic acid;

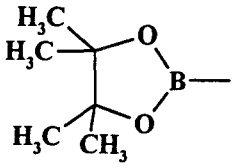
(e) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a N atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula II as defined above, with a heterocyclic compound containing an NH group in the ring, in the presence of a copper catalyst;

(f) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a C atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula VI,



VI

wherein R^{1-3} are as defined in claim 1, and one of R^{4f} and R^{5f} represents a group of formula



and the other represents H, with a heterocyclic compound containing an C-Br or C-I group in the ring, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(g) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a C atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a heterocyclic compound which is optionally substituted with iodo on the C atom by which the heterocyclic ring will be attached to the rest of the molecule, in the presence of butyl lithium and a Pd(0) catalyst;

(h) when one of R^4 and R^5 represents $S(O)_x(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula VII,

$NaS(C_{1-6}$ alkyl) **VII**

in the presence of a copper or palladium catalyst, followed by oxidation if desired to give compounds in which x is 1 or 2;

(i) when one of R^4 and R^5 represents CN and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with zinc cyanide, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(j) when one of R^4 and R^5 represents $CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ or $CH_2CH_2SO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula IX,

CH_2=CHA^k **IX**

wherein A^k represents $SO_2NR^6R^7$ or $SO_2(C_{1-6}$ alkyl) as appropriate, in the presence of a Pd(II) catalyst, followed by reduction of the resulting alkene; or

(k) when one of R^4 and R^5 represents $CH_2CH_2CO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula X,

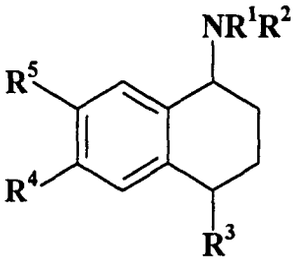
CH_2=$CHCO_2(C_{1-6}$ alkyl) **X**

in the presence of a Pd(II) catalyst, followed by reduction of the resulting alkene;

and where desired or necessary, converting the resulting compound into a pharmaceutically acceptable salt, or vice versa.

19. Compounds of formulae II, IV, VI and VIII as defined in claim 18.

20. A compound of formula A,



A

wherein

R^1 and R^2 independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^3 represents phenyl substituted by at least one group selected from halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy; and

R^4 and R^5 independently represent H or $-(CH_2)_n$-A, wherein A is a polar group, provided that at least one of R^4 and R^5 is other than H;

provided that when NR^1R^2 represents N(H)methyl, R^4 represents H and R^3 represents 4-chlorophenyl, then R^5 does not represent methoxy;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

PATENTES Y M. MORENO
INC
C
Telef. 510 69 90 - MADRID

204

OFICINA DE PATENTES

Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

El abajo firmante, siendo funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de 1994 de Regulación y Contratación exterior, para firmar y expedir certificados por cuenta del Interventor General, certificó que, adjunto al presente documento se encuentra una copia exacta de los documentos presentados originalmente con relación a la solicitud de Patente identificada aquí.

Si, de acuerdo con las Normas de Patentes de 1.982 (Re-registro de Compañías) una compañía nombrada en el presente certificado y en cualesquiera documentos que lo acompañan ha sido re-registrada al amparo de la Ley de Sociedades de 1.980 con el mismo nombre con el cual había sido registrada inmediatamente antes de su re-registro salvo la sustitución, o la inclusión, como última parte del nombre, de las palabras "sociedad de responsabilidad limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de la compañía en este certificado y en cualesquiera documentos que le acompañan deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual esté re-registrada.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad a responsabilidad limitada" pueden ser sustituidas por p.l.c., plc. P.L.C. o PLC.

El re-registro bajo la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal sino que somete simplemente la sociedad a ciertas normas adicionales de la Ley de sociedades.

Firmado: R. Mahoney

Fecha: 22 noviembre 1999

Agencia Ejecutiva del Ministerio de Comercio e Industria

PATRICIA [illegible] MORENO
ING [illegible]
[illegible]
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

205

9 SEP 1999

Su referencia
PCS10312JRH-PROV2

9921314.2

OFICINA DE PATENTES
SOLICITUD DE CONCESION DE UNA PATENTE

IMPRESO 1/77 Ley de Patentes 1977

---

1 Título de la invención
1 Indicar el título de la Invención.

COMPUESTOS ÚTILES EN TERAPIA

Notas
Sírvanse escribir a máquina, o con tinta negra utilizando letras mayúsculas. Una tasa pre-establecida ha de ser pagada por una solicitud de concesión de patente. Para los detalles, sírvanse consultar la Oficina de Patentes (teléfono 071-4384700).

La norma 16 de la Regla de Patentes de 1.990 es la norma principal que regula la cumplimentación y el archivado de este impreso.

---

2 Detalles relacionados con el solicitante.
-- Primero o único solicitante.
2a Si está efectuando la presentación como sociedad sírvanse indicar:

Nombre de la sociedad

PFIZER LIMITED

País (y Estado de domiciliación de la sociedad, si es preciso)

REINO UNIDO

2 No indicar las modalidades de comercio como por ejemplo "conocido anteriormente como sociedad limitada ABC", puesto que no requieren.

2b si está presentada la solicitud a título individual o como uno de los socios indicar completamente:

Apellidos

PATENTES M. ... MORENO
ING. ... AN
c/ ... nº, 11
Telé... ... ADRID

Nombres

Advertencia

Despues de haber sido presentada una solicitud de Patente, el Interventor de la Oficina de Patentes estudiará si la publicación o la comunicación de la invención ha de ser prohibida o restringida de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1.997, y dará a conocer al solicitante si esta prohibición o esta restricción es necesaria. Se recuerda igualmente a los solicitantes que residen en el Reino Unido que las solicitudes no pueden ser presentadas fuera del país sin autorización escrita a no ser que una solicitud haya sido presentada en un plazo no inferior a 6 semanas, anteriormente, en el Reino Unido para una patente relacionada con la misma invención y si no se les ha dado ninguna instrucción prohibiendo la publicación o la comunicación o la revocación de esta instrucción.

2c En todos los casos, sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

Código postal **CT13 9NJ**
(si es preciso).

País **REINO UNIDO**

Número ADP
(si es preciso) **ilegible**

-- Segundo solicitante (en su caso).

2d Si está presentando la solicitud por cuenta de una sociedad, indicar:

Nombre de la sociedad

País (y Estado de fundación de la sociedad, si es apropiado).

2e Si está efectuando la solicitud en calidad de individuo o como uno de los socios indicar completamente;

Apellidos
Nombres

PATENTES MORENO
ING
C
Telé. MADRID

2f En todos los casos sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

Código postal del Reino Unido
(en su caso)

País

Número ADP
(si es conocido)

2d, 2e y 2f:
Si existen más solicitantes sírvanse suministrar los detalles en una hoja de papel separada.

---

3 Dirección para detalles de servicio.
3a ¿Han designado a un agente para ocuparse de su solicitud?

Yes X No → Ir a 3b
↓
Sírvanse indicar los
detalles siguientes.

Nombre del agente
MR. J.R. HAYLES

Dirección del agente.

PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

Código postal **CT13 9NJ**
Número de ADP del Agente **6409593002**

3 Se suministrará una dirección de servicio en el Reino Unido.

Sírvanse marcar la casilla correcta.

PATENTIA
ING
C
Telé
MADRID

3b Si no han designado a un agente sírvanse indicar un nombre y una dirección en el Reino Unido para que se les pueda enviar la correspondencia:

Apellido
Dirección
Código postal
Número ADP (si es conocido)

Número de teléfono de día (si está disponible)

3b Si han designado a un agente, toda la correspondencia relacionada con su solicitud será enviada a la dirección del agente en el Reino Unido.

---

4 Número de referencia
4 Número de referencia del agente o del solicitante (si es preciso)

PCS10312JRH-PROV2

---

5 Reivindicación de una fecha de solicitud anterior

5 ¿Está usted reivindicando el hecho de que esta solicitud ha de ser tratada como habiendo sido presentada a la fecha de presentación de una solicitud anterior?

Si No X → Ir a 6

↓

Sirvanse indicar los
detalles a continuación.

Número de la solicitud o de la patente anterior.

Fecha de presentación (día - mes - año)

Y la Sección de la Ley de Patentes 1977 al amparo de la cual está efectuando la reivindicación:

15(4) Divisoria 8(3) 12(6) 37(4)

Sírvanse marcar la casilla correcta.

---

6 Declaración de prioridad
6 Si está declarando una prioridad respecto a una o a varias solicitudes anteriores, sírvanse indicar:

PATENTES Y MARCAS
ING
MADRID
Tele

209

País de presentación	Número de la solicitud de la prioridad (si es conocido)	Fecha de presentación (día, mes, año)

Si están declarando una prioridad respecto a una solicitud PCT indicar "PCT" como país, e indicar el país (por ejemplo GB) como parte del número de solicitud.

Sírvanse indicar la fecha totalmente de manera numérica, por ejemplo, 31/05/90 para 31 de Mayo de 1.990.

---

7 Declaración de Invención

7 ¿Es usted el solicitante o solicitantes? ¿el único inventor o el inventor conjunto?

Sírvanse marcar la casilla correcta.

Si No X → Una declaración de invención en impreso de Patentes 7/77 deberá ser presentada (Véase Regla 15).

La contestación debe ser "No", si:

- Un solicitante cualquiera no es un inventor
- Existe un inventor que no es un solicitante, o
- el solicitante es una sociedad.

---

8 Lista de comprobación

8a Sírvanse llenar el número de hojas por cada uno de los siguientes tipos de documento contenidos en esta solicitud.

Hoja de continuación para este impreso de patente 1/77 _____

Reivindicación(s)	**6**	Descripción	**84**
Resumen		Dibujo(s)	

8 Sírvanse proporcionar duplicados de reivindicación(s), resumen, descripción y dibujo(s).

8b ¿Cuál de los siguientes documentos acompaña también la solicitud?

Documento de prioridad (indicar cuantos) _____

PATENTIA
MADRID

Traducción(es) de documentos de prioridad (indicar cuantos). _____

Impreso de patentes 7/77 - Declaración de inventor y derecho de concesión (sírvanse indicar cuantos).

Impreso de patentes 9/77 - Examen previo/ investigación _____

Impreso de patentes 10/77 - Requisito de examen sustantivo _____

Sírvanse marcar la casilla o las casillas correctas.

---

9 Solicitud.

Yo/nosotros solicitamos la concesión de una patente basada en la presentación solicitud.

Firma James Hayles Fecha **09/09/99**
(día, mes, año)

9 Usted o su agente solicitante (véase Norma 90 de las Reglas de Patentes 1.990) deberá firmar esta solicitud.

De preferencia se acompañará a los derechos un impreso debidamente rellenado.

Sírvanse devolver el formulario rellenado, los anexos y duplicados en su caso, juntamente con los derechos que proceden a:

The Comptroller	**o**	**X The comptroller**
The Patent Office		**The Patent Office**
Cardiff Road		**25 Southampton Buildings**
Newport		**London**
NP9 1RH		**WC2A 1AY**

PATENTIA HOCH MORENO
ING
c
Telé

COMPUESTOS ÚTILES EN TERAPIA

Esta invención se refiere a compuestos de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina útiles en el tratamiento o prevención de una diversidad de trastornos, incluyendo aquellos en los que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, tales como depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias y disfunción sexual, incluyendo eyaculación precoz, y a formulaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

La Patente europea N° 30081 describe un grupo de compuestos de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina indicados como antidepresivos, que incluyen el clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (véase el Ejemplo 2). Este compuesto se conoce como sertralina y está disponible como LUSTRAL™ y ZOLOFT™. La Patente europea N° 30081 también describe el clorhidrato de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (véase el Ejemplo 21).

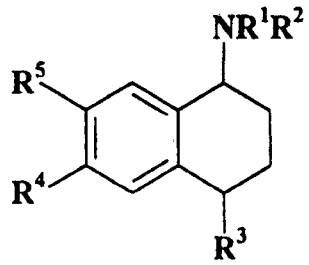
La Patente europea N° 415613 describe el uso de sertralina en el tratamiento de la eyaculación precoz. También proporciona una vaga indicación de que algunos de

PATRICIA HERR MORENO
ING... Y ...AN
c/ ... ...na, 113
Tel... ...ADRID

212

los otros compuestos descritos en la patente de la sertralina pueden ser eficaces en el tratamiento de la eyaculación precoz.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I,



I

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4 y R^5 representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A$, representando n 0, 1 ó 2, con la condición de que al menos uno de R^4 y R^5 sea distinto de H;

A representa:

$CONR^6R^7$ o $SO_2NR^6R^7$, en los que R^6 y R^7 representan independientemente H, cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6}, estando el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre OH, CO_2H, cicloalquilo C_{3-6}, NH_2, $CONH_2$, alcoxi C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6} y un anillo

PATENTES Y MODELOS
MADRID

heterocíclico de 5 ó 6 miembros (que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O);

además, R^6 y R^7, junto con el átomo de N al que están unidos, pueden representar un anillo de pirrolidina o piperidina (anillos que están opcionalmente sustituidos con OH o $CONH_2$) o un anillo de morfolina (que está opcionalmente sustituido con $CONH_2$);

CO_2R^8, en el que R^8 representa H o alquilo C_{1-6};

NR^9R^{10}, en el que R^9 y R^{10} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-6})SO_2-, (alquilo C_{1-6})CO-, H_2NSO_2- o H_2NCO-;

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6}, NH_2, OH, =O y $CONHCH_3$;

$S(O)_x$(alquilo C_{1-6}), en el que x representa 0, 1 ó 2;

OH;

CN;

NO_2; o

alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre SO_2NH_2 y $CONH_2$;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo,

PATRICIA KOCH MORENO
ING... MAN
... nm. 115
... ADRID

R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio) de cualquier grupo ácido que pueda estar presente, y sales de adición de ácidos (por ejemplo, sales clorhidrato o de amonio) de cualquier grupo básico que pueda estar presente.

"Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos alquilo que pueden representar o comprender R^{1-5} pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Los anillos heterocíclicos que puede representar o comprender A pueden estar saturados o insaturados. Un anillo heterocíclico específico que puede comprender R^6 o R^7 es furanilo. Los anillos heterocíclicos específicos que puede representar A incluyen oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo.

Los compuestos de fórmula I pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, existir en varias formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención. Los compuestos racémicos pueden separarse usando HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) preparativa y una columna con una fase quiral estacionaria, o pueden resolverse para producir enantiómeros individuales

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
c ... 113
Telef. 91... - ...ADRID

215

utilizando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y usarse para preparar compuestos quirales de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en una o más formas tautoméricas. En el alcance de la presente invención se incluyen todos los tautómeros y mezclas de los mismos. Por ejemplo, una reivindicación de 2-hidroxipiridinilo también incluiría su forma tautomérica, α-piridonilo.

La invención también incluye compuestos marcados con radioisótopos de fórmula I.

Los grupos preferidos de compuestos incluyen aquellos en los que:

(a) NR^1R^2 representa N(H)metilo;

(b) R^3 representa 3,4-diclorofenilo;

(c) R^4 representa H;

(d) R^5 representa $-(CH_2)_n-A$;

(e) R^{11} representa H;

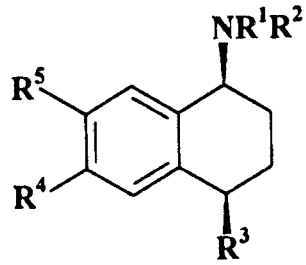
(f) A representa $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$ o NO_2;

(g) uno de R^6 y R^7 representa H y el otro representa H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH;

(h) n representa 0; y

(i) la estereoquímica es como se muestra en la fórmula Ia,

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c/ ... nº, 113
Telef. 519 ... - MADRID

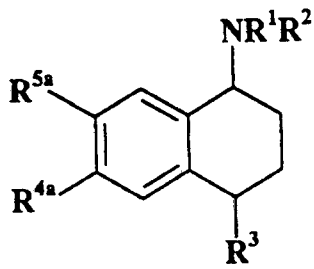


Ia

en la que R^{1-5} son como se han definido anteriormente.

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye:

(a) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CONR^6R^7$ y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

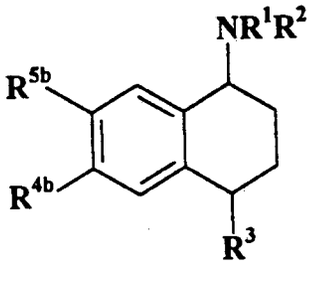
en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente, y uno de R^{4a} y R^{5a} representa yodo y el otro representa H, con CO y una amina de fórmula III,

$$HNR^6R^7 \qquad \text{III}$$

en la que R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(b) cuando uno de R^4 y R^5 representa $SO_2NR^6R^7$ y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula IV,

PATRICIA KOCH MORENO
ING. S.Y. ...AN
c ...rtagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

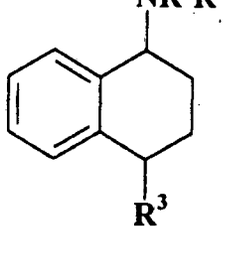


IV

en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente, y uno de R^{4b} y R^{5b} representa SO_2Cl y el otro representa H, con una amina de fórmula III, como se ha definido anteriormente;

(c) cuando uno de R^4 y R^5 representa CO_2(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con CO y un alcanol C_{1-6} en presencia de un catalizador de Pd(0);

(d) cuando uno de R^4 y R^5 representa NO_2 y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula V,



V

en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente; con un nitrato de metal alcalino y un ácido sulfónico;

(e) cuando uno de R^4 y R^5 representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de N y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente; con un

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

con yodo en el átomo de C mediante el cual el anillo heterocíclico se unirá al resto de la molécula, en presencia de butil litio y un catalizador de Pd(0);

(h) cuando uno de R^4 y R^5 representa $S(O)_x$(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula VII,

NaS(alquilo C_{1-6}) **VII**

en presencia de un catalizador de cobre o paladio, seguido de oxidación, si se desea, para dar compuestos en los que x es 1 ó 2;

(i) cuando uno de R^4 y R^5 representa CN y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(j) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ o $CH_2CH_2SO_2$(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula IX,

CH_2=CHA^k **IX**

en la que A^k representa $SO_2NR^6R^7$ o SO_2(alquilo C_{1-6}) según sea apropiado, en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante; o

(k) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CH_2CH_2CO_2$(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de

PATRICIA KOCH MORENO
AN
ADRID

fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula X,

$$CH_2=CHCO_2(\text{alquilo } C_{1-6}) \quad X$$

en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante; y cuando se desee o sea necesario, la conversión del compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable o viceversa.

En el procedimiento (a), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dimetilformamida), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

En el procedimiento (b), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, diclorometano), a temperatura ambiente o a una temperatura aproximada.

En el procedimiento (c), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dimetilformamida), a una temperatura elevada. El disolvente puede ser el alcanol C_{1-6} reactivo (por ejemplo, metanol). Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

En el procedimiento (d), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, ácido trifluoroacético), a una

PATENTIA KOEN MORENO
ING
Teléf. 91
MADRID

temperatura inferior a la temperatura ambiente. El nitrato de metal alcalino puede ser nitrato potásico y el ácido sulfónico puede ser ácido tríflico.

En el procedimiento (e), la reacción se realiza preferiblemente sin disolvente, a una temperatura elevada (por ejemplo, 160°C) en presencia de una base tal como carbonato potásico.

En el procedimiento (f), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dioxano/agua), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Preferiblemente, también está presente carbonato de cesio.

En el procedimiento (g), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Preferiblemente, también está presente cloruro de cinc.

En el procedimiento (h), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, etilenglicol), a una temperatura elevada y en presencia de una base tal como carbonato potásico. Los catalizadores de paladio adecuados

PATENTIA KOCH MORENO
Telef. 915 ... - MADRID

222

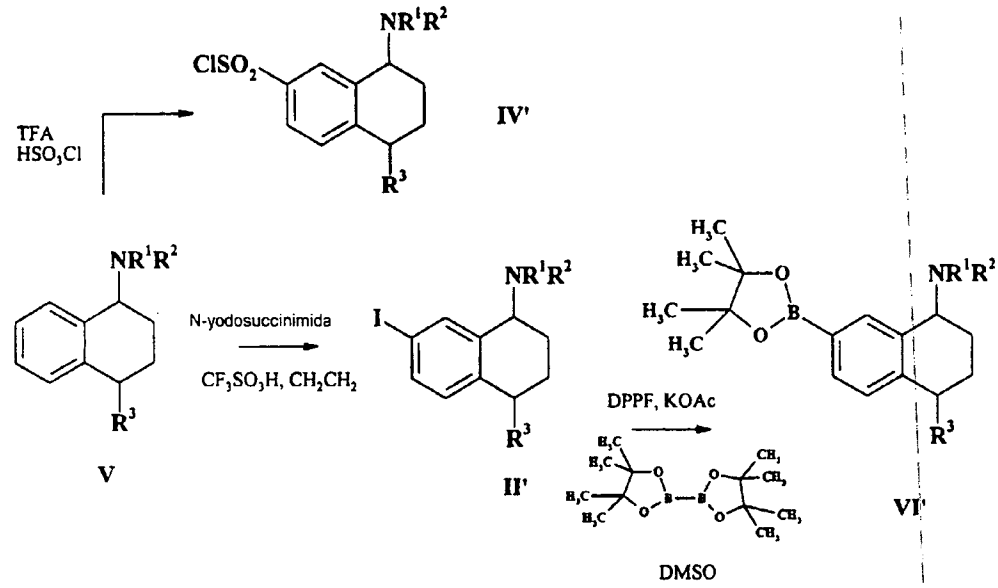
incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio y acetato de paladio. Los agentes oxidantes adecuados incluyen peróxido de hidrógeno y ácido trifluoroacético.

En el procedimiento (i), los catalizadores de paladio adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dimetilformamida), a una temperatura elevada.

En los procedimientos (j) y (k), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, acetonitrilo), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(II) adecuados incluyen acetato de paladio. Preferiblemente, también están presentes tri(o-tolil)fosfina y trietilamina. El alqueno resultante puede reducirse usando tosilhidrazina en tolueno a una temperatura elevada.

La invención también proporciona compuestos de fórmulas II, IV y VI como se han definido anteriormente. Cuando R^4 representa H, los compuestos de fórmulas II, IV y VI pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula V como se muestra en el siguiente esquema (en el que R^{1-3} son como se han definido anteriormente) y como se ilustra en los Ejemplos adjuntos:

PATRICIA KOCH MORENO



Los compuestos de fórmula V se describen en la Patente europea N° 30081.

Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en otros compuestos de fórmula I usando técnicas conocidas, como se ilustra por los ejemplos. Por ejemplo, cuando A representa:

(a) NH_2, puede convertirse en OH mediante la reacción con ácido fórmico y anhídrido acético y después, la formamida resultante puede hacerse reaccionar con nitrito sódico y ácido sulfúrico concentrado;

(b) NH_2, puede convertirse en NH(alquilo C_{1-6}) mediante aminación reductora con un aldehído C_{1-6} y triacetoxiborohidruro sódico;

(c) CO_2(alquilo C_{1-6}), puede reducirse a CH_2OH, que puede convertirse, a su vez, en CH_2Cl, pudiendo experimentar

PATENTES KOCH MORENO
MADRID

ambos grupos una diversidad de reacciones;

(d) CO_2(alquilo C_{1-6}), puede convertirse en $CONR^6R^7$ por reacción con HNR^6R^7;

(e) NO_2, puede convertirse en NH_2 mediante reacción con polvo de hierro y cloruro cálcico;

(f) OH, puede convertirse en alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, mediante reacción con Cl-(alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido);

(g) CN, puede convertirse en CH_2NH_2 mediante reducción usando hidruro de litio y aluminio; y

(h) CN, puede convertirse en $CONH_2$ mediante reacción con ácido sulfúrico concentrado.

Cuando R^4 o R^5 representa CH_2OH, puede convertirse en CH_2Cl mediante reacción con cloruro de hidrógeno y cloruro de tionilo, grupo que puede experimentar el desplazamiento del átomo de cloro, por ejemplo, por un compuesto heterocíclico que contiene un grupo NH, dando compuestos de fórmula I en la que n es 1.

Como se ilustra en el Ejemplo 88 más adelante, puede introducirse un átomo de yodo en la posición 6 del anillo de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina usando dicloroyodato de benciltrimetilamonio, dando acceso a los compuestos de fórmula I en la que tanto R^4 como R^5 representan independientemente $(-CH_2)_n$-A. En los compuestos de este tipo, cuando R^5 representa NH_2, este grupo puede

PATENTES MORENO
ING
C
Tel
MADRID

reemplazarse por hidrógeno mediante reacción con nitrito de terc-butilo para dar compuestos en los que R^4 representa $(-CH_2)_n$-A y R^5 representa H (véase el Ejemplo 90, mostrado más adelante).

Los compuestos de fórmulas III, V, VII, IX y X son conocidos o se pueden obtener usando técnicas conocidas.

Será evidente para los especialistas en la técnica que, durante la síntesis de un compuesto de fórmula I, puede ser necesario proteger y desproteger los grupos funcionales susceptibles de reaccionar. Esto puede conseguirse por técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', por T W Greene y P G M Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1991.

Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles porque tienen actividad farmacológica en los animales, incluyendo los seres humanos. Más particularmente, son útiles en el tratamiento o prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función de transportador de monoamina. Los trastornos específicos incluyen depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias o disfunción sexual incluyendo (en particular) eyaculación precoz. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente

PATENTES GARCÍA MORENO
MADRID

226

aceptables pueden administrarse solos o como parte de una terapia de combinación.

La eyaculación precoz puede definirse como la eyaculación persistente o recurrente antes, durante o poco después de la penetración del pene del compañero sexual. También puede definirse como la eyaculación que se produce antes de lo deseado por el individuo [véase 'The Merck Manual', 16ª edición, pág. 1576, publicado por Merck Research Laboratories, 1992].

Así pues, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un compuesto farmacéutico.

Además se proporciona una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención además proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina,

PATRICIA KOCH MORENO
Telét. 91 ... 3980 - MADRID

224

por ejemplo, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias o disfunción sexual, incluyendo la eyaculación precoz. La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de estas enfermedades, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

Esta invención también proporciona el uso de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la eyaculación precoz, y también proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la eyaculación precoz, que comprende la administración de este compuesto a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

La invención también proporciona un procedimiento para aumentar la latencia de la eyaculación, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de N-metil-4-(4-

PATENTIA KOCH MORENO
ING... Y ... MAN
...113
Tele... ...ADRID

clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un hombre que desea aumentar la latencia de la eyaculación.

Para uso humano, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán mezclados con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y a la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, pueden administrarse por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa o en cápsulas u óvulos, bien solos o mezclados con excipientes o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen el compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, un aceite vegetal, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante. Pueden formularse como formulaciones de liberación sostenida o retardada. Pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, lo mejor es usarlos en forma de soluciones acuosas estériles que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Para la administración parenteral, el compuesto o sal también puede administrarse en forma de una solución o suspensión en un aceite adecuado, por ejemplo,

PATENTIA HOCH MORENO
... VAN
... 113
... ADRID
Tele...

229

polietilenglicol, lecitina o aceite de sésamo. Se prefiere la administración oral.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse mediante inhalación de una solución, suspensión o emulsión que puede administrarse en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propelente convencional tal como diclorodifluorometano.

Para la administración oral o parenteral a pacientes humanos, los niveles de dosificación diarios de los compuestos de fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables serán de 0,01 a 30 mg/kg (en dosis únicas o divididas) y, preferiblemente, estarán en el intervalo de 0,01 a 5 mg/kg. Así pues, los comprimidos contendrán de 1 mg a 0,4 g de compuesto para administración en una sola vez o en dos o más veces, según sea apropiado. Por supuesto, las dosis anteriores son sólo ilustrativas del caso medio y puede haber casos en los que se necesiten dosis mayores o menores, estando incluidas tales dosis dentro del alcance de la invención.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en forma de un supositorio o pesario o pueden aplicarse por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo fino o en forma de un emplasto medicinal, parche o

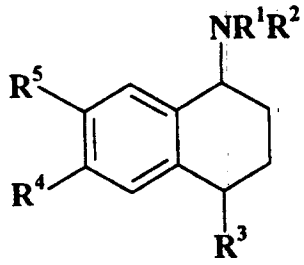
PATENTIA KOCH MORENO
AN
ADRID

membrana. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que contiene una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. Los compuestos también pueden administrarse por vía intranasal.

Sin limitarse por ninguna teoría, se cree que los compuestos de fórmula I son inhibidores de la recaptación de la serotonina (SRI). Se prefieren los compuestos que inhiben selectivamente la recaptación de la serotonina, pero no la de la noradrenalina o la dopamina.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen la ventaja de que son inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (y, por lo tanto, es probable que tengan pocos efectos secundarios), tienen un rápido inicio de la acción (lo que les hace adecuados para la administración poco antes de que se requiera el efecto), son más potentes o tienen otras propiedades más deseables que los compuestos de la técnica anterior.

La presente invención puede definirse de una forma alternativa como un compuesto de fórmula B,



B

PATRICIA KOCH MORENO
ING
MADRID

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4 y R^5 representan independientemente H o A', siendo A' un grupo polar, con la condición de que al menos uno de R^4 y R^5 sea distinto de H;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En esta definición alternativa, los grupos polares pueden definirse como los que tienen un valor π negativo (véase C Hansch y A Leo, 'Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology', Wiley, Nueva York, 1979). En este sistema, H tiene un valor π de 0,00, $-OCH_3$ tiene un valor π de -0,02 y $-SO_2NH_2$ tiene un valor π de -1,82, por ejemplo [véase la Tabla VI-I, 'Well-Characterized Aromatic Substituents', p. 49, *ibid*]. Los grupos polares más preferidos tienen un valor π más negativo: así pues, los grupos preferidos tienen valores π más negativos que -0,1, más preferiblemente un valor más negativo que -0,5 y, aún más preferiblemente, un valor más negativo que -1,0.

PATRICIA KOCH MORENO

La presente invención también proporciona el uso de un inhibidor de la recaptación de la serotonina que comprende tanto un grupo amino básico [por ejemplo, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NH_2, -NH- o $-N(CH_3)-$] como un grupo polar, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la eyaculación precoz. En este aspecto de la invención, se prefiere que:

(a) el inhibidor de la recaptación de la serotonina sea más de 10 veces (más preferiblemente más de 100 veces) más potente en la inhibición de los transportadores de serotonina que en la inhibición tanto de los transportadores de dopamina como de los transportadores de noradrenalina (la potencia relativa para la inhibición de los transportadores de serotonina, dopamina y noradrenalina puede determinarse en el Ensayo A mostrado más adelante);

(b) el grupo polar sea un grupo polar aromático (véase la definición y las preferencias indicadas en el párrafo anterior); y/o

(c) el inhibidor de la recaptación de la serotonina sea un derivado o análogo de sertralina, paroxetina, fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, femoxetina, tomoxetina o venlafaxina.

La actividad biológica de los compuestos de fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables puede demostrarse en el siguiente ensayo:

Ensayo A

PATRICIA KOCH MORENO
Tele[illegible] - MADRID

Captación de aminas ^{3}H-biogénicas en células de riñón humanas embrionarias que expresan el transportador humano de la serotonina (5-HT), de la noradrenalina o de la dopamina

Cultivo Celular

Se cultivaron células de riñón humanas embrionarias (HEK-293) transfectadas de forma estable con el transportador humano de la serotonina (hSERT), el transportador humano de la noradrenalina (hNET) o el transportador humano de la dopamina (hDAT), con técnicas convencionales de cultivo de células (las células se dejaron crecer a 37°C y con un 5% de CO_2 en un medio de cultivo DMEM (suplementado con suero de ternero fetal (FCS) dializado al 10%, 1-glutamina 2 mM y 250 µg/ml de geneticina)). Las células se recogieron para el ensayo produciendo una suspensión celular de 750.000 células/ml.

Determinación de la potencia inhibidora

Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron en tampón de ensayo dando las concentraciones de ensayo apropiadas. Los ensayos se realizaron en placas de fondo de filtro de 96 pocillos. Las células (7500 células/pocillo de ensayo) se pre-incubaron en tampón de ensayo convencional que contenía el compuesto de ensayo, un inhibidor convencional o un vehículo del compuesto (DMSO al 1%) durante 5 minutos. Las reacciones se

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

iniciaron mediante la adición de sustratos de ^{3}H-Serotonina, ^{3}H-Noradrenalina o ^{3}H-Dopamina. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente en un incubador de agitación. Los tiempos de incubación fueron de 5 minutos para los ensayos hSERT y hDAT y de 15 minutos para el ensayo hNET. Las reacciones se terminaron retirando la mezcla de reacción mediante el uso de un tubo múltiple al vacío seguido de un lavado rápido con tampón de ensayo enfriado con hielo. Después se cuantificó la cantidad de ^{3}H-sustrato incorporado en las células.

Las placas de ensayo se secaron en un horno de microondas, se añadió líquido de centelleo y se midió la radiactividad. La potencia de los compuestos de ensayo se cuantificó como valores de CI_{50} (concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir en un 50% la captación específica del sustrato marcado con radioisótopos en las células).

Composición de Tampón de Ensayo Convencional:

Clorhidrato de Trizma (26 mM)

NaCl (124 mM)

KCl (4,5 mM)

KH_2PO_4 (1,2 mM)

$MgCl_2.6H_2O$ (1,3 mM)

Ácido ascórbico (1,136 mM)

Glucosa (5,55 mM)

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

225

pH 7,40

$CaCl_2$ (2,8 mM)

Pargilina (100 μM)

Nota: El pH del tampón se ajustó a 7,40 con NaOH 1 M antes de la adición de $CaCl_2$ y pargilina.

Resumen de los Parámetros de Ensayo

	Ensayo de hSERT	Ensayo de hDAT	Ensayo de hNET
Concentración celular por pocillo de ensayo	75.000	75.000	75.000
Concentración de sustrato	^{3}H-5HT (50 nM)	^{3}H-Dopamina (200 nM)	^{3}H-Noradrenalina (200 nM)
Tiempo de incubación (minutos)	5	5	15

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos, en los que se usan las siguientes abreviaturas:

amoniaco 0,88 solución de hidróxido amónico concentrado, 0,88 SG

EM Espectro de masas

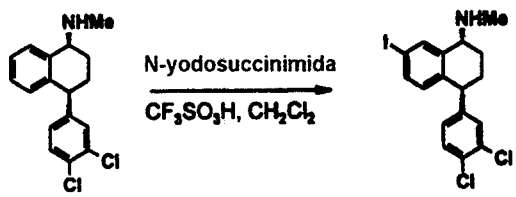
RMN resonancia magnética nuclear

Ejemplo 1

PATRICIA KOCH MORENO

Cis-(1S)-N-metil-7-carboxamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-yodo-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

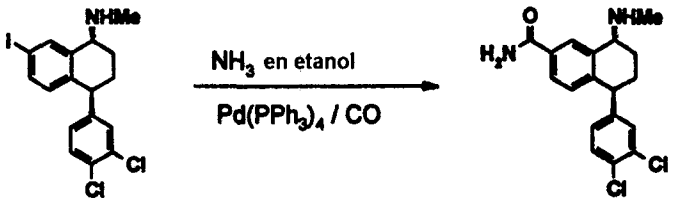


Se añadió N-yodosuccinimida (19,7 g, 0,088 moles) a una solución agitada de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (Sertralina, véase la Patente europea 0030081, Ejemplo 2) (30 g, 0,098 moles) y ácido trifluorometanosulfónico (29 ml) en diclorometano (150 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 16 h y se añadió una porción más de N-yodosuccinimida (4,41 g, 0,0196 moles). Después de 7 horas, se añadió una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (200 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando un aceite pardo. El compuesto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 50:50:1 de acetato de etilo:pentano:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo (29,5 g, 79%). EM *m/z* 431

PATRICIA KOCH MORENO
Telef. 619 ... - MADRID

(M)$^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,79 (1H, m), 1,99 (3H, m), 2,53 (3H, m), 3,66 (1H, t), 3,92 (1H, dd), 6,54 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,73 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-carboxamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



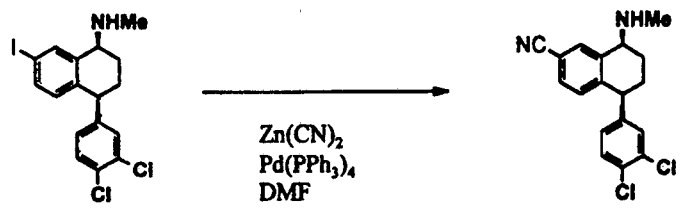
El producto de yoduro de la etapa (a) (0,25 g, 0,00058 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,033 g, 0,00003 moles) y trietilamina (0,12 ml) en etanol amoniacal (15 ml) se calentaron a 80°C a una presión de 690 kPa en una atmósfera de monóxido de carbono durante 3 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 97:3:0,5 a 90:10:2 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del subtítulo en forma de una espuma blanca (0,0,3 g, 13%). EM *m/z* 348 (M)$^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,90 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,81 (1H, t), 4,02 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,93 (1H, s).

Se proporciona una ruta alternativa para el compuesto

PATENTES MOLINO MORENO
Tel. 915 30 90 - MADRID

del título del Ejemplo 1 en las etapas (c) y (d) mostradas a continuación:

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-ciano-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

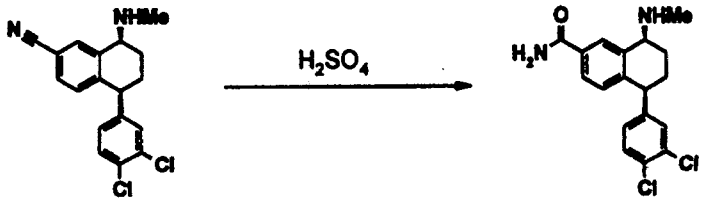


Se añadieron cianuro de cinc (0,07 g, 0,0006 moles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,08 g, 0,00007 moles) a una solución agitada del yoduro producido en la etapa (a) (0,37 g, 0,0085 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 97,5:2,5:0,25 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (15 ml) y el disolvente se eliminó al vacío, dando el compuesto del subtítulo (0,173 g, 62%). EM *m/z* 330 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 2,13 (2H, m),

PATENTIA KOCH MORENO
AN
MADRID

2,36 (2H, m), 2,70 (3H, s), 4,00 (1H, dd), 4,40 (1H, t), 7,02 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,49 (2H, m), 8,17 (1H, s).

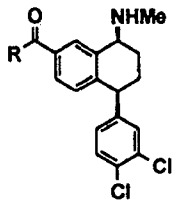
(d) Cis-(1S)-N-metil-7-carboxamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

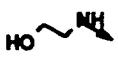


Una solución del nitrilo producido en la etapa (c) (1,3 g, 0,0039 moles) en ácido sulfúrico concentrado (40 ml) se calentó a 100°C durante 70 minutos. La mezcla se enfrió y se vertió en agua (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), los extractos orgánicos se reunieron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 90:10:2 a 80:20:3 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título (0,34 g, 25%), idéntico al obtenido en la etapa (b).

Usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1(b), se prepararon las siguientes amidas mediante la reacción del yoduro producido en el Ejemplo 1(a) y la amina apropiada:

PATENTES MORENO
Tels.



Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
2	$N(CH_3)_2$	δ = 1,85 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,53 (3H, s), 3,06 (2 x 3H, s), 3,77 (1H, t), 3,98 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,52 (1H, s) (NH ausente). EM *m/z* 376 $(M)^+$.
3		δ = 1,74-2,11 (8H, m), 2,50 (3H, s), 3,46 (2H, m), 3,61 (2H, t), 3,70 (1H, t), 3,95 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,53 (1H, s), (NH ausente). EM *m/z* 402 $(M)^+$.
4		δ = 1,85 (1H, m), 2,03 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,63 (2H, m), 3,77 (1H, t), 3,84 (2H, m), 4,01 (1H, dd), 6,61 (1H, m), 6,90 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,86 (1H, s). EM *m/z* 392 $(M)^+$.

PATRICIA KOCH MORENO
ABOGADA
MADRID

5		δ = 0,28 (2H, dd), 0,54 (2H, dd), 1,62-1,90 (4H, m), 2,05 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,32 (2H, t), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 6,30 (1H, a), 6,86 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,23 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,85 (1H, s). EM *m/z* 402 $(M)^+$.

Ejemplo 6

Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metilamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

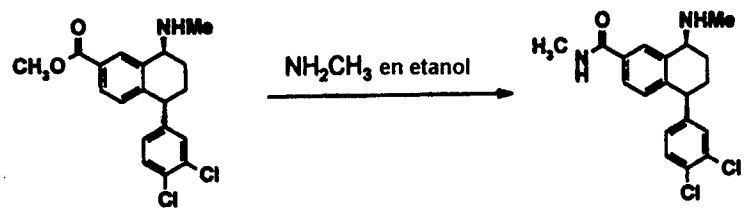
(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(metoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,5 g, 0,0012 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,067 g, 0,00006 moles) y trietilamina (0,27 ml) en metanol (12 ml) se calentaron a 80°C a una presión de 690 kPa en una atmósfera de monóxido de carbono durante 2 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se repartió entre carbonato potásico acuoso saturado (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0 a 97:3 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del subtítulo (0,424 g, 100%). EM *m/z* 364 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,83 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,77 (1H, t), 3,92 (3H, s), 4,21 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 6,96

PATRICIA HOCH MORENO
ING
c
Telé
RID

(1H, d), 7,25 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,77 (1H, d), 8,05 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metilamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del producto de éster de la etapa (a) (0,15 g, 0,0004 moles) en metilamina etanólica (5 ml) se calentó a 100°C durante 16 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida, el producto se destiló azeotrópicamente en tolueno (3 x 5 ml) y después se agitó con éter dietílico (10 ml) dando el compuesto del título. (0,07 g, 47%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,83 (1H, m), 2,03 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,02 (3H, d), 3,75 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 6,17 (1H, a), 6,85 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,82 (1H, s). EM *m/z* 363 $(MH)^+$.

Ejemplo 7

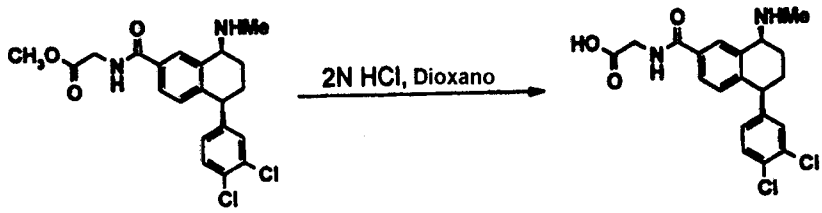
Cis-(1S)-N-metil-7-(N-(carboximetil)amido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATENTES H. CH MORENO
MADRID

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metoxicarbonilmetil)amido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El producto de yoduro de la etapa (a) (0,4 g, 0,0009 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,054 g, 0,00005 moles), clorhidrato de éster metílico de glicina (1,16 g, 10 equivalentes) y trietilamina (0,32 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentaron a 100°C en una atmósfera de monóxido de carbono durante 14 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 97:3:0,25 a 90:10:2 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del subtítulo (0,28 g, 72%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,96 (1H, m), 2,11 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,05 (3H, m), 4,20 (1H, t), 6,89 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,62 (1H, d), 8,12 (1H, s). EM *m/z* 421 $(MH)^+$.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(N-(carboximetil)amido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del producto de éster de la etapa (a) (0,274 g, 0,00065 moles) y ácido clorhídrico acuoso 2N (4

PATENTIA K·GH MORENO
AN
ADRID

ml) en dioxano (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de 90:10:2 a 80:20:3 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (0,148 g, 56%). ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,79-2,15 (4H, m), 2,50 (3H, d), 3,67 (2H, s), 4,09 (1H, m), 4,15 (1H, m), 6,71 (5/8H, d), 6,80 (3/8H, d), 7,23 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,59-7,72 (1H, m), 8,12 (3/8H, s), 8,38 (5/8H, s).

Ejemplo 8

Cis-(1S)-N-metil-7-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

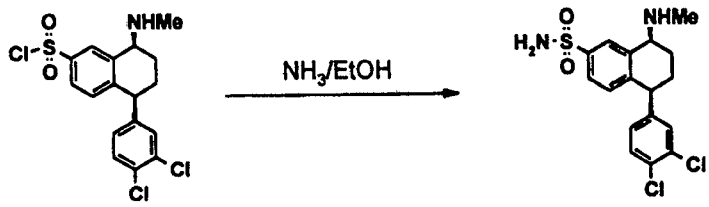
(a) Sulfato ácido de cis-(1S)-N-metil-7-clorosulfonil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución agitada vigorosamente de ácido trifluoroacético (60 ml), se añadió clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (sertralina, 20 g, 0,0584 moles) en porciones. A esta solución incolora se añadió cuidadosamente ácido clorosulfónico (20 ml, 0,292 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después se añadió una porción más de ácido clorosulfónico (20 ml) y la reacción se agitó

PATRICIA KOCH MORENO
ING
C
Tel
MADRID

durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (1 l) y el sólido se retiró por filtración y se secó por succión. El precipitado blanco se disolvió en diclorometano (700 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo (21,1 g, 72%) en forma de una espuma blanca.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

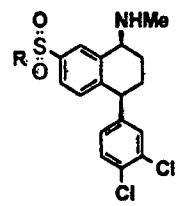


Una solución del producto de cloruro de sulfonilo de la etapa (a) (0,38 g) en diclorometano (10 ml) se añadió a una solución saturada de etanol amoniacal (10 ml) y la reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La solución se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto después se destiló azeotrópicamente con diclorometano y éter dietílico dando el compuesto del título (0,117 g). EM *m/z* 385 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN

PATRICIA KOCH MORENO

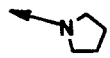
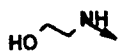
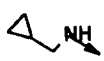
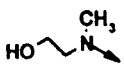
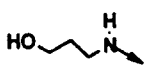
(d_4-MeOH): δ = 1,93 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,30 (1H, s), 3,82 (1H, m), 4,13 (1H, t), 6,96 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,95 (1H, s).

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8(b), se prepararon las siguientes sulfonamidas mediante reacción del cloruro de sulfonilo producido en el Ejemplo 8(a) y la amina apropiada:

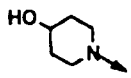
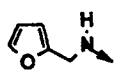


Ej. No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
9	$-NHCH_3$	($CDCl_3$): δ = 1,87 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,55 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 4,45 (1H, s), 6,93 (2H, t), 7,02 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 399 $(MH)^+$.
10	$-N(CH_3)_2$	($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,04 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,75 (6H, s), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, dd), 6,96 (2H, t), 7,23 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,80 (1H, s). EM *m/z* 413 $(MH)^+$.

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y... AN
... RID

11		($CDCl_3$): δ = 1,80 (4H, m), 1,86 (1H, m), 2,04 (2H, m), 2,12 (1H, m), 2,55 (3H, m), 3,28 (4H, t), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, dd), 6,94 (2H, dd), 7,24 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,86 (1H, s). EM *m/z* 439 $(MH)^+$.
12		($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,56 (3H, s), 3,12 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,79 (1H, t), 4,00 (1H, t), 6,94 (2H, d), 7,22 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,95 (1H, s). EM *m/z* 429 $(MH)^+$.
13		($CDCl_3$): δ = 0,13 (2H, m), 0,46 (2H, m), 0,88 (1H, m), 1,83 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,56 (3H, s), 2,88 (2H, t), 3,77 (1H, t), 4,02 (1H, t), 4,48 (1H, t), 6,94 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 439 $(MH)^+$.
14		($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,56 (3H, m), 2,88 (3H, s), 3,22 (2H, t), 3,78 (3H, m), 4,01 (1H, dd), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,84 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
15[1]		($CDCl_3$): δ = 1,66 (2H, m), 1,80-2,20 (7H, m), 2,58 (3H, s), 3,16 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,82 (1H, m), 4,02 (1H, t), 6,94 (2H, dd), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,96 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.

PATRICIA KOCH MORENO
ING
RID

16		($CDCl_3$): δ = 1,80-2,20 (4H, m), 2,57 (3H, s), 3,04 (4H, m), 3,78 (4H, m), 3,85 (1H, m), 4,04 (1H, t), 7,00 (2H, dd), 7,27 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,86 (1H, s). EM *m/z* 454 $(M)^+$.
17[1]		($CDCl_3$): δ = 1,4-2,20 (10H, m), 2,57 (3H, s), 2,93 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,81 (2H, m), 4,01 (1H, dd), 6,98 (2H, d), 7,26 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,82 (1H, s). EM *m/z* 469 $(MH)^+$.
18		($CDCl_3$): δ = 1,84 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 4,23 (2H, s), 6,09 (1H, d), 6,23 (1H, dd), 6,92 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,87 (1H, s). EM *m/z* 465 $(MH)^+$.
19[2]	$(HOCH_2)_2CHNH$-	($CDCl_3$): δ = 1,90 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,56 (3H, m), 3,35 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,68 (3H, m), 3,82 (1H, m), 4,04 (1H, t), 6,94 (2H, d), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,60 (1H, d), 8,04 (1H, s). EM *m/z* 459 $(MH)^+$.

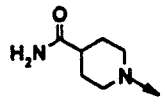
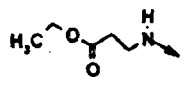
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y AL...AN
c... ...ns, 113
Tel... ...A...RID

20	$H_2NCH_2CH_2NH$-	(d_4-MeOH): δ = 1,92 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,49 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,82 (1H, m), 4,16 (1H, t), 7,00 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 428 $(MH)^+$.
21[3]	$H_2NC(O)CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,54 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,80 (1H, m), 4,03 (1H, t), 5,77 (1H, s), 6,33 (1H, s), 6,95 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,95 (1H, s). EM *m/z* 442 $(MH)^+$.
22	(R)- $CH_3CH(OH)CH_2NH$	($CDCl_3$): δ = 1,18 (3H, d), 1,86 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,57 (3H, s), 2,80 (1H, dd), 3,12 (1H, dd), 3,78 (1H, m), 3,93 (1H, m), 4,01 (1H, m), 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,92 (1H, S). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
23	(R)- $HOCH_2CH(CH_3)NH$	($CDCl_3$): δ = 1,12 (3H, d), 1,90 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,43 (3H, m), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, t), 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,97 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
...m, 11...
...ADRID

24	(S)- $HOCH_2CH(CH_3)NH$	($CDCl_3$): δ = 1,08 (3H, d), 1,87 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,56 (3H, s), 3,42 (2H, m), 3,60 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, t), 6,93 (2H, t), 7,19 (s, 1H), 7,38 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,94 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
25	$CH_3CH_2CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 0,90 (3H, t), 1,52 (2H, m), 1,85 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,56 (3H, m), 2,96 (2H, q), 3,77 (1H, m), 4,02 (1H, dd), 4,35 (1H, t), 6,94 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,90 (1H, s). EM *m/z* 427 $(MH)^+$.
26	(S)- $CH_3CH(OH)CH_2NH$	($CDCl_3$): δ = 1,16 (3H, d), 1,87 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,56 (3H, m), 2,83 (1H, dd), 3,10 (1H, dd), 3,77 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,01 (1H, t), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,93 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
27[4]	CH_3CH_2NH-	($CDCl_3$): δ = 1,13 (3H, t), 1,87 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,57 (3H, m), 3,05 (2H, q), 3,75 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 4,30 (1H, t), 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,90 (1H, s). EM *m/z* 413 $(MH)^+$.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ [illegible] g nº. 113
Tel[illegible] - ADRID

28	$CH_3OCH_2CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,57 (3H, m), 3,15 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,42 (2H, t), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
29[1]	$(HOCH_2CH_2)_2N$-	($CDCl_3$): δ = 1,95 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,48 (3H, s), 3,30 (4H, m), 3,72 (4H, m), 3,82 (1H, m), 4,17 (1H, t), 7,02 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 473 $(MH)^+$.
30[5]		($CDCl_3$): δ = 1,70-2,20 (9H, m), 2,50 (5H, m), 3,78 (3H, m), 4,00 (1H, t), 5,40 (2H, s), 6,96 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,80 (1H, s). EM *m/z* 496 $(MH)^+$.
31[6]		($CDCl_3$): δ = 1,24 (3H, t), 2,13 (2H, m), 2,36 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,19 (2H, m), 4,02 (1H, m), 4,12 (2H, q), 4,50 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,68 (1H, d), 8,44 (1H, s). EM *m/z* 485 $(MH)^+$.

1. Mezcla de dioxano/diclorometano usada como disolvente.

2. Etanol/diclorometano usados como disolvente. Trietilamina (5 equivalentes) añadida a la reacción.

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
MADRID

3. Amina usada como una solución en agua. Trietilamina (5 equivalentes) añadida a la reacción.

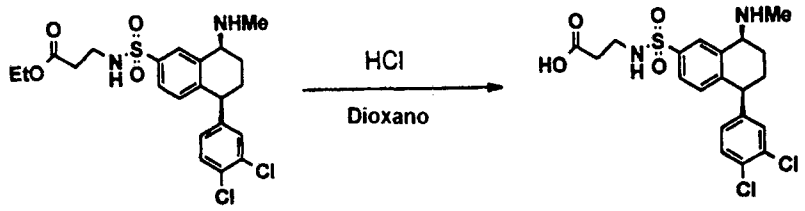
4. Dioxano usado como disolvente.

5. Etanol usado como disolvente.

6. Etanol/diclorometano usados como disolvente. Trietilamina (10 equivalentes) añadida a la reacción. Amina usada como una solución en agua.

Ejemplo 32

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-carboxietil(sulfonamido))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto del Ejemplo 31 (1,3 g, 0,0027 moles) en dioxano (20 ml) se añadió una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (5 ml) y la reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x1) y diclorometano (x5). Se añadió éter dietílico y la solución se filtró. El sólido se recogió y se secó, dando el compuesto del título (1,07 g, 81%) en forma de un polvo blanco. EM *m/z* 457 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 2,08

PATRICIA RICH MORENO
ING. ... AN
... 113
... ADRID

(1H, m), 2,16-2,44 (3H, m), 2,52 (2H, t), 2,88 (3H, s), 3,17 (2H, t), 4,26 (1H, m), 4,36 (1H, s), 4,84 (4H, s), 7,14 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,12 (1H, s).

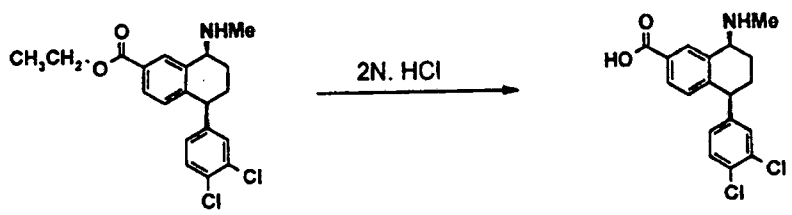
Ejemplo 33

Cis-(1S)-N-metil-7-carboxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(etoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6(a), pero sustituyendo el metanol por etanol.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-carboxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del éster etílico de la etapa (a) (0,14 g, 0,00037 moles) en dioxano (10 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2N (3 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 80:20:3 a 80:20:5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88,

PATRICIA KOCH MORENO
ING
AN
ADRID

dando el compuesto del título (0,121 g, 93%). EM m/z 350 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,78-2,10 (4H, m), 2,53 (3H, s), 3,98 (1H, a), 4,13 (1H, m), 6,72 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,46 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 34

Cis-(1S)-N-metil-7-(metanosulfonamidometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

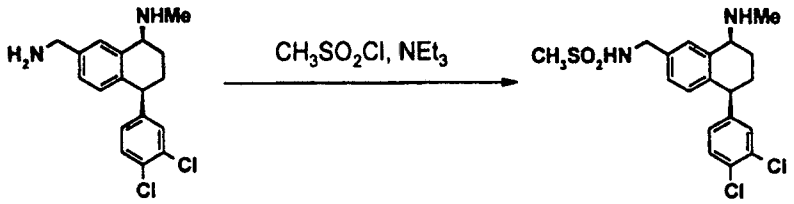
(a) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del producto de nitrilo del Ejemplo 1(c) (1,22 g, 0,0037 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (0,42 g, 0,011 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C. Después de 1 hora, la reacción se calentó a 50°C durante 3 horas, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (5 ml). La reacción se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 y el disolvente se eliminó a presión reducida dando una goma que se hizo azeotrópica con diclorometano (3 x 10 ml). El producto se trató con una solución saturada de gas cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo en forma

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
...
...ADRID

de un sólido blanco (0,96 g). EM *m/z* 335 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,94-2,38 (4H, m), 2,85 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,19 (1H, dd), 4,47 (1H, t), 7,00 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,41 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,72 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(metanosulfonamidometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

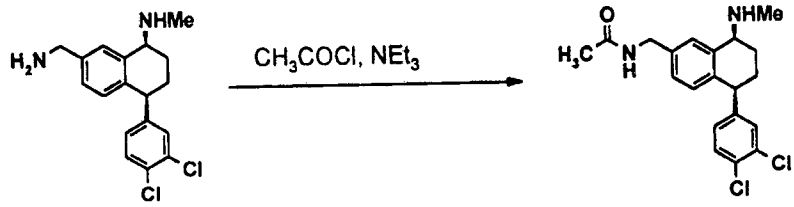


Una solución del producto de amina de la etapa (a) (0,27 g, 0,00066 moles) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y a esta solución se añadió una solución de trietilamina (0,234 g, 0,0023 moles) en diclorometano (10 ml) seguida de una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,076 g, 0,00066 moles) en diclorometano (20 ml) añadida durante 20 minutos. Después de 2 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,155 g, 57%). EM *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,02 (3H, m), 2,53 (3H, m), 2,93 (3H, s), 3,63 (1H, t), 3,97 (1H, t), 4,30 (2H, s), 6,80 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,36 (2H, m).

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

Ejemplo 35

Cis-(1S)-N-metil-7-((N-acetil)aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

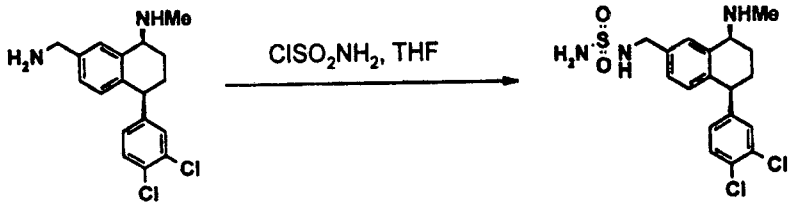


Una solución del producto de amina del Ejemplo 34(a) (0,15 g, 0,00037 moles) en diclorometano (15 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y a esta solución se añadió trietilamina (0,123 g, 0,0012 moles). Después de 5 minutos, se añadió cloruro de acetilo (0,031 g, 0,00039 moles). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 68 horas. Se añadió diclorometano (20 ml) y la reacción se lavó con agua (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,042 g, 30%). EM *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,97 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,22 (3H, m), 2,84 (3H, s), 4,15 (1H, dd), 4,36 (2H, s), 4,45 (1H, a), 6,86 (1H, d), 7,18 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,49 (1H, s).

PATRICIA KOCH MORENO
[illegible]
[illegible] 113
[illegible] MADRID

Ejemplo 36

Cis-(1S)-N-metil-7-((N-aminosulfonil)aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



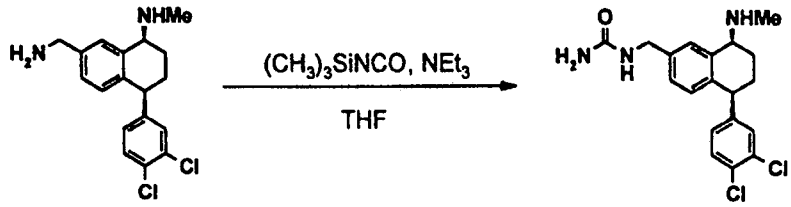
A una solución del producto de amina del Ejemplo 34(a) (0,155 g, 0,00046 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de sulfamoílo (Chem. Abstract., 1958, 52, 19655f) (0,051 g, 0,00044 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. La reacción se enfrió, se vertió en una solución acuosa de carbonato potásico al 10% (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,055 g, 29%). EM *m/z* 414 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,83 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,03 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,63 (3H, s), 4,22 (3H, s), 5,10 (1H, dd), 6,95 (2H, m), 7,10 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,59 (1H, s).

Ejemplo 37

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-

PATRICIA KOCH MORENO
ING
MADRID

aminocarboxi)aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una suspensión del producto de amina del Ejemplo 34(a) (0,251 g, 0,00061 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió trietilamina (175 µl). Después de 5 minutos, la reacción se enfrió en un baño de hielo, se añadió isocianato de trimetilsililo (80 µl) y la reacción se dejó agitar durante 15 minutos. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (1 ml), la reacción se agitó durante 5 minutos y después se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y solución acuosa de carbonato potásico al 10% (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después el residuo se disolvió en acetato de etilo caliente, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material obtenido después se

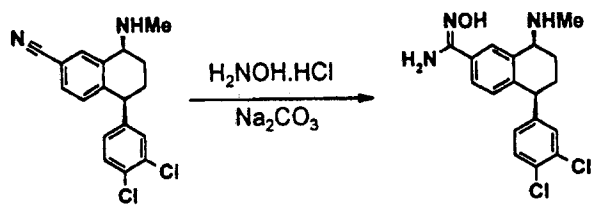
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C. Cartagena, 113
Teléf. 91 [illegible] ADRID

purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 96:4 a 94:6 de acetato de etilo:dietilamina y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, este material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y el disolvente se eliminó al vacío dando el compuesto del título (0,055 g, 24%). EM *m/z* 378 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,97 (1H, m), 2,19 (3H, m), 2,80 (3H, s), 4,14 (1H, dd), 4,28 (2H, s), 4,37 (1H, a), 6,86 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,47 (1H, d).

Ejemplo 38

Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(aminooximil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

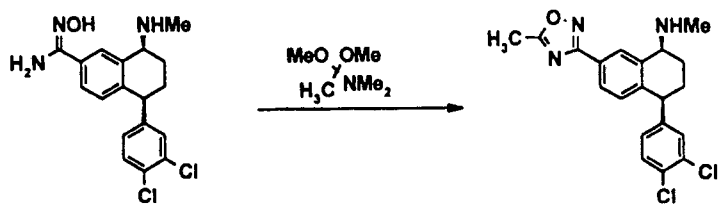


A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,67 g, 0,024 moles) en agua (30 ml) se añadió carbonato sódico

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
c... n.g. no. 113
Tele... ADRID

(2,54 g, 0,024 moles). Esta solución después se añadió a una solución del producto de nitrilo del Ejemplo 1(c) (1,06 g, 0,0032 moles) en metanol (60 ml) y la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se enfrió, se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y se secó dando el compuesto del subtítulo (1,1 g), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 366 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,54 (3H, m), 3,76 (1H, m), 3,99 (1H, m), 4,91 (1H, s), 6,79-6,90 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,40-7,57 (1H, m), 7,66 (0,5H, s), 7,93 (0,5H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



El producto de amidoxima de la etapa (a) (0,4 g, 0,0011 moles) y acetal dimetílico de N,N-dimetilacetamida (2 ml) se calentaron a reflujo durante 4 horas. La reacción

PATENTES MOLINA MORENO
ING... AN
c...
Tel... ADRID

se enfrió y el exceso de acetal dimetílico de N,N-dimetilacetamida se eliminó al vacío. Después, este material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 97:3:0 a 97:3:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El producto se recogió y el disolvente se eliminó a presión reducida. Este producto se purificó adicionalmente en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título, después de trituración con éter dietílico, en forma de una espuma incolora (0,05 g, 12%). EM *m/z* 388 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,78 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,94 (1H, t), 4,18 (1H, t), 6,86 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,33 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 39

Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

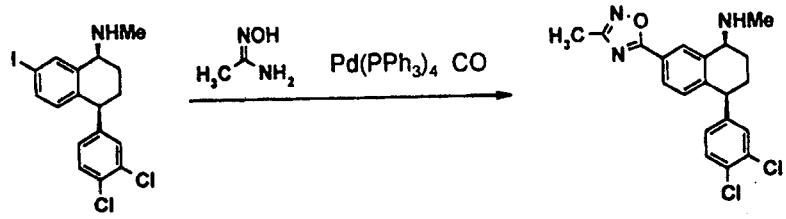
(a) N-Hidroxietanimidamida

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (35 g, 0,5 moles) en etanol (200 ml) se añadió fenolftaleína (0,05 g). Se añadió una solución de etóxido sódico (324 ml, 21% p/v) durante 1 hora. Después de 3 horas, se añadió acetonitrilo (13,8 g), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a 40°C

PATENTES MOLNIA MORENO
ING... SAN
... 13
Tele... MADRID

durante 48 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 48 horas, se añadió metanol (1 litro) y el producto bruto se absorbió en sílice. El producto se purificó sobre una columna de sílice eluyendo con una mezcla 9:1 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del subtítulo, (20,33 g, 81%). ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,60 (3H, s), 5,33 (2H, a), 8,65 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del yoduro del Ejemplo 1(a) (0,3 g, 0,00069 moles), el compuesto de la etapa (a) (0,205 g, 5 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,40 g) y trietilamina (0,24 ml) en tolueno (5 ml), se calentó a reflujo en una atmósfera de monóxido de carbono durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron y el disolvente se

PATRICIA NIETO MORENO
ING
MADRID

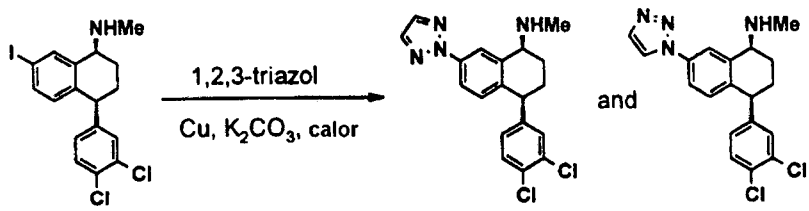
eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de 98:2 a 95:5 de diclorometano:metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto se purificó finalmente sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro después de trituración con éter dietílico (0,083 g, 31%). EM *m/z* 388 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,87 (1H, m), 2,09 (3H, m), 2,47 (3H, m), 2,57 (3H, m), 3,80 (1H, t), 4,03 (1H, dd), 6,98 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,14 (1H, s).

Ejemplos 40 y 41

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(2)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

y

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(1)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



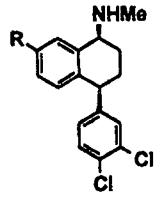
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID

Una mezcla del yoduro del Ejemplo 1(a) (0,432 g, 0,001 moles), 1,2,3-triazol (1,6 g), polvo de cobre (0,064 g) y carbonato potásico (0,138 g) se calentó a 160°C durante 7,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre solución acuosa saturada de la sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 60 ml), se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a presión reducida dando una goma. Después, este material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0 a 95:5 de diclorometano:metanol y después 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. Las fracciones apropiadas que contenían el triazol enlazado a N-2 se concentraron a sequedad a presión reducida, el residuo se recogió en diclorometano (5 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml). El sólido se filtró y se secó a 75°C durante 4 h dando el primer compuesto del título, clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(2)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (Ejemplo 40) 9 en forma de un sólido blanco (35 mg). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 3,30 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,20 (1H, m), 4,55 (1H, s), 6,95 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,65 (2H, dd), 7,95 (1H, d),

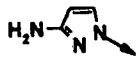
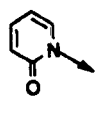
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID

8,15 (2H, s), 8,3 (1H, s), 9,30 (2H, s a). Este producto salió de la columna seguido del isómero enlazado a N-1. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en diclorometano (5 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml). El sólido se filtró y se secó a 75°C durante 4 h dando el segundo compuesto del título, clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(1)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (Ejemplo 41) en forma de un polvo blanco (57 mg). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,21 (1H, m), 2,7 (3H, m), 4,25 (1H, m), 4,55 (1H, s), 7,0 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,60 (2H, m), 7,8 (1H, dd), 8,00 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,85 (1H, s), 9,30 (1H, a), 9,55 (1H, a).

Usando el procedimiento general descrito en la preparación de los Ejemplos 40 y 41, se prepararon los siguientes heterociclos enlazados a N mediante reacción del yoduro del Ejemplo 1(a) y el heterociclo apropiado:



PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L... AN
... MADRID

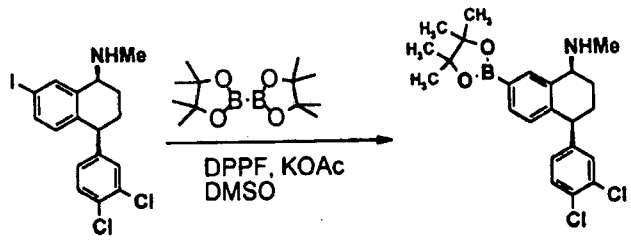
Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
42		($CDCl_3$) (base libre): δ = 2,0 (4H, m), 2,55 (3H, s), 3,8 (1H, dd), 4,05 (1H, m), 6,95 (2H, m), 7,2 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,80 (1H, d), 8,1 (1H, s), 8,58 (1H, s). EM *m/z* 373 $(MH)^+$.
43		(d_6-DMSO): δ = 2,0 (3H, m), 2,2 (1H, m), 4,2 (1H, m), 4,5 (1H, s), 6,2 (1H, s), 6,85 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,60 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,35 (2H, a), 9,75 (2H, a). EM *m/z* 387 $(MH)^+$.
44		(d_6-DMSO): δ = 2,10 (3H, m), 2,30 (1H, m), 3,70 (3H, d), 4,20 (1H, m), 4,45 (1H, s), 6,35 (1H, m), 6,50 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,4 (2H, m), 7,50 (1H, m), 7,65 (4H, m), 9,30 (2H, s). EM *m/z* 399 $(MH)^+$.

Ejemplo 45

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(5-(2-amino)piridil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

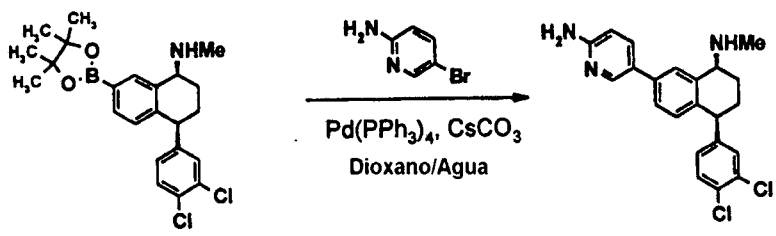
(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(boronato)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA KOCH MORENO
ING
ABRID



Una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (4,64 g, 0,0107 moles), bis(pinacolato)diboro (3 g), DPPF [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, disponible en Lancaster Synthesis Limited] (0,52 g) y acetato potásico (3,16 g) en dimetilsulfóxido (70 ml), se calentó a 70°C durante 55 minutos. La reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo que se usó sin purificación adicional.

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(5-(2-amino)piridil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del éster de boronato de la etapa (a) (0,432 g, 0,001 moles), 2-amino-5-bromopiridina (0,173 g),

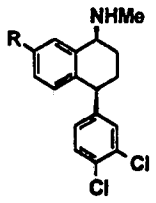
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
... ...RID

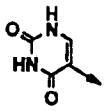
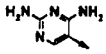
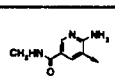
768

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,115 g) y carbonato de cesio (0,65 g) en dioxano (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a 80°C durante 4,5 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título (0,04 g). EM *m/z* 398 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,02 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,66 (1H, t), 4,00 (1H, t), 4,48 (1H, s), 6,58 (1H, d), 6,82 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,25 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 8,30 (1H, s).

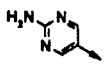
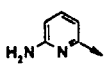
Usando el procedimiento general descrito en la preparación del Ejemplo 45, se prepararon los siguientes compuestos mediante reacción del éster de boronato de la etapa (a) y el bromo- o yodo-heterociclo apropiado:

PATRICIA KOCH MORENO
ING ... Y ... MAN
... MADRID



Ej. No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
46		($CDCl_3/D_2O$): δ = 1,78 (3H, m), 2,04 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,80 (1H, t), 4,00 (1H, t), 6,82 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,57 (1H, s). EM *m/z* 416 $(MH)^+$.
47		($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,75 (1H, t), 4,00 (1H, t), 4,80 (2H, d), 6,87 (1H, d), 7,02 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,28 (1H, m), 7,38 (2H, dd), 7,8 (1H, s). EM *m/z* 414 $(MH)^+$.
48		($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,75 (1H, s), 4,02 (1H, m), 4,90 (2H, s), 5,30 (1H, t), 6,00 (1H, s), 6,89 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,45 (1H, s). EM *m/z* 455 $(MH)^+$.

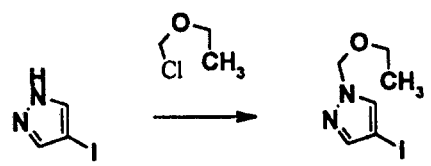
PATRICIA KOCH MORENO

49		($CDCl_3$): δ = 1,84 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,77 (1H, t), 4,00 (1H, t), 5,09 (2H, s), 6,86 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,52 (1H, s), 8,52 (2H, s). EM *m/z* 399 $(MH)^+$.
50		($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,1 (3H, m), 2,56 (3H, s), 3,81 (1H, t), 4,01 (1H, m), 4,48 (2H, s), 6,42 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,00 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,23 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,95 (1H, s). EM *m/z* 398 $(MH)^+$.
51		($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,1 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,8 (1H, t), 4,02 (1H, t), 6,98 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,37 (2H, m), 7,61 (1H, s), 8,95 (2H, s), 9,20 (1H, s). EM *m/z* 384 $(MH)^+$.

Ejemplo 52

Cis-(1S)-N-metil-7-(4-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) <u>N-1-Etoximetil-4-yodo-pirazol</u>

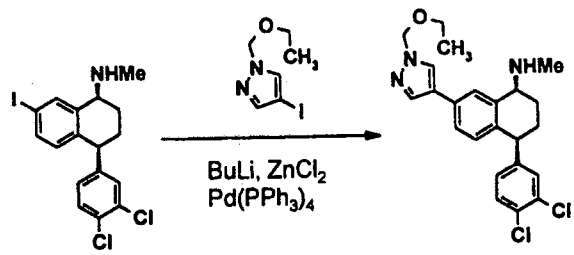


A una solución de 4-yodopirazol (5 g, 0,026 moles) en acetona (40 ml) se añadió carbonato potásico (3,92 g,

PATRICIA KOCH MORENO
ING
ADRID

0,0284 moles) y la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió clorometil etil éter (2,66 ml, 0,0284 moles) y la reacción se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (100 ml), la mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml), los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 de pentano:acetato de etilo, dando el compuesto del subtítulo (5,77 g, 85%). EM *m/z* 253 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,18 (3H, t), 3,50 (2H, q), 5,42 (2H, s), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(4-(N(1)-etoximetil)pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

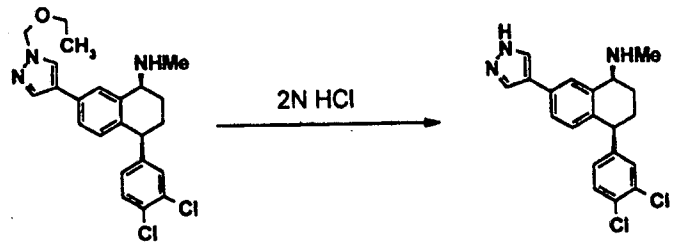


A una solución del producto de yodopirazol de la etapa (a) (0,635 g, 0,00276 moles) en éter dietílico (10 ml) a -95°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00276 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00276 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 40 minutos, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,106 g) y una solución

PATRICIA HOCH MORENO
ING
RID

del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,4 g, 0,00092 moles) en éter dietílico (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 10:10:0,5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo (0,184 g, 47%). EM *m/z* 430 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,18 (3H, t), 1,85 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,58 (2H, q), 3,75 (1H, t), 3,99 (1H, q), 5,46 (2H, s), 6,80 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 7,20 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,68 (1H, dd), 7,84 (1H, s).

(c) Cis-(1S)-N-metil-7-(4-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto de pirazol de la etapa (b) (0,184 g, 0,00043 moles) en etanol (8 ml) se añadió una

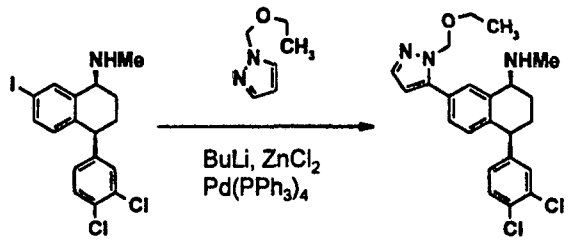
PATRICIA KOCH MORENO
ING
MADRID

solución acuosa de HCl 2N (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,074 g, 46%). EM *m/z* 372 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,83 (1H, m), 2,02 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,54 (1H, t), 3,99 (1H, q), 6,80 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,24 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,83 (2H, s).

Ejemplo 53

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(N(1)-etoximetil)pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



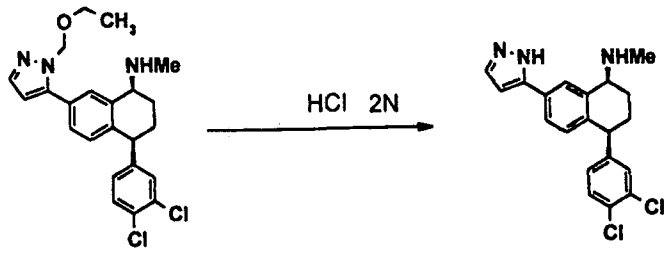
A una solución de N-etoximetilpirazol (preparada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 52(a), pero partiendo de pirazol) (0,175 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C en una atmósfera de

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] nº 113
Teléfono [illegible] MADRID

nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 20 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y el yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 80:20:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo (0,154 g, 78%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 0,90 (3H, t), 1,29 (3H, m), 1,88 (1H, m), 2,04 (3H, m), 3,74 (3H, m), 4,01 (1H, m), 5,44 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,98 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,62 (1H, d).

(b) <u>Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID



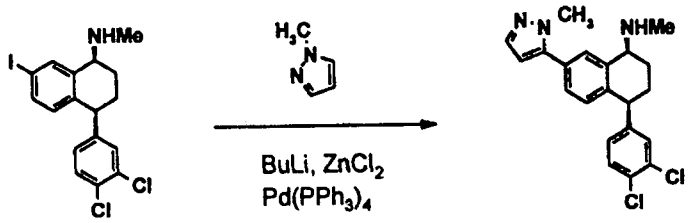
A una solución del pirazol de la etapa (a) (0,15 g, 0,00038 moles) en etanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 2N (2 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La reacción se enfrió, la capa acuosa se eliminó por decantación y el material restante se disolvió en etanol y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 80:20:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina dando el compuesto del título (0,045 g, 32%). El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato. EM *m/z* 372 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,30 (1H, s), 2,01 (1H, m), 2,28 (3H, m), 2,90 (3H, s), 3,30 (1H, s), 4,22 (1H, m), 4,59 (1H, a), 6,98 (1H, a), 7,04 (1H, dd), 7,24 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 54

Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(N(2)-metil)pirazolil)-4-(3,4-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID

diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución de N-metilpirazol (0,114 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 45 minutos, la reacción se calentó a 0°C, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,053 g) y una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice dando el compuesto del título (0,015 g). EM *m/z* 386 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,57 (2H, s), 3,78 (1H, t), 3,90 (3H, s), 4,01 (1, m), 6,30 (1H, d),

PATENTIA KOCH MORENO
ING
Tel
MADRID

6,88 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,51 (1H, d).

Ejemplo 55

Clorhidrato de Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(1,2,4-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(3-((2-etoximetil)-1,2,4-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

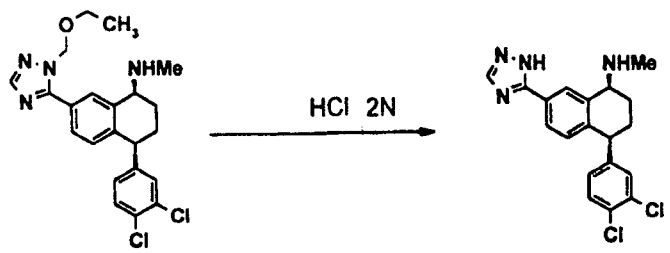
A una solución de N(2)-etoximetil-1,2,4-triazol (preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 52(a), pero partiendo con 1,2,4-triazol) (0,176 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 20 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y el producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron

PATRICIA KOCH MORENO
ING
ADRID

278

($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 80:20:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo (0,198 g). EM *m/z* 431 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 0,86 (3H, m), 1,22 (3H, m), 1,88 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,62 (2H, q), 3,80 (1H, q), 4,03 (1H, m), 5,50 (2H, s), 6,92 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,27 (1H, s).

(b) <u>Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-(1,2,4-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>



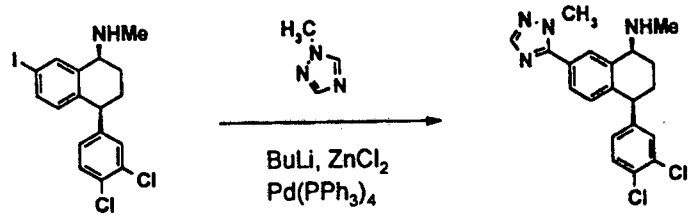
A una solución del producto de pirazol de la etapa (a) (0,193 g, 0,00044 moles) en etanol (8 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N (2 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. La mezcla se neutralizó con carbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID

se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 97:3:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato (0,038 g). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 2,06 (1H, m), 2,32 (3H, m), 2,92 (3H, s), 4,26 (1H, m), 4,65 (1H, a), 7,12 (1H, d), 7,2 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,28 (1H, s), 9,24 (1H, s).

Ejemplo 56

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-(N(2)metil-1,2,4-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución de N(1)-metil-1,2,4-triazol (preparado por el procedimiento descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 2506) (0,115 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
... 113
... ADRID

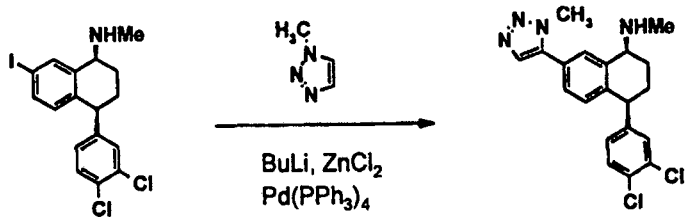
260

moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 15 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y el producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó en gel de sílice eluyendo con una mezcla 100:100:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina dando el compuesto del título (0,130 g). El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato. EM *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ 2,08 (1H, m), 2,30 (3H, m), 2,9 (3H, s), 3,31 (1H, s), 4,10 (3H, s), 4,30 (1H, m), 4,65 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,65 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 57

Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(N(1)metil-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATENTES HOCH MORENO
MADRID



A una solución de N(1)-metil-1,2,3-triazol (preparada por el procedimiento general descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 2506) (0,115 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (2 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 15 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). La reacción se calentó a 0°C, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,053 g) y una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético, la mezcla se agitó durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera y se secó ($MgSO_4$). La solución se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 100:2,5:1 de

PATENTIA KOCH MORENO
MADRID

282

diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (0,148 g, 83%). EM *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,90 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,77 (1H, t), 4,04 (1H, t), 4,10 (3H, s), 6,93 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,16 (1H, dd), 7,26 (1H, s), 7,38 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,70 (1H, s).

Ejemplo 58

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(4-(1,2,3-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) N(1)-etoximetil-1,2,3-triazol

A una solución de 1,2,3-triazol (10 g, 0,147 moles) en acetona (55 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió gota a gota carbonato potásico (20,3 g, 0,147 moles) seguido de clorometil etil éter (13,4 ml, 0,147 moles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. La acetona se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano (100 ml), se filtró, se secó (Na_2SO_4), se filtró de nuevo y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de 1:1 a 0:100 de hexano:diclorometano, dando el compuesto del subtítulo.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(4-(3-(etoximetil)-1,2,3-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-

PATENTIA NOGH MORENO
ING... Y ... AN
... 113
... ADRID

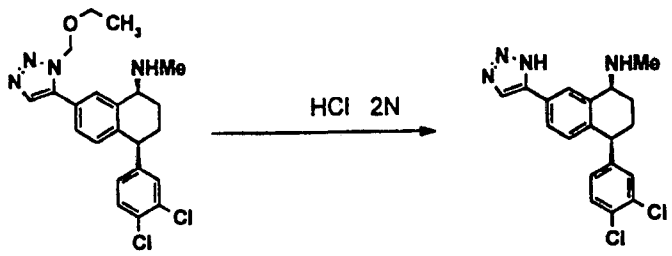
naftalenamina

A una solución de N(1)-etoximetil-1,2,3-triazol (0,353 g) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 15 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). La reacción se calentó a 0°C, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,4 g, 0,00093 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético, la mezcla se agitó durante 1 hora, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera y se secó ($MgSO_4$). La solución se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 100:100:5 de acetato de etilo:pentano:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo en forma de una espuma amarilla pálida (0,5 g), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 431 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,20 (7H, m), 2,56 (3H, s), 3,56 (2H, q), 3,77 (1H, t), 4,03 (1H, t), 5,67 (2H, s), 6,93 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,27 (1H, s), 7,40 (2H, m),

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ [illegible] ña, 113
Teléf. [illegible] MADRID

7,65 (1H, d), 7,79 (1H, s).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(4-(1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



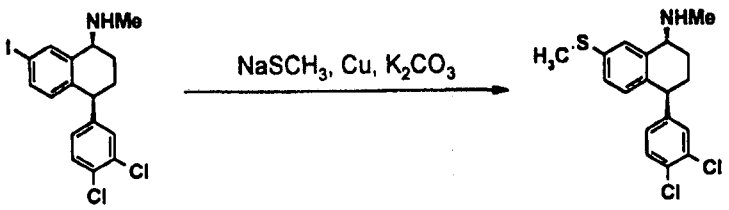
A una solución del triazol de la etapa (b) (0,5 g, 0,00093 moles) en etanol (15 ml), se añadió solución acuosa de HCl 2 N (7 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó al vacío. El residuo se basificó con solución acuosa de hidróxido sódico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato (0,24 g). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, t), 2,20 (1H, m), 2,70 (3H, t), 2,90 (1H, m), 4,18 (1H, t), 4,49 (1H, t), 6,85 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,60 (2H, m), 7,73 (1H, dd), 8,21 (1H,

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ALEMAN
c... na, 113
Tel... ADRID

s), 8,35 (1H, s), 9,25 (1H, d), 9,35 (1H, d).

Ejemplo 59

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(tiometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



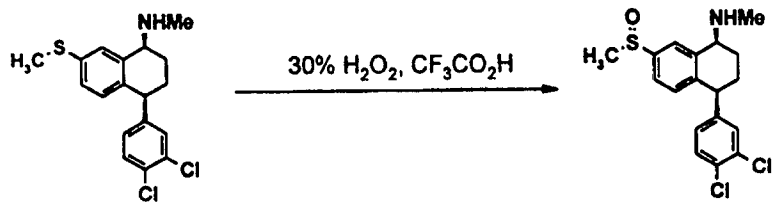
Una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (1,3 g, 0,02 moles), metiltiolato sódico (0,147 g) y polvo de cobre (0,128 g) en etilenglicol (5 ml) se calentó a 150°C durante 30 minutos. Después de 1 hora, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético, la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (4 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre (0,22 g, 32%). El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo el compuesto del título. EM

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] nº, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

m/z 352 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, s), 2,50 (3H, s), 2,65 (3H, d), 4,10 (1H, m), 4,4 (1H, s), 6,65 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,60 (3H, m).

Ejemplo 60

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(metilsulfinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



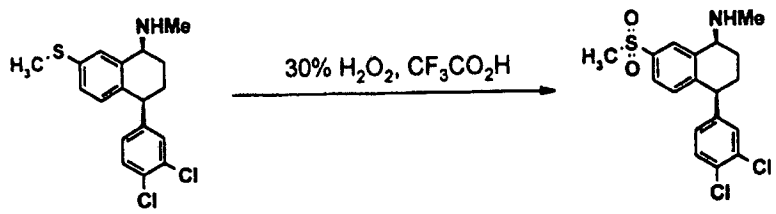
A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 59 (0,154 g) en ácido trifluoroacético (2 ml) se añadieron 0,3 ml de una solución de H_2O_2 al 30% (8,6 ml) que se llevó a 25 ml con ácido trifluoroacético a 0°C. Después de 24 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,05 g). EM *m/z* 368

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] nº, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

(MH)$^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,70 (3H, d), 2,80 (3H, d), 4,20 (1H, m), 4,50 (1H, s), 6,95 (1H, m), 7,35 (1, d), 7,60 (3H, m), 8,00 (1H, d), 9,40 (2H, d).

Ejemplo 61

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(metilsulfonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 59 (0,282 g) en ácido trifluoroacético (4 ml), se añadieron 2,2 ml de una solución de H_2O_2 al 30% (8,6 ml) que se llevó a 25 ml con ácido trifluoroacético a 0°C. Después de 24 horas a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en

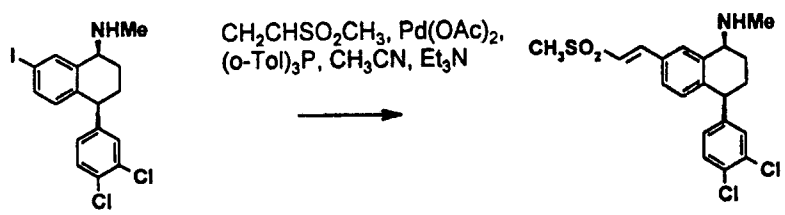
PATRICIA KOCH MORENO
INGL... Y ...MAN
c ... ...ADRID
Tel... ...

éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,120 g). EM *m/z* 384 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,30 (1H, m), 2,7 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,25 (1H, t), 4,60 (1H, s), 7,00 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,60 (2H, dd), 7,80 (1H, d), 8,30 (1H, s).

Ejemplo 62

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(2-(metilsulfonil)vinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



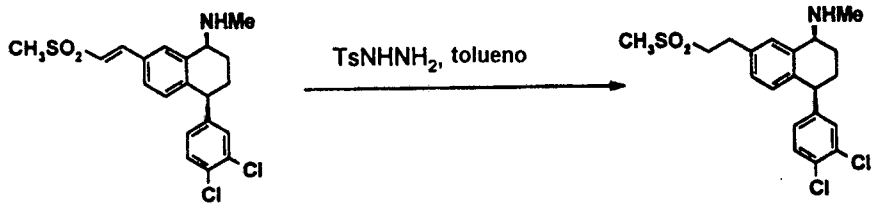
Una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (1,3 g, 0,003 moles), metilvinilsulfona (0,478 g, 0,0045 moles), acetato de paladio (0,056 g), tri(o-tolil)fosfina (0,304 g, 0,001 moles) y trietilamina (1,25 ml) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de carbonato potásico al 10%. La fase orgánica se lavó con salmuera, se

PATENTIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
...
Tele... - ...RID

289

secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo el compuesto del subtítulo, (0,9 g, 73%). EM *m/z* 410 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,75 (1H, m), 4,00 (1H, t), 6,85 (3H, m), 7,25 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,60 (2H, d).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-(metilsulfonil)etil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



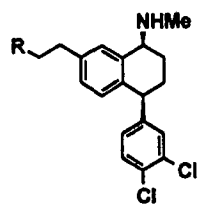
Una solución del producto de vinilsulfona del Ejemplo 62(a) (0,615 g, 0,0015 moles) y tosilhidrazina (1,4 g, 0,0075 moles) en tolueno seco (20 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
C...
Tel... ...ADRID

290

trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título (0,390 g). EM *m/z* 412 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,65 (3H, d), 3,00 (3H, s), 3,05 (3H, m), 3,40 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,70 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,60 (1H, d), 9,05 (2H, s).

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 62, se prepararon las siguientes etilsulfonamidas mediante la reacción del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) y la vinilsulfonamida apropiada:



Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
63	$-SO_2NH_2$	(d_6-DMSO) δ = 2,00 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,65 (3H, s), 3,00 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,65 (1H, d), 6,90 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,60 (3H, m), 9,25 (2H, s). EM *m/z* 413 $(MH)^+$.

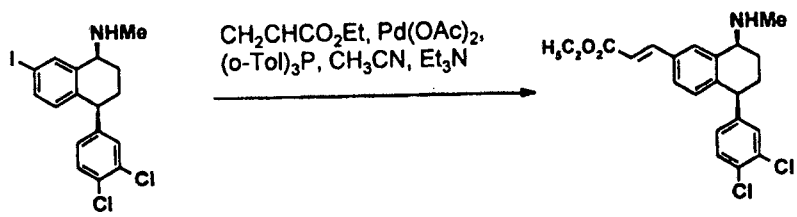
PATENTIA KOSH MORENO
ING[illegible] Y [illegible]MAN
c [illegible]na, 113
Tclé[illegible] - MADRID

64	$-SO_2NHCH_3$	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,60 (3H, d), 2,65 (3H, s), 2,95 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,70 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,60 (2H, d), 9,30 (2H, d). EM *m/z* 427 $(MH)^+$.
65	$-SO_2N(CH_3)_2$	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,65 (3H, d), 2,80 (6H, s), 3,00 (2H, m), 3,35 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,65 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,60 (3H, m), 9,20 (1H, s), 9,40 (1H, s). EM *m/z* 441 $(MH)^+$.

Ejemplo 66

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-metilcarbamoiletil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(2-etoxicarbonilvinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

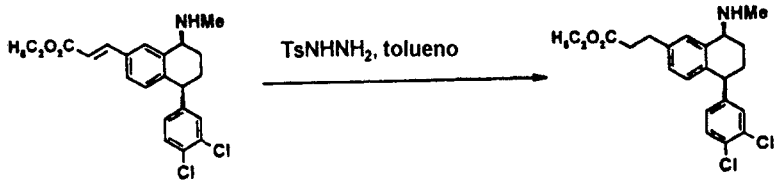


El compuesto del subtítulo se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6a(a), usando el producto de yoduro del Ejemplo 1(a) y acrilato de etilo (rendimiento = 84%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,33 (3H, t), 1,83

PATENTIA KOCH MORENO
ING
c
Telef. 91 - MADRID

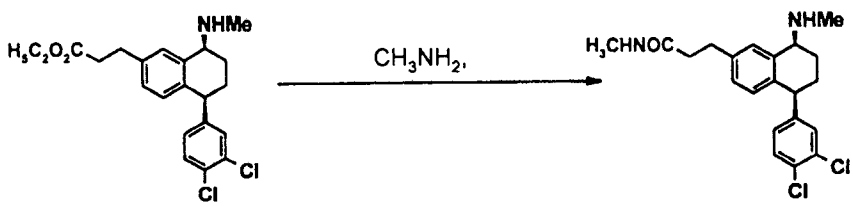
(1H, m), 2,02 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,71 (1H, t), 3,98 (1H, dd), 4,28 (2H, q), 6,42 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,97 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,68 (1H, d). EM *m/z* 404 $(MH)^+$.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(2-etoxicarboniletil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



El compuesto del subtítulo se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 62(b), usando el producto de la etapa (a) y tosilhidrazina (rendimiento = 70,4%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,26 (3H, t), 1,82 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,53 (3H, s), 2,61 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,69 (1H, t), 3,94 (1H, dd), 4,14 (2H, q), 6,70 (1H, dd), 6,95 (2H, dt), 7,20 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,34 (1H, d). EM *m/z* 406 $(MH)^+$.

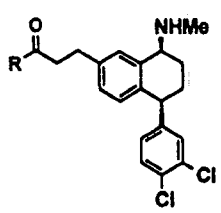
(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-metilcarbamoiletil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



PATRICIA HOSH MORENO
ING
MADRID

El producto de éster de la etapa (b) (0,19 g) y metilamina (5 ml) (solución al 33% en etanol) se calentaron a 100°C durante 16 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 87:12:1 a 95:5:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,142 g, 68%). ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,21 (1H, m), 2,40 (2H, t), 2,54 (3H, d), 2,67 (3H, s), 2,80 (2H, t), 4,08 (1H, t), 4,35 (1H, a), 6,65 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,80 (1H, d), 9,15 (2H, a). EM *m/z* 391 $(MH)^+$.

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 66(c), se prepararon las siguientes amidas mediante reacción del producto de éster del Ejemplo 66(b) y la amina apropiada:



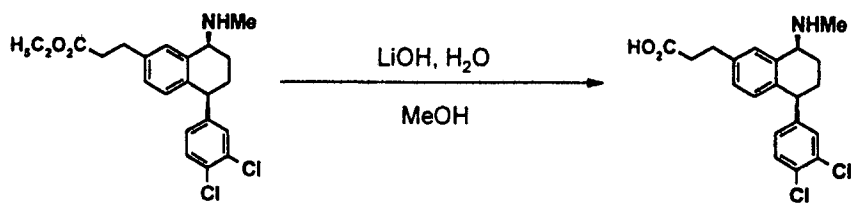
Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y AL...AN
...DRID
Tel...

67	$-NH(CH_2)_2OH$	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,22 (1H, m), 2,40 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,32 (2H, m), 4,09 (1H, t), 4,36 (1H, a), 4,65 (1H, a), 6,66 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 7,48 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,89 (1H, m), 9,13 (2H, a). EM *m/z* 421 $(MH)^+$.
68	$-NHCH_2CH(OH)CH_2OH$	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,22 (1H, m), 2,42 (2H, t), 2,68 (3H, s), 2,80 (2H, t), 2,96 (1H, m), 3,1-3,5 (4H, m), 4,08 (1H, t), 4,36 (1H, a), 6,67 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 7,31 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,85 (1H, a), 9,08 (2H, a). EM *m/z* 451 $(MH)^+$.

Ejemplo 69

Cis-(1S)-N-metil-7-(2-carboxietil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



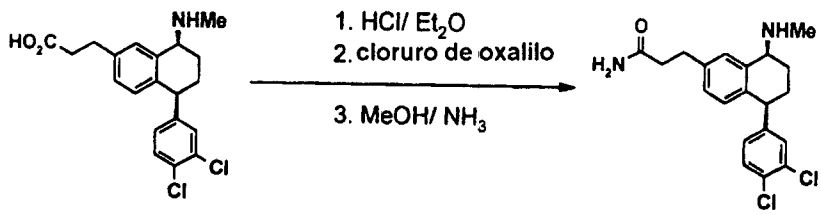
A una solución del producto de éster del Ejemplo 66(b) (1,0 g, 0,0025 moles) en agua (15 ml) y metanol (60 ml) se añadió hidróxido de litio (0,419 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 1,25 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió agua (30 ml) y el pH se ajustó a 5-6 mediante la

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y [illegible]
[illegible]
Tel[illegible]ADRID

adición de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La suspensión se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (9:1, x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (x 3), se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se trituró con pentano:éter (19:1) dando el compuesto del título (0,80 g) en forma de un sólido de color crema-blanco. EM *m/z* 400 $(MNa)^+$. ^1H-RMN (Datos seleccionados) ($CDCl_3$): δ = 2,44 (3H, s), 2,50 (1H, m), 3,65-3,03 (3H, m), 3,94 (1H, m), 4,29 (1H, m), 6,78 (1H, d).

Ejemplo 70

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-propanamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



El producto ácido del Ejemplo 69 (0,57 g, 0,0015 moles) se convirtió en la sal clorhidrato usando una solución de HCl en éter y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), se enfrió en un baño de agua con hielo y después se añadieron cloruro de oxalilo (0,2 ml) y N,N-dimetilformamida (cat). La reacción se calentó a

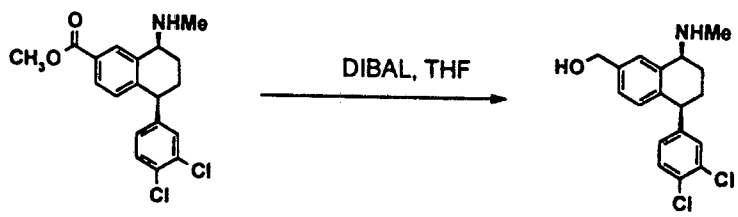
PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L...AN
c... ...s na. 113
Tel... ...ADRID

296

temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el sólido se trituró con diclorometano. El cloruro de ácido se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadió a una solución de amoniaco metanólico saturado (5 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Después de 21 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre, (18%). Se disolvieron 0,1 g de este producto en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título. ($CDCl_3$): δ = 1,80 (1H, m), 1,98 (3H, m), 2,52 (5H, m), 2,92 (2H, t), 3,66 (1H, t), 3,96 (1H, q), 5,32 (1H, s), 6,71 (1H, d), 6,95 (2H, dd), 7,21 (2H, dd), 7,34 (1H, d).

Ejemplo 71

Cis-(1S)-N-metil-7-(hidroximetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto de éster del Ejemplo 6(a)

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c [illegible] nº. 113
Teléf. [illegible] MADRID

(3,53 g, 0,096 moles) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de hidruro de di-isobutilaluminio en tetrahidrofurano (29 ml, solución 1 M) durante 15 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 4 ml más de una solución de hidruro de di-isobutilaluminio en tetrahidrofurano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió metanol (5 ml) seguido, cuidadosamente, de una solución acuosa saturada de cloruro amónico con refrigeración con agua. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se trituró con éter dietílico dando el compuesto del título (2,15 g). Las aguas madre se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 como disolvente, dando una segunda producción del compuesto del título, (0,34 g, rendimiento total = 76%). EM *m/z* 336 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,02 (3H, m), 2,53 (3H, s), 3,73 (1H, t), 3,95 (1H, dd), 4,67 (2H, s), 6,79 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 7,11 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,40 (1H, s).

Ejemplo 72

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(1)-1,2,3-triazolilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
... 113
... MADRID

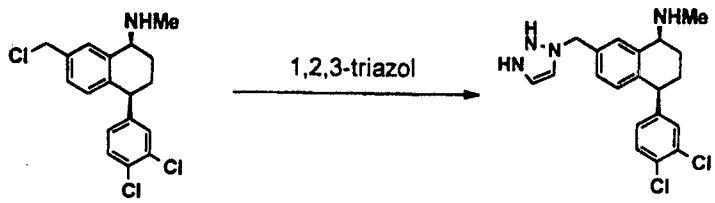
298

1-naftalenamina

(a) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(clorometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de alcohol del Ejemplo 71 (0,34 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml) seguido de cloruro de tionilo (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo, (0,42 g, 100%). EM *m/z* 354 $(M)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,27 (1H, m), 2,69 (3H, t), 4,14 (1H, t), 4,43 (1H, a), 4,74 (2H, s), 6,78 (1H, dd), 7,33 (2H, dd), 7,60 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,71 (1H, d), 9,2 (1H, a), 9,3 (1H, a).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(1)-1,2,3-triazolilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A 1,2,3-triazol (1 g) a 120°C se añadió el compuesto (72a) (0,2 g) durante 10 minutos y la reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los

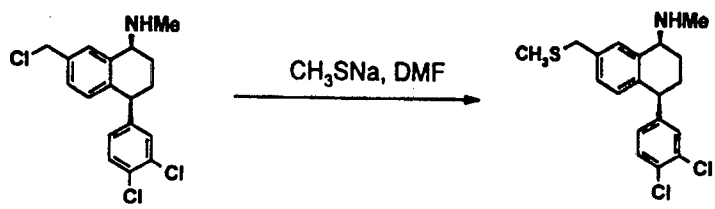
PATRICIA M. DE MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ [illegible] 113
Tel: [illegible] MADRID

299

extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 como disolvente, produciendo la base libre (0,049 g). El producto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título (51 mg, 23%). EM *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,65 (3H, s), 4,11 (1H, t), 4,39 (1H, a), 5,60 (2H, s), 6,75 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,60 (3H, m), 7,74 (1H, s), 8,25 (1H, s), 9,20 (2H, a).

Ejemplo 73

Cis-(1S)-N-metil-7-((metiltio)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



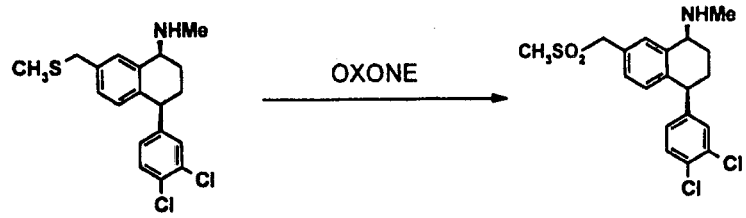
A una solución del producto de cloruro del Ejemplo 72(a) (0,1 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió metiltiolato sódico (0,55 g) y la reacción se calentó a 75°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se añadió agua

PATRICIA KOCH MORENO
ING
AN
RID

y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida produciendo el compuesto del título, (0,08 g). EM *m/z* 366 $(MH)^+$.

Ejemplo 74

Cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfonil)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



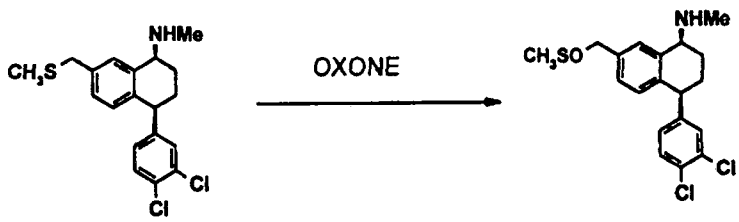
A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 73 (0,073 g, 0,0002 moles) en alcohol isopropílico (2 ml), tetrahidrofurano (0,4 ml) y agua (0,2 ml), enfriada con un baño de agua con hielo, se añadió OXONE® ($2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$, 0,061 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una porción adicional de OXONE® (0,061 g). Después de 20 minutos, se añadieron algunas gotas de amoniaco 0,88 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (diluido 1:1 con

PATRICIA KOCH MORENO
ING
Tel

diclorometano) como disolvente, produciendo el compuesto del título (0,06 g, 75%). EM *m/z* 398 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,0 (3H, m), 2,54 (3H, m), 2,80 (3H, s), 3,73 (1H, t), 3,98 (1H, t), 4,2 (2H, t), 6,82-7,42 (6H, m, Ar).

Ejemplo 75

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfinil)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



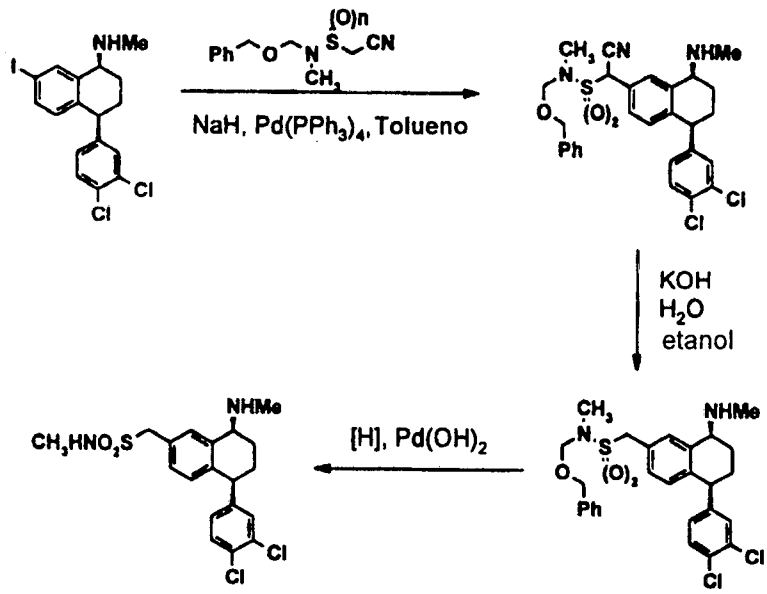
A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 73 (0,290 g, 0,00079 moles) en alcohol isopropílico (8 ml), tetrahidrofurano (1,6 ml) y agua (0,8 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió OXONE® (0,27 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (diluido 1:1 con diclorometano). El producto se disolvió en acetato de etilo y se añadieron éter dietílico (2 ml) y una solución

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
C...
Tel... ...RID

saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,128 g). EM *m/z* 382 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,01 (3H, m), 2,5 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,70 (1H, t), 3,95 (1H, m), 6,8-7,38 (6H, m, Ar).

Ejemplo 76

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilsulfonamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Etapas (i)-(v): Preparación de N-[(benciloxi)metil]-(ciano)-N-metil-metanosulfonamida

(i) 2-(Clorosulfonil)acetato de metilo

A una solución de metiltioglicolato (1,3 kg, 12,25 moles) en diclorometano (9 litros) se añadió hielo (4,5

PATRICIA KOCH MORENO
ING... AN
... ADRID
Tel...

303

litros). Se burbujeó lentamente gas cloro a través de la solución, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, hasta que la solución mantuvo una coloración verde clara. La solución se desgasificó con nitrógeno para eliminar el exceso de cloro, se recogió la fase orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo (1,759 kg, 83%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3,91 (3H, s), 4,63 (2H, s).

(ii) 2-[(Metilamino)sulfonil]acetato de metilo

A una solución del producto de la etapa (i) (75 g) en tetrahidrofurano (150 ml) a 5°C se añadió una solución de metilamina en tetrahidrofurano (solución 2 M, 435 ml) durante una hora. Se dejó que la suspensión amarilla se calentara a temperatura ambiente y, después de una hora, se añadió agua (750 ml). Se añadió acetato de etilo (750 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo (40,2 g), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 2,90 (3H, m), 3,75 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,77 (1H, a).

(iii) 2-{[[(Benciloxi)metil](metil)amino]sulfonil}acetato de metilo

A una solución de t-butóxido potásico (14,76 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a 5°C se añadió una solución del

PATRICIA KOCH MORENO
ING AN
AD RID

producto de la etapa (ii) (20 g) en tetrahidrofurano (50 ml) durante dos horas. Después de una hora más, se añadió una solución de bencil clorometil éter (34,35 g) en tetrahidrofurano (50 ml) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de una hora, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y los extractos orgánicos se reunieron. El disolvente se eliminó a presión reducida dando el producto bruto que se usó sin purificación adicional.

(iv) 2-{[[(Benciloxi)metil](metil)amino]sulfonil}acetamida

A una solución del producto de la etapa (iii) (60 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió una solución de amoniaco 0,880 (180 ml). Después de 18 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida, se añadió tolueno y la solución se concentró y después se calentó a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se lavó con tolueno y se secó al vacío a 40°C, dando el compuesto del título (30%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): 2,94 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,50 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,22-7,42 (6H, m), 7,69 (1H, a).

(v) N-[(Benciloxi)metil](ciano)-N-metilmetanosulfonamida

A una solución de N,N-dimetilformamida (4,96 ml) en

PATRICIA HIGH MORENO
[illegible] Y ALEMAN
[illegible] nº, 113
[illegible] MADRID

205

tetrahidrofurano (100 ml) a 5°C se añadió cloruro de oxalilo (5,28 ml). Después de 30 minutos, se añadió una solución del producto de la etapa (iv) (15 g, 0,055 moles) en tetrahidrofurano (50 ml), manteniendo la temperatura a 5°C. Después de 30 minutos, se añadió piridina (9,36 ml), la reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se reunieron y el disolvente se eliminó a presión reducida produciendo el compuesto del título (13,11 g), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3,80 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,60 (2H, s), 4,80 (2H, s), 7,30-7,41 (5H, m).

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(((N-metil-N-benciloximetil)sulfonamido)cianometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de hidruro sódico (0,24 g) en tolueno (12 ml) y DME (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución del producto de la etapa (v) (0,726 g) en tolueno (3 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,231 g) y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Se añadió una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,864 g) en tolueno (3 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 96 horas. La reacción se enfrió, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato

PATRICIA HUCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
[illegible]
Teléfono [illegible] MADRID

de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando 100:0 a 95:5 de diclorometano:metanol como disolvente, dando el compuesto del subtítulo, (1,1 g). EM *m/z* 558 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,80 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,15 (1H, m), 3,75 (1H, m), 4,00 (1H, t), 4,60 (4H, m), 6,90-7,70 (11H, m, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-((N-metil-N-benciloximetil)sulfonamido)metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de hidróxido potásico (0,605 g) en agua (15 ml) se añadió una solución del producto de nitrilo de la etapa (a) (1,0 g) en etanol (15 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 68 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo, (0,8 g), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 533 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,60 (3H, m), 1,80 (1H, m), 2,50 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,70 (1H, m), 3,95 (1H, m), 4,20 (2H, s), 4,50 (4H, s), 6,80-7,70 (11H, m).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-

PATRICIA [illegible] MORENO

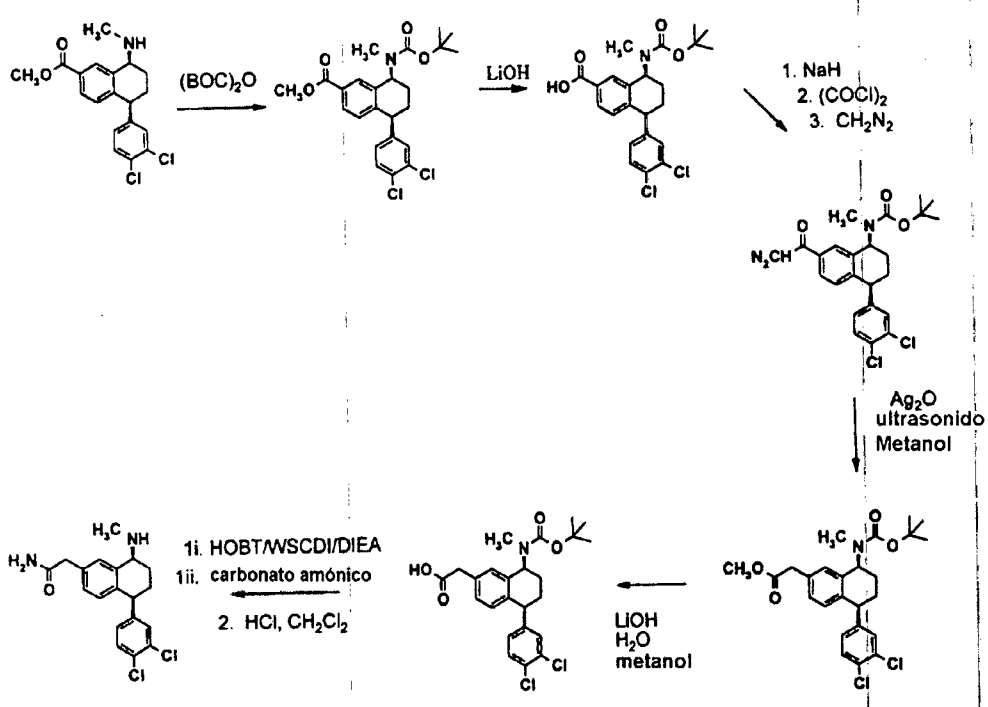
metilsulfonamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (b) (0,28 g) en metanol (20 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de paladio (0,05 g) y ácido metanosulfónico (0,2 ml) y la reacción se calentó a 60°C en una atmósfera de hidrógeno a 414 kPa durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro Arbacel™. Se añadió agua al filtrado, la solución se hizo básica con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío, se trituró con éter dietílico y se secó, produciendo el compuesto del título, (0,080 g). EM *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,30 (1H, m), 2,55 (2H, d), 3,30 (3H, s), 4,10 (1H, m), 4,25 (2H, q), 4,40 (1H, s), 6,75 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,60 (2H, m), 9,20 (1H, s), 9,30 (1H, s).

Ejemplo 77

PATRICIA KOCH MORENO

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((carboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(metoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de éster producido en el Ejemplo 6(a) (4,3 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y di-isopropiletilamina (1,68 g) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,84 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió tolueno y la solución se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre

PATRICIA HUGH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Telef. 519 99 90 - MADRID

gel de sílice usando 9:1 de pentano:acetato de etilo, produciendo el compuesto del subtítulo (4,4 g, 80%). EM *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,79 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,22 (1H, a), 5,30 (0,45 H, a), 5,49 (0,55H, a), 6,79 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,91 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del carbamato producido en la etapa (a) (2,0 g) en metanol (120 ml) y agua (30 ml), junto con hidróxido de litio monohidrato (0,724 g) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el residuo se disolvió en agua (60 ml) y el pH se ajustó a 3-4 usando una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. La solución se extrajo con diclorometano (x5), los orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo, (1,81 g), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 467 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,55 (9H, s), 1,80 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,66 (3H, s), 4,22 (1H, a), 5,32 (0,45H, a), 5,50 (0,55H, a), 6,80 (1H, dd), 7,05 (1H, dd), 7,10 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,00 (1H, a).

(c) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID

(diazometilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de la sal sódica de (77b) (8,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C, se añadió N,N-dimetilformamida (cat.) seguido de cloruro de oxalilo (3,2 g, 1,5 eq.) durante 30 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución se enfrió a 0°C, se añadió una solución de diazometano (2 equivalentes) en éter dietílico (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo a 0°C, se añadió una solución de diazometano (2 equivalentes) en éter dietílico (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 1 hora, eliminando el exceso de diazometano y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre éter dietílico y ácido cítrico acuoso al 10%, la fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 3:1 de pentano:acetato de etilo como disolvente, produciendo el compuesto del subtítulo, (3,7 g, 46%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,79 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,65 (3H, t),

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
MADRID

4,21 (1H, a), 5,30 (0,45H, a), 5,48 (0,55H, a), 5,87 (1H, s), 6,79 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,61 (1H, s).

(d) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(metoxicarbonilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del compuesto producido en la etapa (c) (0,173 g) en metanol (4 ml) se añadió trietilamina (1 ml) y óxido de plata (I) (0,024 g) y la mezcla se sonicó en un baño de ultrasonidos durante 35 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 4:1 de pentano:acetato de etilo como disolvente, produciendo el compuesto del subtítulo, (57%). EM *m/z* 495 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,73 (3H, s), 4,15 (1H, a), 5,30 (0,45H, a), 5,47 (0,55H, a), 6,80 (1H, a), 6,91 (1H, d), 7,09 (3H, m), 7,33 (1H, d).

(e) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(carboximetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del éster producido en la etapa (d) (0,1 g) en metanol (4 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,042 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,25 h. La reacción se enfrió a temperatura

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y
ADRID

ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua y el pH se ajustó a 2 usando ácido clorhídrico acuoso 2 N. La solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título (96%), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,63 (3H, s), 3,65 (2H, s), 4,15 (1H, a), 5,29 (0,45H, a), 5,46 (0,55H, a), 6,80 (1H, a), 6,93 (1H, d), 7,12 (3H, m), 7,32 (1H, d).

(f) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-((carboxamido)metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del ácido producido en la etapa (e) (0,092 g), hidroxibenzotriazol (0,041 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (0,046 g) y carbonato amónico (0,038 g) en dioxano (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,087 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo (98%), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 480 $(MNH_4)^+$.

PATRICIA KOCH MORENO
ING
c
Telé
RID

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, m), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,56 (2H, s), 4,15 (1H, t), 5,29 (0,45H, a), 5,41 (0,55H, a), 5,50 (1H, a), 5,69 (1H, a), 6,81 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,10 (3H, m), 7,32 (1H, d).

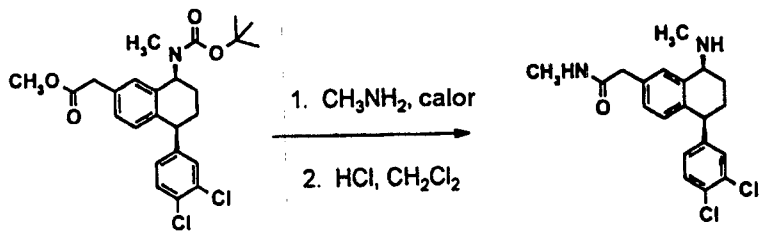
(g) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((carboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del compuesto producido en la etapa (f) (0,091 g) en diclorometano (5 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y la solución se saturó con gas cloruro de hidrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x3) y después se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título, (0,065 g, 91%). EM *m/z* 363 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,98 (1H, m), 2,22 (3H, m), 2,88 (3H, s), 3,58 (2H, s), 4,15 (1H, dd), 4,48 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,24 (2H, dt), 7,45 (2H, s), 7,50 (1H, d).

Ejemplo 78

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilcarboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

PATRICIA HACH MORENO
ING... S.Y. L...AN
C... 9 no., 1?3
Tele... ...ARID



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-((N-metilcarboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del producto de éster del Ejemplo 77(d) (0,043 g) en etanol (0,5 ml) y metilamina en etanol (solución al 33%) (0,5 ml) se calentó a 90°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando 98:2:0,25 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 como disolvente, dando el compuesto del subtítulo (0,033 g, 77%). EM *m/z* 495 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,25 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,80 (3H, d), 3,54 (2H, s), 4,15 (1H, a), 4,29 (0,45H, a), 5,42 (0,55H, a), 6,82 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,08 (3H, m), 7,32 (1H, d).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilcarboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

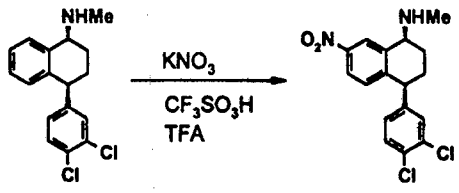
Una solución del producto de la etapa (a) (0,033 g) en diclorometano (5 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y [illegible]
C. [illegible]
Tel[illegible] MADRID

y la solución se saturó con gas cloruro de hidrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x3) y después se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título, (0,023 g, 85%). EM *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 2,06 (2H, m), 2,21 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,72 (3H, d), 3,32 (1H, d), 3,47 (1H, d), 3,95 (1H, a), 4,12 (1H, a), 6,66 (1H, a), 6,83 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,70 (1H, s).

Ejemplo 79

Cis-(1S)-N-metil-7-(nitro)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



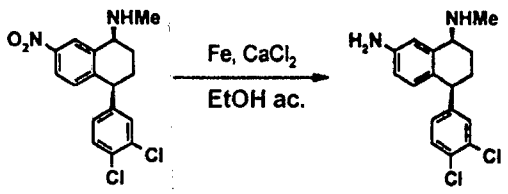
A una solución agitada de clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (7,8 g, 0,0228 moles) en ácido trifluoroacético (70 ml) en un baño de agua con hielo se añadió ácido tríflico (7 ml) seguido de nitrato potásico (2,32 g, 0,0228 moles). Después de 1,5 horas, la reacción se vertió en una mezcla de hielo y amoniaco 0,88 y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Los extractos

PATRICIA KOCH MORENO
INGL... ...AN
C... ...RID
Tel...

orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 99,8:0,2 a 99,2:0,8 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del título (3,8 g, 44%). [que contenía aprox. un 5% del isómero 5-nitro]. EM *m/z* 351 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,1 (4H, m), 2,5 (3H, s), 3,8 (1H, t), 4,1 (1H, m), 6,9 (1H, dd), 7,0 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,9 (1H, dd), 8,3 (1H, s).

Ejemplo 80

Cis-(1S)-N-metil-7-(amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto del Ejemplo 79 (14,7 g, 0,0419 moles) en etanol acuoso al 85% (300 ml) se añadió polvo de hierro (21,1 g, 0,376 moles) y cloruro cálcico (2,1 g, 0,019 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de Arbacel™, eluyendo con acetato de etilo. El filtrado recogido se concentró a presión reducida, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión

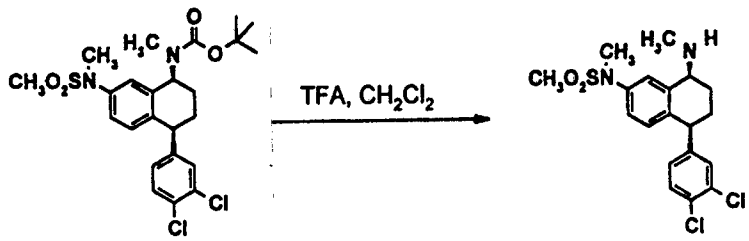
PATRICIA KLEIN MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ [illegible] 113
Tel[illegible] MADRID

reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 98:2 de diclorometano:metanol a 90:10:1 de diclorometano:metanol:amoniaco, dando el compuesto del título (9 g, 67%). EM *m/z* 321 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,1 (4H, m), 2,6 (3H, s), 3,7 (2H, a), 3,8 (1H, m), 3,9 (1H, m), 6,5 (1H, d), 6,6 (1H, d), 6,9 (1H, s), 7,0 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,3 (1H, d), que estaba precedido en la columna por el isómero 5-amino que se aisló en estado puro mediante una cromatografía adicional, eluyendo con una mezcla 99,8:0,2 de diclorometano:metanol (390 mg, 3%). EM *m/z* 321 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, datos parciales): δ = 1,8-2,2 (4H, m), 3,8 (1H, m), 4,0 (1H, m), 6,6 (1H, d), 6,9 (1H, d), 7,0 (1H, d), 7,1 (1H, t), 7,3 (1H, d).

Ejemplo 81

Cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

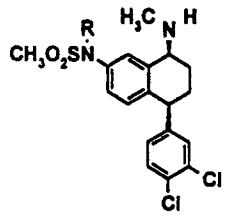
PATRICIA KOCH MORENO



A una solución del producto de la etapa (a) (0,15 g) en diclorometano, enfriada en un baño de agua con hielo se añadió ácido trifluoroacético (0,23 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se vertió en una solución enfriada de amoniaco 0,88:agua (1:1) y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98:2 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del título, (0,082 g, 67%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,0 (4H, m), 2,7 (3H, s), 2,9 (3H, s), 3,2 (3H, s), 3,3 (1H, m), 4,0 (1H, m), 6,8-7,4 (6H, m).

Usando el procedimiento del Ejemplo 82, se prepararon las siguientes sulfonamidas usando el producto de sulfonamida del Ejemplo 81(b) y el agente alquilante apropiado:

PATRICIA KOCH MORENO
ADRID

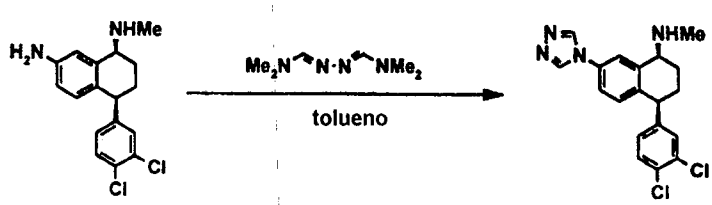


Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y espectro de masas
83[1]	$-CH_2CH_2OH$	(d_6-DMSO): δ = 1,92-2,29 (4H, m), 2,64 (3H, m), 3,08 (3H, s), 3,38 (2H, m), 3,66 (2H, m), 4,12 (1H, m), 4,43 (1H, m), 6,78-7,79 (6H, Ar), 9,38 (1H, a), 9,59 (1H, a). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
84[1]	$-CH_2CH_2OCH_3$	(d_6-DMSO): δ = 1,92-2,28 (4H, m), 2,66 (3H, m), 3,08 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,34 (2H, m), 3,80 (2H, m), 4,16 (1H, m), 4,44 (1H, a), 6,72-7,80 (6H, Ar), 9,47 (1H, a), 9,70 (1H, a). EM *m/z* 457 $(MH)^+$.

[1] Sal clorhidrato

Ejemplo 85

Cis-(1S)-N-metil-7-(N-(4)-1,2,4-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



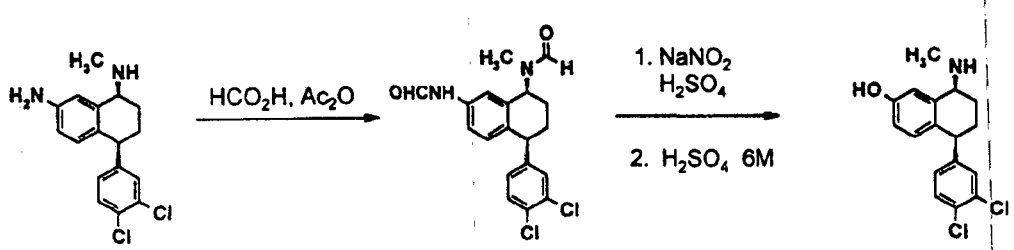
A una solución del producto del Ejemplo 80 (0,4 g, 0,00125 moles) en tolueno (10 ml) se añadió N'-[(E)-

PATRICIA KOCH MORENO
ING... AN
... 113
... ADRID

(dimetilamino)metilideno]-N,N-dimetilhidrazonoformamida (J. Chem. Soc. (C), 1967, 1664) (0,212 g) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,284 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:100:5 de acetato de etilo:pentano:dietilamina a 100:5:5 de acetato de etilo:metanol:dietilamina, produciendo el compuesto del título, (0,194 g, 42%). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,93 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,78 (1H, t), 4,06 (1H, t), 6,97 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 7,13 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 8,46 (2H, s).

Ejemplo 86

Cis-(1S)-N-metil-7-hidroxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-formil-7-(N-formilamino)-4-(3,4-

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...AN
C ... 113
TOR... ...ADRID

diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Se añadió ácido fórmico (2,45 ml) a una solución agitada de anhídrido acético (4,9 ml), enfriado en un baño de agua con hielo. Esto se calentó a 50°C durante 0,25 h, se enfrió a 5°C y se añadió a una solución del producto del Ejemplo 80 (1,37 g) en ácido fórmico (2,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió agua con hielo y la mezcla se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:0 a 95:5 de diclorometano:metanol, produciendo el compuesto del subtítulo, (1,1 g, 74%). EM *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,95 (3H, m), 2,30 (1H, m), 2,75 (2H, d), 2,80 (1H, d), 4,20 (1H, m), [4,70 (m), 5,70 (t), 1H], 6,80-8,70 (6H, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-formil-7-(hidroxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (a) (0,995 g) en acetona (28,5 ml) se añadió una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (5,7 ml) y agua (28,5 ml) en un baño de agua con hielo. Se añadió nitrito sódico (0,217 g), se agitó en el baño de agua con hielo durante 0,5 horas y

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C/ [illegible] nº nº. 113
Tel[illegible] MADRID

después se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 75°C durante 2 horas, se enfrió en un baño de agua con hielo y se basificó con una solución acuosa concentrada de hidróxido amónico. La reacción se extrajo con acetato de etilo (x 3), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:0 de diclorometano:metanol a 95:5 de diclorometano:metanol, produciendo el compuesto del subtítulo, (0,66 g, 66%). EM *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 2,00 (4H, m), 2,8 (3H, m), 4,15 (1H, m), [4,70(m), 5,70 (m), 1H], 6,60-8,3 (6H, Ar).

(c) <u>Cis-(1S)-N-metil-7-hidroxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

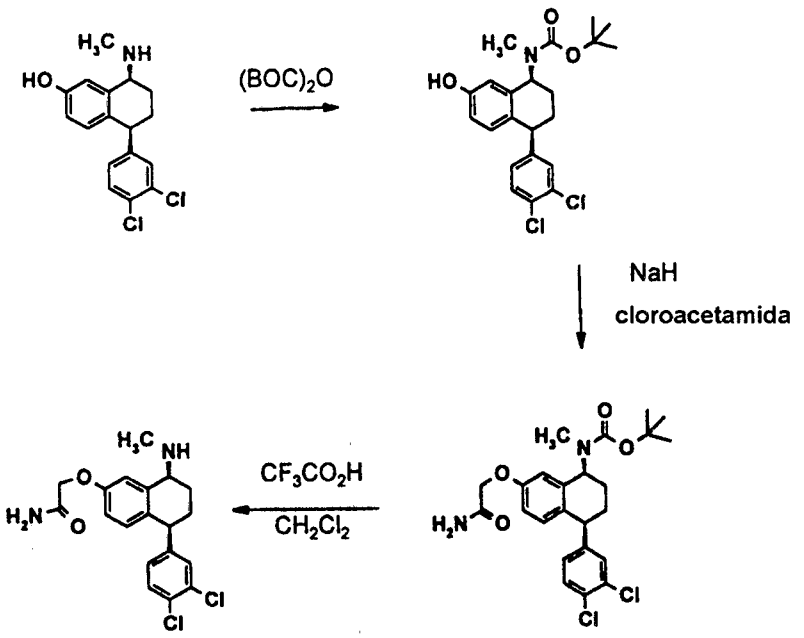
A una solución del producto de la etapa (b) (0,64 g) en dioxano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 6 M (15 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua. La solución se basificó usando una solución acuosa concentrada de hidróxido amónico, se extrajo con acetato de etilo (x3) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. [illegible] 113
Tel[illegible] - ADRID

disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo el compuesto del título. EM *m/z* 322 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,80 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,70 (1H, t), 3,95 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,65 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,95 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 7,30 (1H, d).

Ejemplo 87

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(carboxamidometiloxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(hidroxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto del Ejemplo 86 (0,4 g,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. [illegible] 113
Tele[illegible] - ADRID

0,00124 moles) en diclorometano (15 ml) y diisopropiletilamina (0,23 ml) se añadió dicarbonato de diterc-butilo (0,297 g, 0,00136 moles). Después de 22 horas, la reacción se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (x3) y agua (x3). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 a 5:1 de pentano:acetato de etilo, dando el compuesto del subtítulo (0,41 g). EM *m/z* 422 $(MH)^+$. ^1H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,7 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,6 (3H, d), 4,08 (1H, s), 5,38 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,70 (2H, dd), 6,82 (2H, m), 7,04 (1H, d), 7,30 (1H, d).

(b) <u>Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(carboxamidometiloxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

A una solución del producto de la etapa (a) (0,03 g) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió hidruro sódico (0,0025 g, dispersión al 80% en aceite) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloroacetamida (0,0072 g) y la reacción se calentó a 50-60°C durante 2 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4),

PATRICIA HOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] nº, 113
Teléf. [illegible] MADRID

329

se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo, que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 496 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN (datos parciales) ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,74 (2H, m), 2,0 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 4,14 (1H, m), 5,50 (1H, d), 6,78 (2H, m), 6,90 (1H, d), 7,07 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,35 (1H, d).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(carboxamidometiloxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (b) (0,034 g) en diclorometano (0,4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,054 ml). Después de 1,5 horas, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se basificó (pH 10) con solución de amoniaco y se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando la base libre (0,01 g). El producto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío, se trituró con éter dietílico y se secó, produciendo el compuesto del título (16 mg). EM *m/z* 379 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN

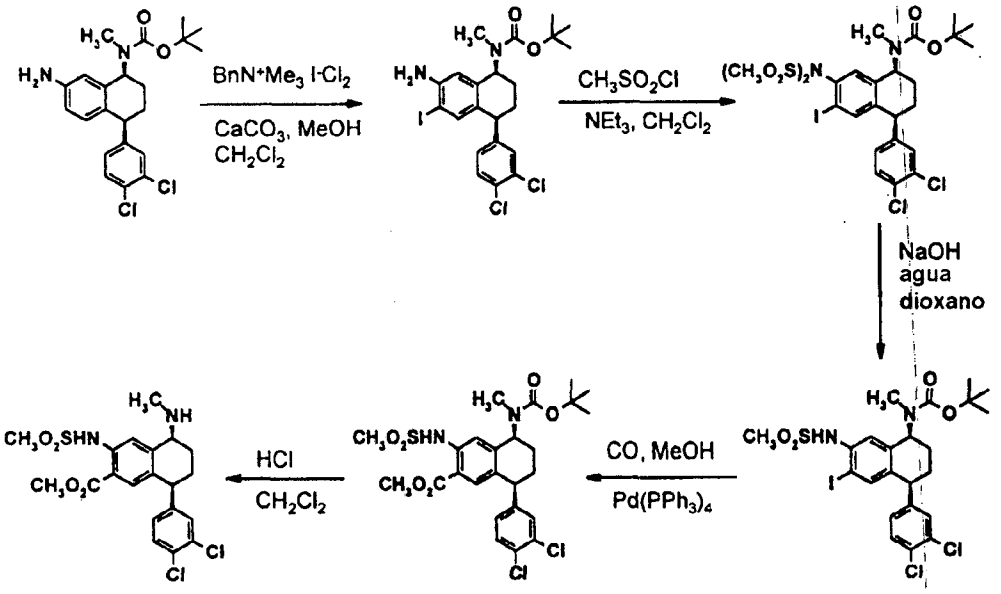
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible] nº, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

220

($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 1,9 (1H, m), 2,00 (2H, t), 2,52 (3H, s), 3,67 (1H, t), 3,95 (1H, t), 4,51 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,74 (3H, m), 6,95 (2H, dt), 7,20 (1H, s), 7,35 (1H, d).

Ejemplo 88

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboximetil)-7-(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) <u>Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-yodo-7-amino-4-(3,4-(diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

A una solución del producto del Ejemplo 81(a) (1,55 g, 0,00368 moles) en diclorometano (35 ml) y metanol (14 ml) se añadió carbonato cálcico (0,52 g, 0,00519 moles) y

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ...L MAN
c. Cartagena, 113
Telef. 519 ... MADRID

dicloroyodato de benciltrimetilamonio (1,4 g, 0,00402 moles) y la reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (50 ml) y se extrajo con diclorometano (x2). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla 95:5 a 9:1 de pentano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del subtítulo (0,867 g, 43%). EM *m/z* 564 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ 1,50 (9H, s), 1,65 (2H, m), 1,93 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,62 (1,8H, s), 2,64 (1,2H, s), 4,06 (3H, m), 5,16 (0,4H, a), 5,36 (0,6H, a), 6,57 (1H, s), 6,83 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,34 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(yodo)-7-((bis-metilsulfonil)amino)-4-(3,4-(diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del compuesto de la etapa (a) (0,627 g, 0,00115 moles) en diclorometano (10 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió trietilamina (0,4 ml, 0,00287 moles) y cloruro de metanosulfonilo (0,195 ml, 0,00252 moles) y la reacción se agitó durante 17 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano (25 ml) y agua (25 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Tels. 91 563 90 - MADRID

residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla 85:15 a 4:1 de pentano:acetato de etilo, dando el compuesto del subtítulo, (0,705 g, 87%). EM *m/z* 720 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,77 (2H, a), 1,99 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,64 (3H, s), 3,42 (2,1H, s), 3,49 (0,9H, a), 3,58 (0,9H, a), 3,63 (2,1H, s), 4,15 (1H, m), 5,23 (0,3H, a), 5,39 (0,7H, a), 6,73 (1H, a), 7,16 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,55 (1H, s).

(c) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(yodo)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del compuesto de la etapa (b) (0,705 g, 0,001 moles) en dioxano (9 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El dioxano se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se acidificó (pH 4) mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título (0,62 g, 99%). EM *m/z* 642 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,12 (1H, m), 5,25 (0,35H, a), 5,36 (0,65H, a), 6,60 (1H, s), 6,80 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,40

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y ...MAN
c ...g no, 113
Tele... ...ADRID

(3H, m).

(d) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(metoxicarbonil)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (c) (0,283 g, 0,00045 moles) en metanol (10 ml) se añadió trietilamina (0,095 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,026 g) y la reacción se calentó a 80°C en una atmósfera de monóxido de carbono a 690 kPa durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó sobre sílice usando una mezcla 3:1 de pentano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del subtítulo (0,235 g, 93%). EM *m/z* 574 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,01 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,19 (1H, m), 5,27 (0,25H, a), 5,39 (0,75H, a), 6,79 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,63 (1H, s), 10,3 (1H, s).

(e) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(metoxicarbonil)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

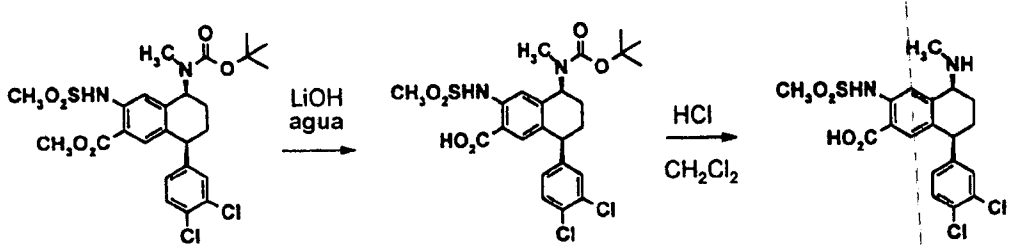
Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución del producto de la etapa (d) (0,037 g) en diclorometano (5 ml), enfriada con un baño de agua con hielo, durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 40

PATENTES K. G. MORENO
ING
ADRID

minutos y el disolvente se eliminó a presión reducida produciendo el compuesto del título (0,032 g). EM *m/z* 455 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,17 (3H, m), 2,88 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,19 (1H, dd), 4,56 (1H, t), 7,24 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,80 (1H, s).

Ejemplo 89

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



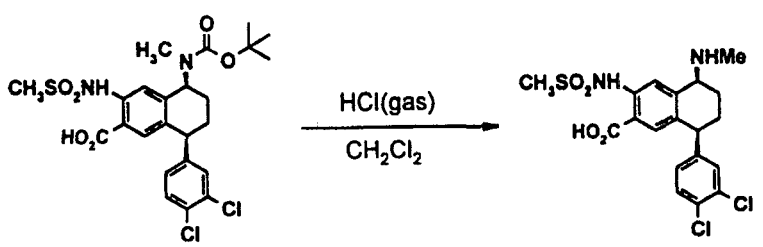
(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(carboxi)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto del Ejemplo 88(d) (0,185 g, 0,00033 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió agua (5 ml) e hidróxido de litio monohidrato (0,03 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se calentó a 50°C durante 7 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida, el residuo

PATE... H MORENO
ING... AN
c... ADRID
Tele...

se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml) y se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico al 30%. La capa acuosa se lavó con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo (0,177 g, 98%). EM *m/z* 560 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,55 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,01 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,67 (0,6H, a), 2,72 (2,4H, s), 3,07 (3H, s), 4,18 (1H, m), 5,34 (1H, a), 6,81 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,53 (1H, a), 7,70 (1H, a), 10,15 (0,2H, a), 10,18 (0,8H, s).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-7-(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



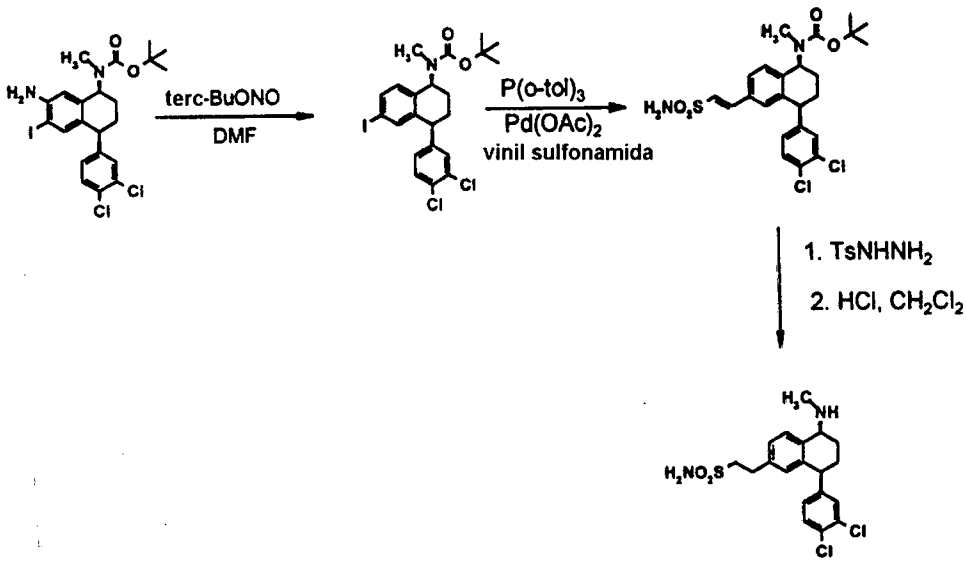
Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución del compuesto de la etapa (a) (0,021 g) en diclorometano (5 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, durante 20 minutos. La reacción se agitó durante 17 horas y el disolvente se retiró a presión reducida produciendo el compuesto del título (0,017 g, 92%). EM *m/z*

PATENTES MORENO
ANO
MADRID

443 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,26 (3H, m), 2,89 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,18 (1H, m), 4,55 (1H, a), 7,22 (1H, d), 7,50 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,79 (1H, s).

Ejemplo 90

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(2-(sulfonamido)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-yodo-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A N,N-dimetilformamida (1 ml) a 60°C se añadió nitrito de terc-butilo (0,07 ml), seguido de una solución del producto del Ejemplo 88(a) (0,24 g, 0,00044 moles) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de 10 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se

PATENTES K GN MORENO
AN
1-G
c ... g no, 113
Telef. ... ORID

filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de 95:5 a 9:1 de pentano:acetato de etilo, produciendo el compuesto del subtítulo (0,134 g, 57%). EM *m/z* 549 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,51 (9H, s), 1,74 (2H, a), 1,96 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,62 (3H, s), 4,13 (1H, m), 5,21 (0,35H, a), 5,40 (0,65H, a), 6,79 (1H, a), 6,95 (1H, a), 7,10 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,58 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(2-sulfonamido)vinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento general descrito en el Ejemplo 62(a), usando el producto de la etapa (a) y vinilsulfonamida. EM *m/z* 528 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75 (2H, a), 2,01 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,63 (3H, s), 4,19 (1H, m), 4,72 (2H, s), 5,28 (0,4H, a), 5,45 (0,6H, a), 6,83 (2H, m), 7,11 (3H, m), 7,35 (3H, m).

(c) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(2-(sulfonamido)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento general descrito en el Ejemplo 62(b), usando el compuesto de la etapa (b). EM *m/z* 530 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,51 (9H, s), 1,73 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,25

PATENTIA K CH MORENO
ING AN
c ADRID
Telé

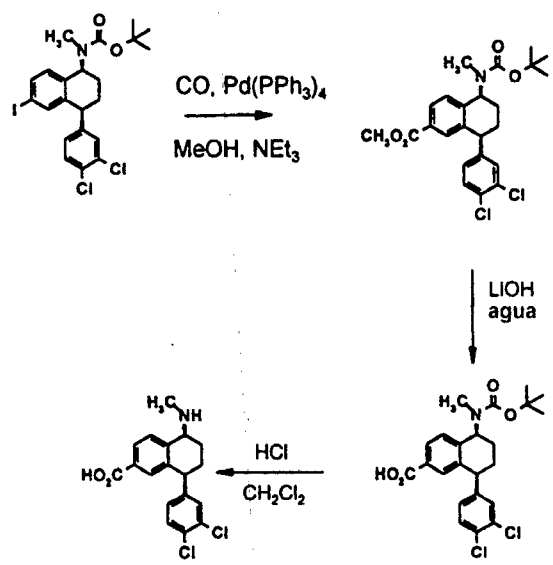
(1H, m), 2,62 (3H, s), 3,07 (2H, m), 3,34 (2H, m), 4,16 (1H, a), 4,54 (2H, a), 5,27 (0,3H, a), 5,42 (0,7H, a), 6,80 (2H, a), 7,11 (3H, m), 7,36 (1H, m).

(d) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(2-(sulfonamido)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(b), partiendo del compuesto de la etapa (c). EM *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,23 (3H, m), 2,83 (3H, s), 3,01 (2H, m), 3,22 (2H, m), 4,17 (1H, dd), 4,46 (1H, a), 6,83 (1H, s), 7,18 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,53 (2H, m).

Ejemplo 91

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



PAT. [illegible] MORENO
ING. [illegible] Y [illegible] MAN
C. Cart[illegible]
[illegible] MADRID
Tel[illegible]

(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(metoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento del Ejemplo 6(a), partiendo del producto del Ejemplo 90(a). EM *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,74 (2H, a), 2,01 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,24 (1H, m), 5,29 (0,4H, a), 5,46 (0,6H, a), 6,78 (1H, a), 7,05 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,92 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(a), partiendo del compuesto de la etapa (a). EM *m/z* 467 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,76 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,64 (3H, s), 4,24 (1H, m), 5,31 (0,4H, a), 5,50 (0,6H, a), 6,79 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,97 (1H, d).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

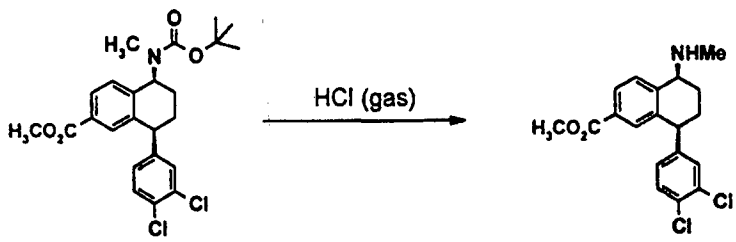
El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(b), partiendo del producto del Ejemplo 91(b). EM *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,25 (3H, m), 2,86 (3H, s), 4,24 (1H, dd), 4,56

PATENTES KOCH MORENO
JUNGLEY Y LEHMAN
c/ Cortes na. 113
Teléf. [illegible] - MADRID

(1H, t), 7,20 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,99 (1H, d).

Ejemplo 92

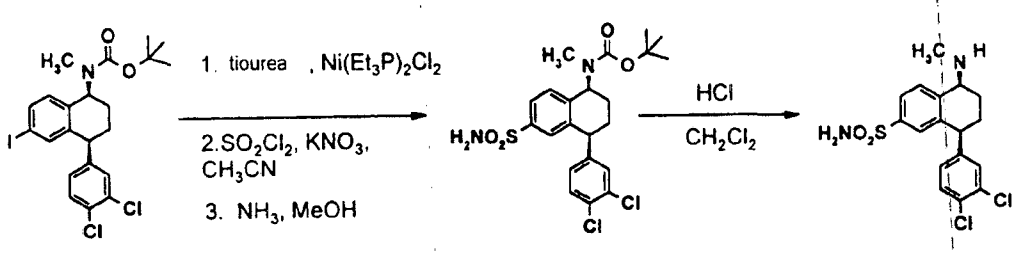
Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(metoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(b), partiendo del producto del Ejemplo 91(a). EM *m/z* 364 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 2,01 (1H, m), 2,24 (3H, m), 2,86 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,23 (1H, dd), 4,57 (1H, a), 7,20 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,98 (1H, d).

Ejemplo 93

Cis-(1S)-N-metil-6-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) <u>Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-</u>

PATENTES KOCH MORENO
JAG ... Y L ... AN
c ... na, 113
Tel... ... RID

(sulfonamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto del Ejemplo 90(a) (0,522 g, 0,001 moles) y tiourea (0,114 g, 0,0015 moles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió dicloruro de bis(trietilfosfina)níquel (0,0366 g) y cianoborohidruro sódico (solución 1 M en tetrahidrofurano) (0,15 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 4 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso (1 N, 5 ml), la reacción se agitó durante 1 hora y se basificó usando solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando un tiol bruto (0,49 g), que se usó sin purificación adicional. Una solución del tiol bruto (0,1 g) en acetonitrilo (2 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadieron cloruro de sulfurilo (0,08 g) y nitrato potásico en polvo (0,06 g). Después de 1 hora, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en solución saturada de metanol amoniacal y se dejó en reposo durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L...AN
C... g na. 113
...RID

reducida y el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla 97,5:2,5 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del subtítulo, (0,031 g). EM *m/z* 501 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,80 (2H, m), 2,06 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,65 (3H, s), 4,25 (1H, a), 4,80 (2H, a), 5,30 (0,45H, a), 5,47 (0,55H, a), 6,79 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,80 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-6-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (a) (9,031 g) en diclorometano (5 ml) enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió gas cloruro de hidrógeno hasta que la solución se saturó. Después de agitar durante 1 hora, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x2) y se trituró con éter dietílico. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título (0,15 g). EM *m/z* 385 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,07 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,75 (1H, t), 4,04 (1H, t), 4,70 (2H, a), 6,94 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,74 (1H, dd).

Ejemplo 94

Actividad Biológica

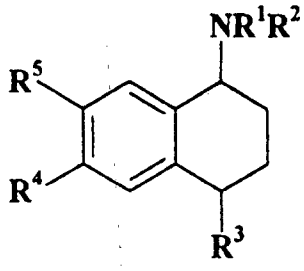
PATRICIA M. CH MORENO
ING
C
Telé. [illegible] MADRID

Se ensayaron varios compuestos con respecto a su capacidad de inhibir la captación de serotonina por transportadores de serotonina humanos como se describe en el Ensayo A. Los compuestos que tenían un valor de CI_{50} menor o igual a 100 nM incluían los compuestos del título de los Ejemplos 1-4, 6-31, 33-35, 37, 39-53, 55, 56, 58-68, 70-72, 74, 76-87, 89-91 y 93.

PATENTIA KOCH MORENO
ING
AN
ADRID

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4 y R^5 representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A$, representando n 0, 1 ó 2, con la condición de que al menos uno de R^4 y R^5 sea distinto de H;

A representa:

$CONR^6R^7$ o $SO_2NR^6R^7$, en los que R^6 y R^7 representan independientemente H, cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6}, estando el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre OH, CO_2H, cicloalquilo C_{3-6}, NH_2, $CONH_2$, alcoxi C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6} y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y

PATENTES HOFFMANN MORENO
ING. PATENTES Y MARCAS
c. Cartagena, 11
Tel. [illegible] - MADRID

O);

además, R^6 y R^7, junto con el átomo de N al que están unidos, pueden representar un anillo de pirrolidina o piperidina (anillos que están opcionalmente sustituidos con OH o $CONH_2$) o un anillo de morfolina (que está opcionalmente sustituido con $CONH_2$);

CO_2R^8, en el que R^8 representa H o alquilo C_{1-6};

NR^9R^{10}, en el que R^9 y R^{10} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-6})SO_2-, (alquilo C_{1-6})CO-, H_2NSO_2- o H_2NCO-;

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O; opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6}, NH_2, OH, =O y $CONHCH_3$;

$S(O)_x$(alquilo C_{1-6}), en el que x representa 0, 1 ó 2;

OH;

CN;

NO_2; o

alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre SO_2NH_2 y $CONH_2$;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

PATRICIA K CH MORENO
RD

346

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que NR^1R^2 representa N(H)metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^3 representa 3,4-diclorofenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 representa H.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^5 representa $-(CH_2)_n-A$.

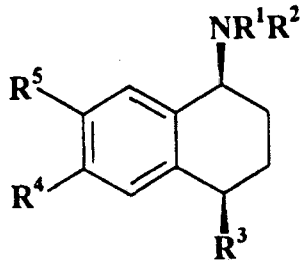
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A representa $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$ o NO_2.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de R^6 y R^7 representa H y el otro representa H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH.

PATENTIA K.H. MORENO
ING
RID

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n representa 0.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estereoquímica mostrada en la fórmula Ia,



Ia

en la que R^{1-5} son como se definen en la reivindicación 1.

10. Un compuesto según se define en la reivindicación 1, para su uso como producto farmacéutico.

11. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto según se define en la reivindicación 1 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. El uso de un compuesto según se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función transportadora de monoamina.

PATRICIA M[illegible]H MORENO
ING[illegible]AN
[illegible]R'D

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno es depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias o disfunción sexual, incluyendo la eyaculación precoz.

14. El uso de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la eyaculación precoz.

15. Un procedimiento de tratamiento o prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la reivindicación 1 a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

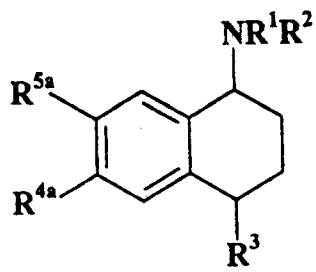
16. Un procedimiento de tratamiento o prevención de la eyaculación precoz, que comprende la administración de una cantidad eficaz de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

PATENTIA M CH MORENO
ING
Telé. RID

17. Un procedimiento para aumentar la latencia de la eyaculación, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la reivindicación 1, o de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un hombre que desea aumentar la latencia de la eyaculación.

18. Un procedimiento para la producción de un compuesto según se define en la reivindicación 1, que incluye:

(a) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CONR^6R^7$ y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

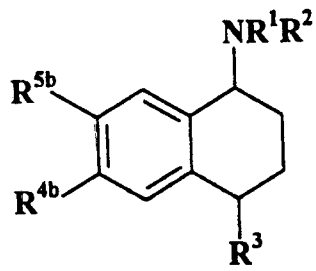
en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1, y uno de R^{4a} y R^{5a} representa yodo y el otro representa H, con CO y una amina de fórmula III,

$$HNR^6R^7 \qquad \text{III}$$

en la que R^6 y R^7 son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(b) cuando uno de R^4 y R^5 representa $SO_2NR^6R^7$ y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula IV,

PATRICIA MORENO
ING
Telef.

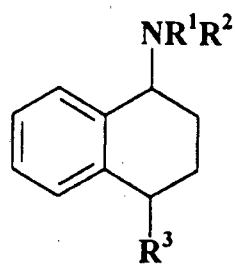


IV

en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1, y uno de R^{4b} y R^{5b} representa SO_2Cl y el otro representa H, con una amina de fórmula III, como se ha definido anteriormente;

(c) cuando uno de R^4 y R^5 representa CO_2(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con CO y un alcanol C_{1-6} en presencia de un catalizador de Pd(0);

(d) cuando uno de R^4 y R^5 representa NO_2 y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula V,



V

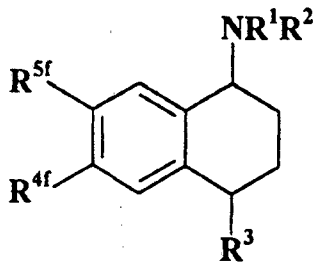
en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1; con un nitrato de metal alcalino y un ácido sulfónico;

(e) cuando uno de R^4 y R^5 representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de N, y el otro representa H, la reacción de un compuesto de

PATENTIA M. CH MORENO
AN
ADRID

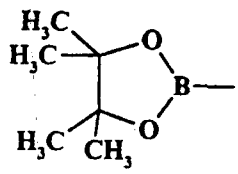
fórmula II como se ha definido anteriormente; con un compuesto heterocíclico que contiene un grupo NH en el anillo, en presencia de un catalizador de cobre;

(f) cuando uno de R^4 y R^5 representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de C, y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula VI,



VI

en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1, y uno de R^{4f} y R^{5f} representa un grupo de fórmula



y el otro representa H, con un compuesto heterocíclico que contiene un grupo C-Br o C-I en el anillo, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(g) cuando uno de R^4 y R^5 representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de C, y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un

PATRICIA KOCH MORENO
ING ... Y ... AN
... MADRID
Tel...

compuesto heterocíclico que está opcionalmente sustituido con yodo sobre el átomo de C mediante el cual el anillo heterocíclico se unirá al resto de la molécula, en presencia de butil litio y un catalizador de Pd(0);

(h) cuando uno de R^4 y R^5 representa $S(O)_x$(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula VII,

NaS(alquilo C_{1-6}) **VII**

en presencia de un catalizador de cobre o paladio, seguido de oxidación, si se desea, para dar compuestos en los que x es 1 ó 2;

(i) cuando uno de R^4 y R^5 representa CN y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(j) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ o $CH_2CH_2SO_2$(alquilo C_{1-6}) y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula IX,

CH_2=CHA^k **IX**

en la que A^k representa $SO_2NR^6R^7$ o SO_2(alquilo C_{1-6}) según sea apropiado, en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante;

(k) cuando uno de R^4 y R^5 representa $CH_2CH_2CO_2$(alquilo C_{1-6})

PATRICIA KOCH MORENO
ING. Y ABOGADO
C/ [illegible] 113
Teléf. [illegible] - MADRID

y el otro representa H, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula X,

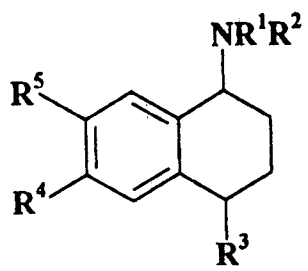
$CH_2=CHCO_2$(alquilo C_{1-6}) X

en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante;

y cuando se desee o sea necesario, la conversión del compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable o viceversa.

19. Los compuestos de fórmulas II, IV, VI y VIII como se definen en la reivindicación 18.

20. Un compuesto de fórmula B,



B

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4 y R^5 representan independientemente H o A', siendo A' un

PATRICIA KOCH MORENO
ING... Y L...AN
c... ...g ns, 11...
Telé... 5...8... ...ADRID

grupo polar, con la condición de que al menos uno de R^4 y R^5 sea distinto de H;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

21. El uso de un inhibidor de la recaptación de la serotonina que comprende un grupo amino básico y un grupo polar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la eyaculación precoz.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el inhibidor de la recaptación de la serotonina es más de 10 veces más potente en la inhibición de los transportadores de la serotonina que en la inhibición tanto de los transportadores de la dopamina como de los transportadores de la noradrenalina.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el inhibidor de la recaptación de la serotonina es más de 100 veces más potente en la inhibición de los transportadores de la serotonina que en la inhibición tanto de los transportadores de la dopamina como de los transportadores de la noradrenalina.

PATENTIA KOCH MORENO
MADRID

24. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en el que el grupo polar es un grupo polar aromático.

25. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en el que el inhibidor de la recaptación de la serotonina es un derivado o análogo de sertralina, paroxetina, fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, femoxetina, tomoxetina o venlafaxina.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

350

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 15.2.2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

COMPUESTOS DE 1,2,3,4-TETRAHIDRO-1-NAFTALENAMINA ÚTILES EN TERAPIA

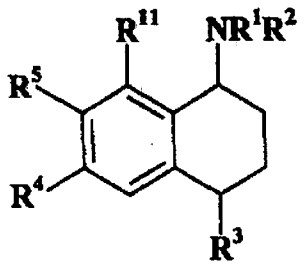
Esta invención se refiere a compuestos de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina útiles en el tratamiento o prevención de una diversidad de trastornos, incluyendo aquellos en los que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, tales como depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias y disfunción sexual, incluyendo eyaculación precoz, y a formulaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

La Patente europea N° 30081 describe un grupo de compuestos de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina indicados como antidepresivos, que incluyen el clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (véase el Ejemplo 2 de este documento). Este compuesto se conoce como sertralina y está disponible como LUSTRAL™ y ZOLOFT™. La Patente europea N° 30081 también describe el clorhidrato de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (véase el Ejemplo 21 de este documento).

La Patente europea N° 415613 describe el uso de sertralina en el tratamiento de la eyaculación precoz. También proporciona una vaga indicación de que algunos de

los otros compuestos descritos en la patente de la sertralina pueden ser eficaces en el tratamiento de la eyaculación precoz.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I,



I

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4, R^5 y R^{11} representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A$, representando n 0, 1 ó 2, con la condición de que al menos uno de R^4, R^5 y R^{11} sea distinto de H;

A representa:

$CONR^6R^7$ o $SO_2NR^6R^7$, en los que R^6 y R^7 representan independientemente H, cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6}, estando el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre OH, CO_2H, cicloalquilo C_{3-6}, NH_2, $CONH_2$, alcoxi C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6} y un anillo

heterocíclico de 5 ó 6 miembros (que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O);

además, R^6 y R^7, junto con el átomo de N al que están unidos, pueden representar un anillo de pirrolidina o piperidina (anillos que están opcionalmente sustituidos con OH o $CONH_2$) o un anillo de morfolina (que está opcionalmente sustituido con $CONH_2$);

CO_2R^8, en el que R^8 representa H o alquilo C_{1-6};

NR^9R^{10}, en el que R^9 y R^{10} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-6})SO_2-, (alquilo C_{1-6})CO-, H_2NSO_2- o H_2NCO-;

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6}, NH_2, OH, =O y $CONHCH_3$;

$S(O)_x$(alquilo C_{1-6}), en el que x representa 0, 1 ó 2;

OH;

CN;

NO_2; o

alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre SO_2NH_2 y $CONH_2$;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo,

R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que contienen un centro básico son, por ejemplo, sales de adición de ácidos no tóxicas formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, con ácidos carboxílicos, con amoniaco o con ácidos organosulfónicos. Los ejemplos incluyen las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, camsilato, amonio, metanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato. Los compuestos de fórmula I que contienen un centro ácido también pueden formar sales de metales farmacéuticamente aceptables, en particular, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, no tóxicas, con bases. Los ejemplos incluyen las sales de calcio, sodio y potasio. Para una revisión de las sales farmacéuticas aceptables véase J. Pharm, Sci., 1977, 66, 1.

"Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos alquilo que pueden representar o comprender R^{1-5} y R^{11} pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Los anillos heterocíclicos que puede representar o comprender A pueden estar saturados o insaturados. Un

anillo heterocíclico específico que puede comprender R^6 o R^7 es furanilo. Los anillos heterocíclicos específicos que puede representar A incluyen oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo.

Como R^4 y R^5 se definen independientemente, cuando ambos representan $-(CH_2)_n$-A, la naturaleza de estos dos grupos no es necesariamente la misma. Esto mismo se aplica a otros sustituyentes que se definen independientemente.

Los compuestos de fórmula I pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, existir en varias formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención. Los compuestos racémicos pueden separarse usando HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) preparativa y una columna con una fase quiral estacionaria, o pueden resolverse para producir enantiómeros individuales utilizando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y usarse para preparar compuestos quirales de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en una o más formas tautoméricas. En el alcance de la presente invención se incluyen todos los tautómeros y mezclas de los mismos. Por ejemplo, una reivindicación de 2-hidroxipiridinilo también incluiría su forma tautomérica,

α-piridonilo.

La invención también incluye compuestos marcados con radioisótopos de fórmula I.

Los grupos preferidos de compuestos incluyen aquellos en los que:

(a) NR^1R^2 representa NH(alquilo C_{1-6}), más preferiblemente N(H)metilo;

(b) R^3 representa fenilo disustituido con halo, más preferiblemente 3,4-diclorofenilo;

(c) R^4 representa H;

(d) R^5 representa $-(CH_2)_n-A$;

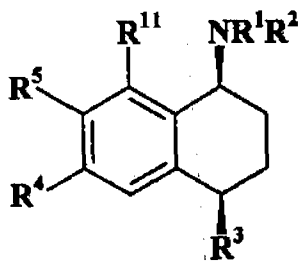
(e) R^{11} representa H;

(f) A representa $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$ o NO_2;

(g) uno de R^6 y R^7 representa H y el otro representa H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH;

(h) n representa 0; y

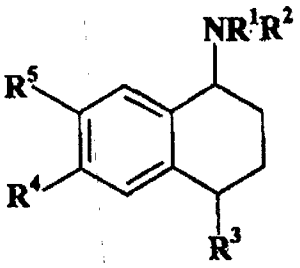
(i) la estereoquímica es como se muestra en la fórmula Ia,



Ia

en la que R^{1-5} y R^{11} son como se han definido anteriormente.

Otro grupo de compuestos que puede mencionarse es el de los compuestos de fórmula I',



I'

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4 y R^5 representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A$, en el que n representa 0, 1 ó 2, con la condición de que al menos uno de R^4 y R^5 sea distinto de H;

A representa:

$CONR^6R^7$ o $SO_2NR^6R^7$, en los que R^6 y R^7 representan independientemente H, cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6}, estando el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OH, CO_2H, cicloalquilo C_{3-6}, NH_2, $CONH_2$, alcoxi C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6} y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O);

además, R^6 y R^7, junto con el átomo de N al que están unidos, pueden representar un anillo de

pirrolidina o piperidina (anillos que están opcionalmente sustituidos con OH o $CONH_2$) o un anillo de morfolina (que está opcionalmente sustituido con $CONH_2$);

CO_2R^8, en el que R^8 representa H o alquilo C_{1-6};

NR^9R^{10}, en el que R^9 y R^{10} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-6})SO_2-, (alquilo C_{1-6})CO-, H_2NSO_2- o H_2NCO-;

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6}, NH_2, OH, =O y $CONHCH_3$;

$S(O)_x$(alquilo C_{1-6}), en el que x representa 0, 1 ó 2;

OH;

CN;

NO_2; o

alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre SO_2NH_2 y $CONH_2$;

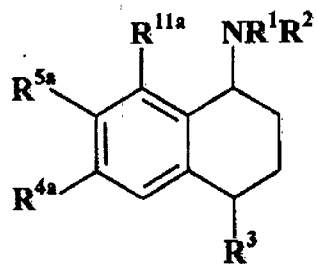
con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, como se ha

definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye:

(a) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa $CONR^6R^7$, la reacción de un compuesto de fórmula II,



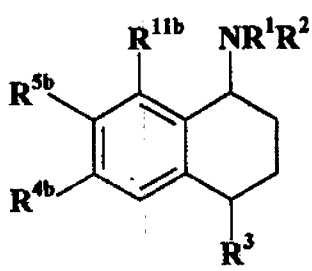
II

en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente, el grupo R^{4a}, R^{5a} o R^{11a} correspondiente representa yodo y los demás grupos representan H o $-(CH_2)_n-A$, siendo n y A como se han definido anteriormente; con CO y una amina de fórmula III,

$$HNR^6R^7 \qquad \text{III}$$

en la que R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(b) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa $SO_2NR^6R^7$, la reacción de un compuesto de fórmula IV,



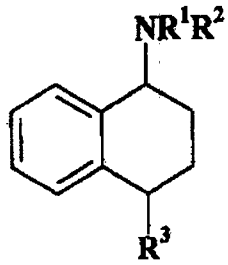
IV

en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente, el

grupo R^{4b}, R^{5b} o R^{11b} correspondiente representa SO_2Cl y los demás grupos representan H o $-(CH_2)_n-A$, siendo n y A como se han definido anteriormente; con una amina de fórmula III, como se ha definido anteriormente;

(c) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa CO_2(alquilo C_{1-6}), la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con CO y un alcanol C_{1-6} en presencia de un catalizador de Pd(0);

(d) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa NO_2, la reacción de un compuesto de fórmula V,



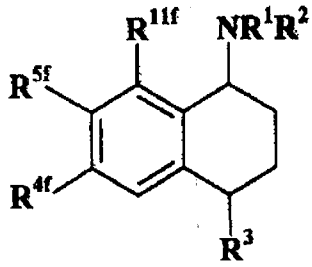
V

en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente; con un nitrato de metal alcalino y un ácido sulfónico;

(e) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de N, la reacción de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente; con un compuesto heterocíclico que contiene un grupo NH en el anillo, en presencia de un catalizador de cobre;

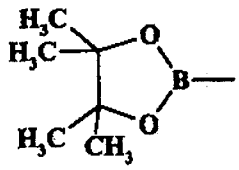
(f) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de C, la

reacción de un compuesto de fórmula VI,



VI

en la que R^{1-3} son como se han definido anteriormente, el grupo R^{4f}, R^{5f} o R^{11f} correspondiente representa un grupo de fórmula F,



F

y los demás grupos representan H o $-(CH_2)_n$-A, siendo n y A como se han definido anteriormente; con un compuesto heterocíclico que contiene un grupo C-Br o C-I en el anillo, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(g) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de C, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto heterocíclico que está opcionalmente sustituido con yodo en el átomo de C mediante el cual el anillo heterocíclico se unirá al resto de la molécula, en presencia de butil litio y un catalizador de Pd(0);

(h) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa $S(O)_x$(alquilo C_{1-6}), la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula VII,

NaS(alquilo C_{1-6}) **VII**

en presencia de un catalizador de cobre o paladio, seguido de oxidación, si se desea, para dar compuestos en los que x es 1 ó 2;

(i) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa CN, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(j) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa $CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ o $CH_2CH_2SO_2$(alquilo C_{1-6}), la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula IX,

$CH_2=CHA^k$ **IX**

en la que A^k representa $SO_2NR^6R^7$ o SO_2(alquilo C_{1-6}) según sea apropiado, siendo R^6 y R^7 como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante;

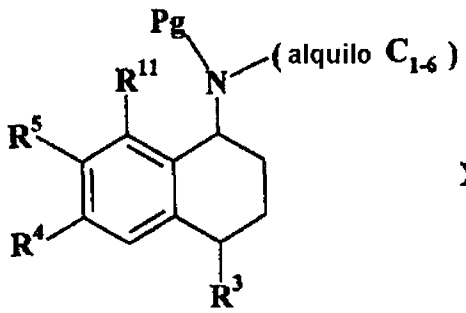
(k) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa $CH_2CH_2CO_2$(alquilo C_{1-6}), la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula X,

$CH_2=CHCO_2$(alquilo C_{1-6}) **X**

en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de

reducción del alqueno resultante; o

(l) cuando uno de R^1 y R^2 representa alquilo C_{1-6} y el otro representa H, la eliminación del grupo protector de un compuesto de fórmula XI,



XI

en la que R^{3-5} y R^{11} son como se han definido anteriormente y Pg es un grupo protector;

y cuando se desee o sea necesario, la conversión del compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable o viceversa.

En el procedimiento (a), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dimetilformamida), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

En el procedimiento (b), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, diclorometano o acetonitrilo), a temperatura ambiente o a una temperatura aproximada.

En el procedimiento (c), la reacción se realiza

preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dimetilformamida), a una temperatura elevada. El disolvente puede ser el alcanol C_{1-6} reactivo (por ejemplo, metanol). Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

En el procedimiento (d), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, ácido trifluoroacético), a una temperatura inferior a la temperatura ambiente. El nitrato de metal alcalino puede ser nitrato potásico y el ácido sulfónico puede ser ácido tríflico.

En el procedimiento (e), la reacción se realiza preferiblemente sin disolvente, a una temperatura elevada (por ejemplo, 160°C) en presencia de una base tal como carbonato potásico.

En el procedimiento (f), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dioxano/agua), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Preferiblemente, también está presente carbonato de cesio.

En el procedimiento (g), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano), a una temperatura elevada. Los

catalizadores de Pd(0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Preferiblemente, también está presente cloruro de cinc.

En el procedimiento (h), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, etilenglicol), a una temperatura elevada y en presencia de una base tal como carbonato potásico. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio y acetato de paladio. Los agentes oxidantes adecuados incluyen peróxido de hidrógeno y ácido trifluoroacético.

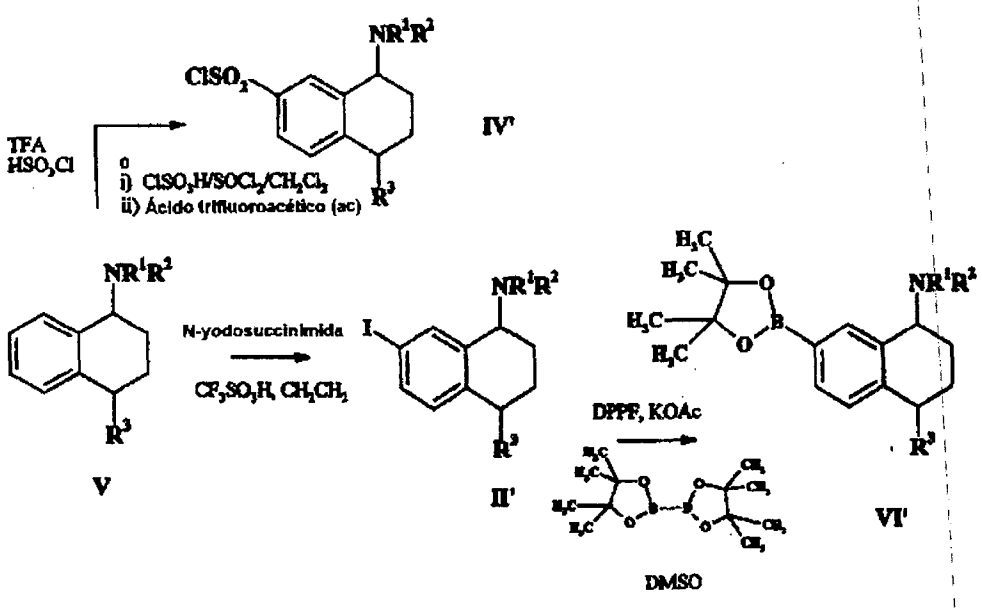
En el procedimiento (i), los catalizadores de paladio adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, dimetilformamida), a una temperatura elevada.

En los procedimientos (j) y (k), la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción (por ejemplo, acetonitrilo), a una temperatura elevada. Los catalizadores de Pd(II) adecuados incluyen acetato de paladio. Preferiblemente, también están presentes tri(o-tolil)fosfina y trietilamina. El alqueno resultante puede reducirse usando tosilhidrazina en tolueno a una temperatura elevada.

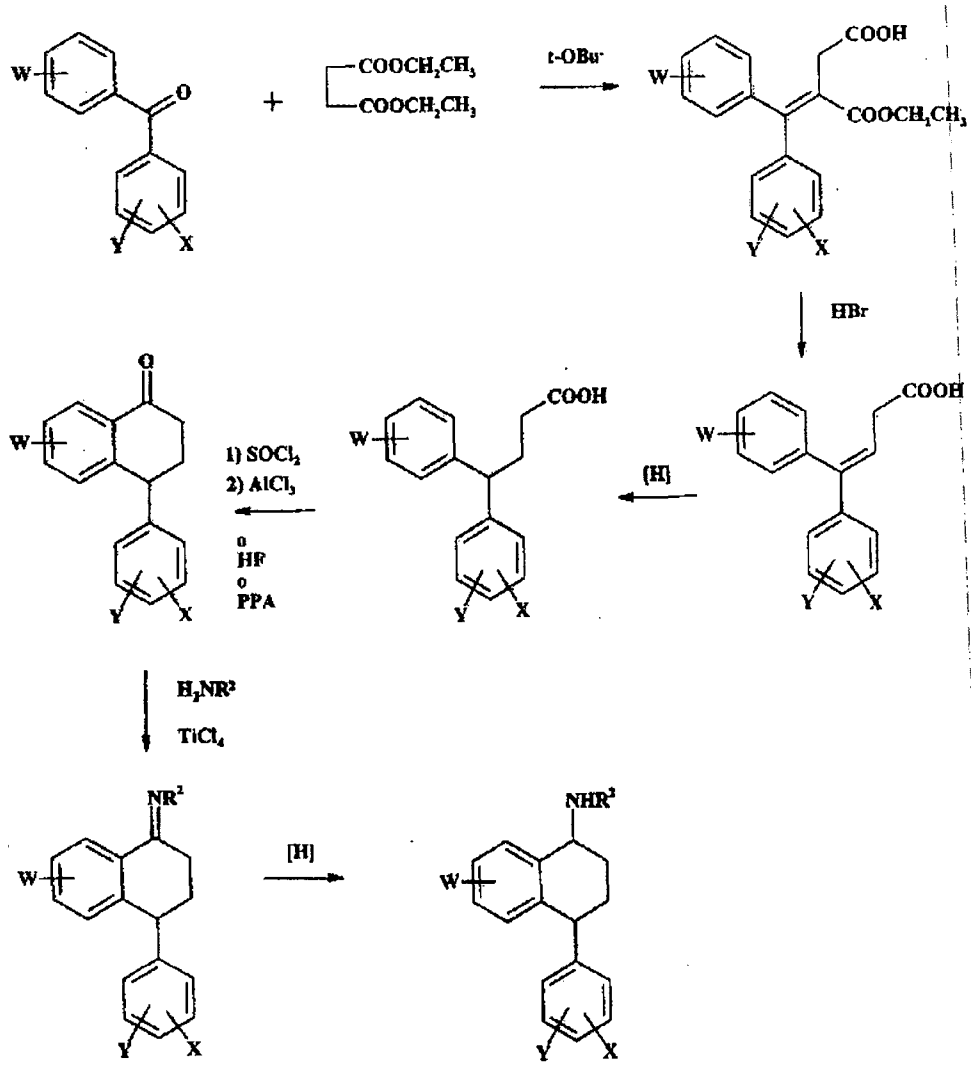
En el procedimiento (l), los grupos protectores

adecuados incluyen terc-butiloxicarbonilo. En este caso, el grupo protector se retira preferiblemente por la acción de HCl, por ejemplo burbujeando gas HCl a través de una solución del compuesto de fórmula XI o añadiendo una solución saturada de HCl en un disolvente tal como diclorometano a un compuesto de fórmula XI. Preferiblemente, la reacción se realiza por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, a 0°C.

La invención también proporciona compuestos de fórmulas II, IV, VI y XI como se han definido anteriormente. Cuando R^4 representa H, los compuestos de fórmulas II, IV y VI pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula V como se muestra en el siguiente esquema (en el que R^{1-3} son como se han definido anteriormente) y como se ilustra en los Ejemplos adjuntos:



Los compuestos de fórmula V se describen en la Patente europea N° 30081. El siguiente procedimiento general se indica en la página 5 de la Patente europea N° 30081 y se usa para producir sertralina (el compuesto en el que W representa H y cada uno de X e Y representa Cl):



Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en otros compuestos de fórmula I usando técnicas conocidas, como se ilustra por los ejemplos. Por ejemplo, cuando A representa:

(1) NH_2, puede convertirse en OH mediante la reacción con ácido fórmico y anhídrido acético y después, la formamida resultante puede hacerse reaccionar con nitrito sódico y

ácido sulfúrico concentrado;

(2) NH_2, puede convertirse en NH(alquilo C_{1-6}) mediante aminación reductora con un aldehído C_{1-6} y triacetoxiborohidruro sódico;

(3) CO_2(alquilo C_{1-6}), puede reducirse a CH_2OH, que puede convertirse, a su vez, en CH_2Cl, pudiendo experimentar ambos grupos una diversidad de reacciones;

(4) CO_2(alquilo C_{1-6}), puede convertirse en $CONR^6R^7$ por reacción con HNR^6R^7;

(5) NO_2, puede convertirse en NH_2 mediante reacción con polvo de hierro y cloruro cálcico;

(6) OH, puede convertirse en alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, mediante reacción con Cl-(alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido);

(7) CN, puede convertirse en CH_2NH_2 mediante reducción usando hidruro de litio y aluminio;

(8) CN, puede convertirse en $CONH_2$ mediante reacción con ácido sulfúrico concentrado; y

(9) $CONH_2$, puede convertirse en CH_2NH_2 mediante reacción con B_2H_6 en tetrahidrofurano (véase Kruijtzer *et al.*, Tetrahedron Lett, vol 38(30), 1997, págs. 5335-5338), que después puede hacerse reaccionar con $MeSO_2Cl$ en piridina (véase Ito *et al*, Chem Pharm Bull, vol 25(7), 1977, págs. 1732-1739) para dar un grupo de fórmula CH_2NHSO_2Me.

Cuando R^4, R^5 o R^{11} representa CH_2OH, puede convertirse

en CH_2Cl mediante reacción con cloruro de hidrógeno y cloruro de tionilo, grupo que puede experimentar desplazamiento del átomo de cloro, por ejemplo, por un compuesto heterocíclico que contiene un grupo NH, dando compuestos de fórmula I en la que n es 1. El grupo CH_2Cl también puede reaccionar con tiourea e hidróxido sódico (véase Yamada *et al.*, J. Med. Chem., vol 39(2), 1996, págs. 594-604) dando un grupo de fórmula CH_2SH, que después puede hacerse reaccionar con KNO_3 y SO_2Cl_2 en CH_3CN (véase Park *et al.*, Chem Lett, vol 8, 1992, págs. 1483-1486) dando un grupo de fórmula $CH_2SO_2NH_2$.

En los procedimientos (a)-(k) anteriores, la reacción preferiblemente se realiza para producir un compuesto de fórmula I en la que uno de R^4 y R^5 es $-(CH_2)_n$-A y el otro es H y R^{11} es H.

Como se ilustra en el Ejemplo 88 más adelante, puede introducirse un átomo de yodo en la posición 6 del anillo de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina usando dicloroyodato de benciltrimetilamonio, dando acceso a los compuestos de fórmula I en la que tanto R^4 como R^5 representan independientemente $(-CH_2)_n$-A. En los compuestos de este tipo, cuando R^5 representa NH_2, este grupo puede reemplazarse por hidrógeno mediante reacción con nitrito de terc-butilo para dar compuestos en los que R^4 representa $(-CH_2)_n$-A y R^5 representa H (véase el Ejemplo 90, mostrado más

adelante).

Como se ilustra en el Ejemplo 112 más adelante, puede introducirse un átomo de bromo en la posición 8 del sistema de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina usando N-bromosuccinimida, dando acceso a los compuestos de fórmula I en la que R^{11} representa $-(CH_2)_n-A$.

Los compuestos de fórmulas III, V, VII, IX y X son conocidos o se pueden obtener usando técnicas conocidas.

Será evidente para los especialistas en la técnica que, durante la síntesis de un compuesto de fórmula I, puede ser necesario proteger y desproteger los grupos funcionales susceptibles de reaccionar. Esto puede conseguirse por técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, por T W Greene y P G M Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1999. Los compuestos de fórmula XI en los que el grupo amina en la posición 1 del sistema de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina está protegido, se ilustran mediante los ejemplos adjuntos.

Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles porque tienen actividad farmacológica en los animales, incluyendo los seres humanos. Más particularmente, son útiles en el tratamiento o prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función de transportador de

monoamina. Los estados de enfermedad que pueden mencionarse incluyen hipertensión, depresión (por ejemplo, depresión en pacientes con cáncer, depresión en pacientes con Parkinson, depresión después de un infarto de miocardio, depresión sintomática subsindrómica, depresión en mujeres estériles, depresión pediátrica, depresión mayor, depresión de un solo episodio, depresión recurrente, depresión inducida por abusos en la infancia y depresión post-parto), trastorno de ansiedad generalizada, fobias (por ejemplo, agorafobia, fobia social y fobias simples), síndrome de estrés post-traumático, trastorno de pérdida de personalidad, eyaculación precoz, trastornos de la alimentación (por ejemplo, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), obesidad, dependencias a sustancias químicas (por ejemplo, adicciones al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina y benzodiacepinas), cefaleas en racimos, migraña, dolor, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastornos de la memoria (por ejemplo, demencia, trastornos amnésicos y disminución cognitiva relacionada con la edad (ARCD)), enfermedades de Parkinson (por ejemplo, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías), trastornos endocrinos (por ejemplo, hiperprolactinemia), vasospasmo (particularmente en la vasculatura cerebral), ataxia cerebelar, trastornos del

tracto gastrointestinal (incluyendo cambios en la motilidad y en la secreción), síntomas negativos de esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por estrés, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), hemicrania paroxismal crónica, cefalea (asociada con trastornos vasculares), labilidad emocional, llanto patológico y trastornos del sueño (cataplejía).

Los trastornos de interés particular incluyen depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias y disfunción sexual, incluyendo (en particular) la eyaculación precoz. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos o como parte de una terapia de combinación.

La eyaculación precoz puede definirse como la eyaculación persistente o recurrente antes, durante o poco después de la penetración del pene del compañero sexual. También puede definirse como la eyaculación que se produce antes de lo deseado por el individuo [véase 'The Merck Manual', 16ª edición, pág. 1576, publicado por Merck Research Laboratories, 1992].

Así pues, de acuerdo con otro aspecto de la invención,

se proporciona un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un compuesto farmacéutico.

Además se proporciona una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención además proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, por ejemplo, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias o disfunción sexual, incluyendo la eyaculación precoz. La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de estas enfermedades, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad de tal tratamiento o

prevención.

Esta invención también proporciona el uso de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la eyaculación precoz, y también proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la eyaculación precoz, que comprende la administración de este compuesto a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

La invención también proporciona un procedimiento para aumentar la latencia de la eyaculación, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un hombre que desea aumentar la latencia de la eyaculación.

Para uso humano, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y a la práctica farmacéutica convencional.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula I y sus sales

farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada.

Tales comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden

combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o pueden administrarse por técnicas de infusión. Para tal administración parenteral, lo mejor es usarlos en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben tamponarse convenientemente (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación y, convenientemente, se

suministran en forma de un inhalador de polvo seco o de una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial registrada]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial registrada]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la dosis unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitano. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla de polvo de un compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en forma de un supositorio o pesario o pueden aplicarse por

vía tópica en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvos medicinales para uso externo. Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo. También pueden administrarse por la vía pulmonar o rectal.

También pueden administrarse por vía ocular, particularmente para el tratamiento del ojo. Para uso oftálmico, los compuestos pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica con el pH ajustado y estéril o, preferiblemente, como soluciones en solución salina isotónica con el pH ajustado y estéril, opcionalmente en combinación con un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Para aplicación tópica a la piel, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto, por ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes compuestos: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, pueden formularse como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en,

por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes compuestos: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, ceras de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

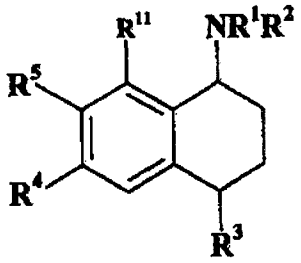
Para la administración oral o parenteral a pacientes humanos, los niveles de dosificación diarios de los compuestos de fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables serán de 0,01 a 30 mg/kg (en dosis únicas o divididas) y, preferiblemente, estarán en el intervalo de 0,01 a 5 mg/kg. Así pues, los comprimidos contendrán de 1 mg a 0,4 g de compuesto para administración en una sola vez o en dos o más veces, según sea apropiado. Por supuesto, las dosis anteriores son sólo ilustrativas del caso medio y puede haber casos en los que se necesiten dosis mayores o menores, estando incluidas tales dosis dentro del alcance de la invención.

Se prefiere la administración oral. Preferiblemente, la administración se realiza poco antes de que se requiera el efecto.

Sin limitarse por ninguna teoría, se cree que los compuestos de fórmula I son inhibidores de la recaptación de la serotonina (SRI). Se prefieren los compuestos que inhiben selectivamente la recaptación de la serotonina, pero no la de la noradrenalina o la dopamina.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen la ventaja de que son inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (y, por lo tanto, es probable que tengan pocos efectos secundarios), tienen un rápido inicio de la acción (lo que les hace adecuados para la administración poco antes de que se requiera el efecto), son más potentes o tienen otras propiedades más deseables que los compuestos de la técnica anterior.

La presente invención puede definirse de una forma alternativa como un compuesto de fórmula B,



B

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4, R^5 y R^{11} representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A'$, siendo A' un grupo polar y representando n 0, 1 ó 2, con la condición de que al menos uno de R^4, R^5 y R^{11} sea distinto de H;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En esta definición alternativa, los grupos polares pueden definirse como los que tienen un valor π negativo (véase C Hansch y A Leo, 'Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology', Wiley, Nueva York, 1979). En este sistema, H tiene un valor π de 0,00, $-OCH_3$ tiene un valor π de -0,02 y $-SO_2NH_2$ tiene un valor π de -1,82, por ejemplo [véase la Tabla VI-I, 'Well-Characterized Aromatic Substituents', p. 49, *ibid*]. Los grupos polares más preferidos tienen un valor π más negativo: así pues, los grupos preferidos tienen valores π más negativos que -0,1, más preferiblemente un valor más negativo que -0,5 y, aún más preferiblemente, un valor más negativo que -1,0. Incluso cuando n es distinto de cero en la definición anterior, la definición de A' se basa en la referencia anterior como si n fuera cero.

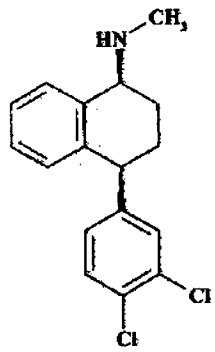
La presente invención también proporciona el uso de un inhibidor de la recaptación de la serotonina que comprende tanto un grupo amino básico [por ejemplo, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NH_2, -NH- o $-N(CH_3)-$] como un grupo polar, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la eyaculación precoz. En este aspecto de la invención, se prefiere que:

(a) el inhibidor de la recaptación de la serotonina sea más de 10 veces (más preferiblemente más de 100 veces) más potente en la inhibición de los transportadores de serotonina que en la inhibición tanto de los transportadores de dopamina como de los transportadores de noradrenalina - la potencia relativa para la inhibición de los transportadores de serotonina, dopamina y noradrenalina puede determinarse en el Ensayo A mostrado más adelante;

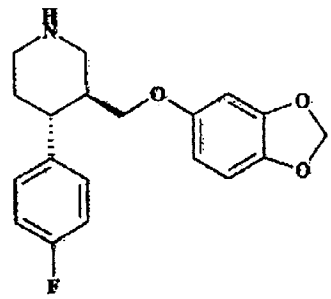
(b) el grupo polar esté unido directamente a un anillo aromático (véase la definición y las preferencias indicadas en el párrafo anterior);

(c) el grupo polar tenga un valor π más negativo que -0,1; y/o

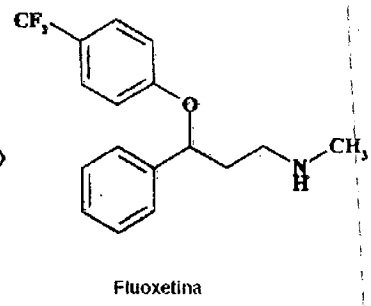
(d) el inhibidor de la recaptación de la serotonina sea un derivado o análogo de sertralina, paroxetina, fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, femoxetina, tomoxetina o venlafaxina (cuyas estructuras se proporcionan a continuación).



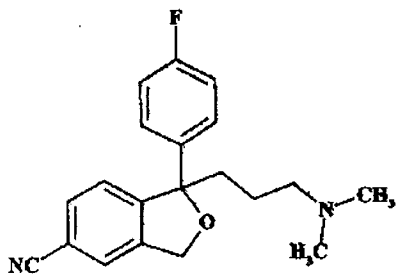
Sertralina



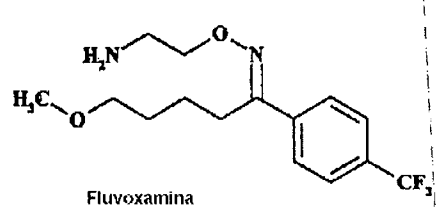
Paroxetina



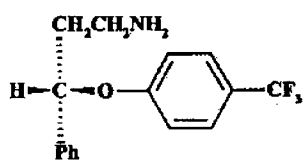
Fluoxetina



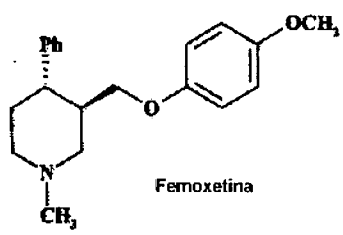
Citalopram



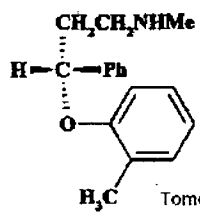
Fluvoxamina



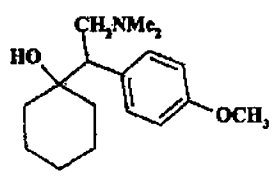
Norfluoxetina



Femoxetina



Tomoxetina



Venlafaxina

La actividad biológica de los compuestos de fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables puede demostrarse en el siguiente ensayo:

Ensayo A

Captación de aminas ^{3}H-biogénicas en células de riñón humanas embrionarias que expresan el transportador humano de la serotonina (5-HT), de la noradrenalina o de la dopamina

Cultivo Celular

Se cultivaron células de riñón humanas embrionarias (HEK-293) transfectadas de forma estable con el transportador humano de la serotonina (hSERT), el transportador humano de la noradrenalina (hNET) o el transportador humano de la dopamina (hDAT), con técnicas convencionales de cultivo de células (las células se dejaron crecer a 37°C y con un 5% de CO_2 en un medio de cultivo DMEM (suplementado con suero de ternero fetal (FCS) dializado al 10%, 1-glutamina 2 mM y 250 µg/ml de geneticina)). Las células se recogieron para el ensayo produciendo una suspensión celular de 750.000 células/ml.

Determinación de la potencia inhibidora

Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron en tampón de ensayo dando las concentraciones de ensayo apropiadas. Los ensayos se realizaron en placas de fondo de filtro de 96 pocillos. Las células (7500 células/pocillo de ensayo) se pre-incubaron en tampón de ensayo convencional que contenía el compuesto de ensayo, un inhibidor convencional o un vehículo del

compuesto (DMSO al 1%) durante 5 minutos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de sustratos de ^{3}H-Serotonina, ^{3}H-Noradrenalina o ^{3}H-Dopamina. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente en un incubador de agitación. Los tiempos de incubación fueron de 5 minutos para los ensayos hSERT y hDAT y de 15 minutos para el ensayo hNET. Las reacciones se terminaron retirando la mezcla de reacción mediante el uso de un tubo múltiple al vacío seguido de un lavado rápido con tampón de ensayo enfriado con hielo. Después se cuantificó la cantidad de ^{3}H-sustrato incorporado en las células.

Las placas de ensayo se secaron en un horno de microondas, se añadió líquido de centelleo y se midió la radiactividad. La potencia de los compuestos de ensayo se cuantificó como valores de CI_{50} (concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir en un 50% la captación específica del sustrato marcado con radioisótopos en las células).

Composición de Tampón de Ensayo Convencional:

Clorhidrato de Trizma (26 mM)

NaCl (124 mM)

KCl (4,5 mM)

KH_2PO_4 (1,2 mM)

$MgCl_2.6H_2O$ (1,3 mM)

Ácido ascórbico (1,136 mM)

Glucosa (5,55 mM)

pH 7,40

$CaCl_2$ (2,8 mM)

Pargilina (100 μM)

Nota: El pH del tampón se ajustó a 7,40 con NaOH 1 M antes de la adición de $CaCl_2$ y pargilina.

Resumen de los Parámetros de Ensayo

	Ensayo de hSERT	Ensayo de hDAT	Ensayo de hNET
Concentración celular por pocillo de ensayo	75.000	75.000	75.000
Concentración de sustrato	^{3}H-5HT (50 nM)	^{3}H-Dopamina (200 nM)	^{3}H-Noradrenalina (200 nM)
Tiempo de incubación (minutos)	5	5	15

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos, en los que se usan las siguientes abreviaturas:

amoniaco 0,88 solución de hidróxido amónico concentrado, 0,88 SG

BOC terc-butiloxicarbonilo

DMAP 4-N,N-dimetilaminopiridina

EDC 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

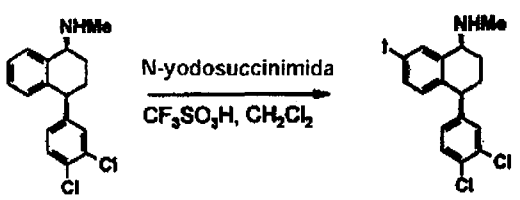
Et_2O éter dietílico

h	hora
HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
min	minuto
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EM	Espectro de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
TBTU	tetrafluoroborato de O-benzotiazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Ejemplo 1

Cis-(1S)-N-metil-7-carboxamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

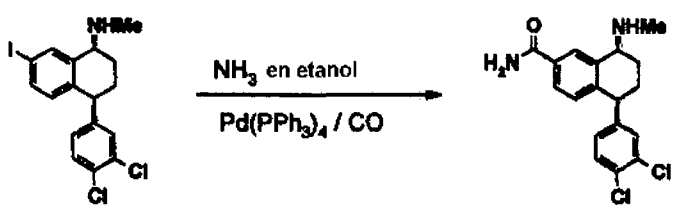
(a) Cis-(1S)-N-metil-7-yodo-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Se añadió N-yodosuccinimida (19,7 g, 0,088 moles) a una solución agitada de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (Sertralina, véase la Patente europea 0030081, Ejemplo 2) (30 g, 0,098 moles) y ácido trifluorometanosulfónico (29 ml) en diclorometano (150 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 16 h y se añadió una porción más de N-

yodosuccinimida (4,41 g, 0,0196 moles). Después de 7 horas, se añadió una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (200 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando un aceite pardo. El compuesto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 50:50:1 de acetato de etilo:pentano:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo (29,5 g, 79%). EM *m/z* 431 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,79 (1H, m), 1,99 (3H, m), 2,53 (3H, m), 3,66 (1H, t), 3,92 (1H, dd), 6,54 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,73 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-carboxamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

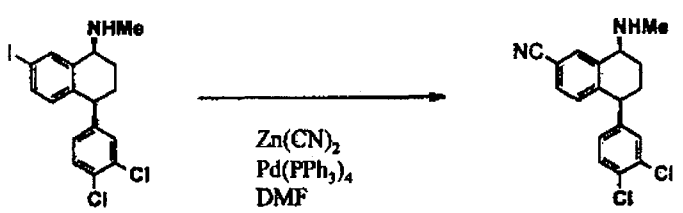


El producto de yoduro de la etapa (a) (0,25 g, 0,00058 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,033 g, 0,00003 moles) y trietilamina (0,12 ml) en etanol amoniacal (15 ml) se calentaron a 80°C a una presión de 690 kPa en una atmósfera de monóxido de carbono durante 3 horas. La

reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 97:3:0,5 a 90:10:2 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del subtítulo en forma de una espuma blanca (0,0,3 g, 13%). EM *m/z* 348 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,90 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,81 (1H, t), 4,02 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,93 (1H, s).

Se proporciona una ruta alternativa para el compuesto del título del Ejemplo 1 en las etapas (c) y (d) mostradas a continuación:

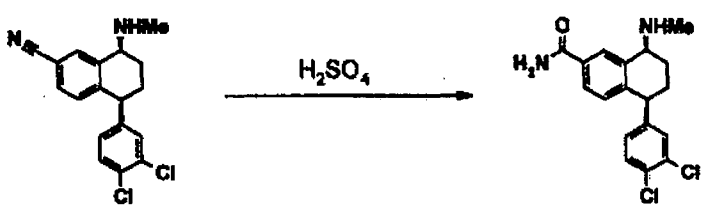
(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-ciano-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Se añadieron cianuro de cinc (0,07 g, 0,0006 moles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,08 g, 0,00007 moles) a una solución agitada del yoduro producido en la etapa (a) (0,37 g, 0,0085 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x

50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 97,5:2,5:0,25 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (15 ml) y el disolvente se eliminó al vacío, dando el compuesto del subtítulo (0,173 g, 62%). EM *m/z* 330 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 2,13 (2H, m), 2,36 (2H, m), 2,70 (3H, s), 4,00 (1H, dd), 4,40 (1H, t), 7,02 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,49 (2H, m), 8,17 (1H, s).

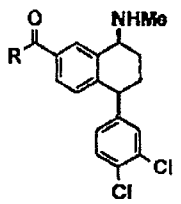
(d) Cis-(1S)-N-metil-7-carboxamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del nitrilo producido en la etapa (c) (1,3 g, 0,0039 moles) en ácido sulfúrico concentrado (40 ml) se calentó a 100°C durante 70 minutos. La mezcla se enfrió y se vertió en agua (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), los extractos orgánicos se reunieron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el

disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 90:10:2 a 80:20:3 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título (0,34 g, 25%), idéntico al obtenido en la etapa (b).

Usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1(b), se prepararon las siguientes amidas mediante la reacción del yoduro producido en el Ejemplo 1(a) y la amina apropiada:



Ej. No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
2	$N(CH_3)_2$	δ = 1,85 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,53 (3H, s), 3,06 (2 x 3H, s), 3,77 (1H, t), 3,98 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,52 (1H, s) (NH ausente). EM *m/z* 376 $(M)^+$.
3		δ = 1,74-2,11 (8H, m), 2,50 (3H, s), 3,46 (2H, m), 3,61 (2H, t), 3,70 (1H, t), 3,95 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,53 (1H, s), (NH ausente). EM *m/z* 402 $(M)^+$.

4		δ = 1,85 (1H, m), 2,03 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,63 (2H, m), 3,77 (1H, t), 3,84 (2H, m), 4,01 (1H, dd), 6,61 (1H, m), 6,90 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,86 (1H, s). EM *m/z* 392 $(M)^+$.
5		δ = 0,28 (2H, dd), 0,54 (2H, dd), 1,62-1,90 (4H, m), 2,05 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,32 (2H, t), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 6,30 (1H, a), 6,86 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,23 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,85 (1H, s). EM *m/z* 402 $(M)^+$.

Ejemplo 6

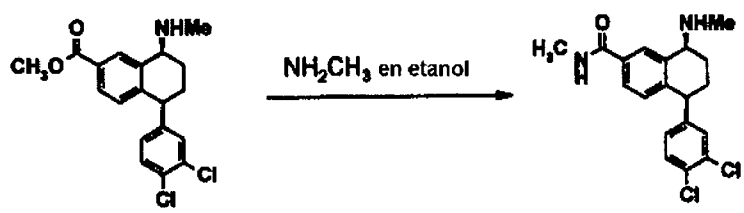
Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metilamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(metoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,5 g, 0,0012 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,067 g, 0,00006 moles) y trietilamina (0,27 ml) en metanol (12 ml) se calentaron a 80°C a una presión de 690 kPa en una atmósfera de monóxido de carbono durante 2 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se repartió entre carbonato potásico acuoso saturado (50 ml) y acetato de etilo (50

ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0 a 97:3 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del subtítulo (0,424 g, 100%). EM *m/z* 364 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,83 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,77 (1H, t), 3,92 (3H, s), 4,21 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,77 (1H, d), 8,05 (1H, s).

(b) <u>Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metilamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>



Una solución del producto de éster de la etapa (a) (0,15 g, 0,0004 moles) en metilamina etanólica (5 ml) se calentó a 100°C durante 16 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida, el producto se destiló azeotrópicamente en tolueno (3 x 5 ml) y después se agitó con éter dietílico (10 ml) dando el compuesto del título. (0,07 g, 47%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,83 (1H, m), 2,03

(3H, m), 2,55 (3H, s), 3,02 (3H, d), 3,75 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 6,17 (1H, a), 6,85 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,82 (1H, s). EM *m/z* 363 $(MH)^+$.

Ejemplo 7

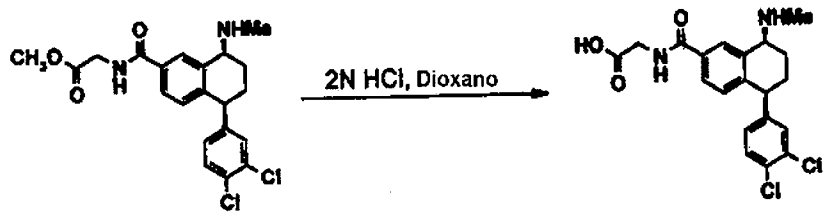
Cis-(1S)-N-metil-7-(N-(carboximetil)amido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metoxicarbonilmetil)amido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El producto de yoduro de la etapa (a) (0,4 g, 0,0009 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,054 g, 0,00005 moles), clorhidrato de éster metílico de glicina (1,16 g, 10 equivalentes) y trietilamina (0,32 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentaron a 100°C en una atmósfera de monóxido de carbono durante 14 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 97:3:0,25 a 90:10:2 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del subtítulo (0,28 g, 72%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,96 (1H, m), 2,11 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,05 (3H, m), 4,20 (1H, t), 6,89 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,62 (1H, d), 8,12 (1H, s). EM *m/z* 421 $(MH)^+$.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(N-(carboximetil)amido)-4-(3,4-

diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del producto de éster de la etapa (a) (0,274 g, 0,00065 moles) y ácido clorhídrico acuoso 2N (4 ml) en dioxano (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de 90:10:2 a 80:20:3 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (0,148 g, 56%). ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,79-2,15 (4H, m), 2,50 (3H, d), 3,67 (2H, s), 4,09 (1H, m), 4,15 (1H, m), 6,71 (5/8H, d), 6,80 (3/8H, d), 7,23 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,59-7,72 (1H, m), 8,12 (3/8H, s), 8,38 (5/8H, s).

Ejemplo 8

Cis-(1S)-N-metil-7-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Sulfato ácido de cis-(1S)-N-metil-7-clorosulfonil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución agitada vigorosamente de ácido trifluoroacético (60 ml), se añadió clorhidrato de cis-

Colombia

The Patent Office

INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed R. Mahoney

Dated 22 November 1999

For offic use

9 SEP 1999

9921314.2

Your reference
PCS10312JRH-PROV2

10SEP99 E475642-1 D01298
P01/7700 0.00 - 9921314.2

- 9 SEP 1999

Notes
Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters. A prescribed fee is payable for a request for grant of a patent. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-438 4700).

Rule 16 of the Patents Rules 1990 is the main rule governing the completion and filing of this form.

2 Do not give trading styles, for example, 'Trading as XYZ company', nationality or former names, for example formerly (known as) ABC Ltd' as these are not required.

Warning
After an application for a Patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977 and will inform the applicant if such prohibition or restriction is necessary. Applicants resident in the United Kingdom are also reminded that under Section 23, applications may not be filed abroad without written permission unless an application has been filed not less than 6 weeks previously in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction revoked.

The Patent Office

Request for grant of a Patent

Form 1/77

Patents Act 1977

1 Title of invention

1 Please give the title of the invention

COMPOUNDS USEFUL IN THERAPY

2 Applicant's details

☐ **First or only applicant**

2a If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name
PFIZER LIMITED

Country *(and State of incorporation, if appropriate)*
UNITED KINGDOM

2b If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname

Forenames

2c **In all cases,** please give the following details:

Address
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

UK postcode CT13 9NJ
(if applicable)

Country UNITED KINGDOM

ADP number *(if known)* 12771001

2d, 2e and 2f:
If there are further applicants please provide details on a separate sheet of paper.

Second applicant (if any)

2d If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name

Country *(and State of incorporation, if appropriate)*

2e If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname

Forenames

2f **In all cases,** please give the following details:

Address

UK postcode
(if applicable)

Country

ADP number
(if known)

3
An address for service in the United Kingdom must be supplied.

Please mark correct box

3 Address for service details

3a Have you appointed an agent to deal with your application?

Yes [X] No [ ] ➡ ***go to 3b***

⬇

Please give details below

Agent's name
MR. J.R. HAYLES
Agent's address
PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT
Postcode CT13 9NJ

Agent's ADP number 6409593005

3b:
If you have appointed an agent, all correspondence concerning your application will be sent to the agent's United Kingdom address.

3b If you have not appointed an agent please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name

Address

Postcode

Daytime telephone number*(if available)*

ADP number
(if known)

359

4 Reference number

4 Agent's or applicant's reference number *(if applicable)* PCS10312JRH-PROV2

5 Claiming an earlier application date

5 Are you claiming that this application be treated as having been filed on the date of filing of an earlier application?

Please mark correct box

Yes ☐ No ☒ ➡ ***go to 6***

⬇

please give details below

❑ number of earlier application or patent number

❑ filing date

(day month year)

❑ and the Section of the Patents Act 1977 under which you are claiming:

Please mark correct box

15(4) (Divisional) ☐ 8(3) ☐ 12(6) ☐ 37(4) ☐

6 Declaration of priority

6

If you are declaring priority from a PCT Application please enter 'PCT' as the country and enter the country code (for example, GB) as part of the application number.

Please give the date in all number format, for example, 31/05/90 for 31 May 1990.

6 If you are declaring priority from previous application(s), please give:

Country of filing	Priority application number *(if known)*	Filing date *(day,month,year)*

7

The answer must be 'No' if:
- any applicant is not an inventor
- there is an inventor who is not an applicant, or
- any applicant is a corporate body.

7 Inventorship

7 Are you (the applicant or applicants) the sole inventor or the joint inventors?

Please mark the correct box

Yes ☐ No ☒ ➡

A statement of Inventorship on Patents Form 7/77 will need to be filed (see Rule 15).

8

Please supply duplicates of claim(s), abstract, description and drawing(s).

8 Checklist

8a Please fill in the number of sheets for each of the following types of document contained in this application.

Continuation sheets for this Patents Form 1/77			
Claim(s)	6	Description	84
Abstract		Drawing(s)	

8b Which of the following documents also accompanies the application?

Please mark correct box(es)

Priority documents *(please state how many)*	
Translation(s) of Priority documents *(please state how many)*	
Patents Form 7/77 - Statement of Inventorship and Right to Grant *(please state how many)*	
Patents Form 9/77 - Preliminary Examination/Search	
Patents Form 10/77 - Request for Substantive Examination	

9

You or your appointed agent (see Rule 90 of the Patents Rules 1990) must sign this request.

9 Request

I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Please sign here ➡

Signed James Hayles Date 09/09/1999

(day month year)

A completed fee sheet should preferably accompany the fee.

Please return the completed form, attachments and duplicates where requested, together with the prescribed fee to:

☐ ***The Comptroller***
The Patent Office
Cardiff Road
NEWPORT
Gwent
NP9 1RH

The Comptroller
The Patent Office
25 Southampton Buildings
London
WC2A 1AY

360

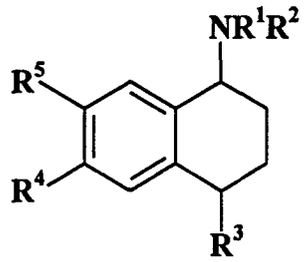
Compounds useful in therapy

This invention relates to 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine compounds useful in the treatment or prevention of a variety of disorders, including those in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, such as depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders and sexual dysfunction including premature ejaculation, and to pharmaceutical formulations containing such compounds.

European Patent N° 30081 discloses a group of 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine compounds indicated as antidepressants, including cis-(1S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (see Example 2). This compound is known as sertraline and is available as LUSTRAL™ and ZOLOFT™. European Patent N° 30081 also discloses N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (see Example 21).

European Patent N° 415613 discloses the use of sertraline in the treatment of premature ejaculation. It also gives a vague indication that some of the other compounds disclosed in the sertraline patent may be effective in the treatment of premature ejaculation.

According to the present invention, there is provided a compound of formula I,



I

wherein

R^1 and R^2 independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^3 represents phenyl substituted by at least one group selected from halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy; and

R^4 and R^5 independently represent H or $-(CH_2)_n$-A, wherein n represents 0, 1 or 2, provided that at least one of R^4 and R^5 is other than H;

A represents:

$CONR^6R^7$ or $SO_2NR^6R^7$, wherein R^6 and R^7 independently represent H, C_{3-6} cycloalkyl or C_{1-6} alkyl,

the C_{1-6} alkyl group being optionally substituted by one or more groups selected from OH, CO_2H, C_{3-6} cycloalkyl, NH_2, $CONH_2$, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl and a 5- or 6-membered heterocyclic ring (containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O);

in addition, R^6 and R^7 may, together with the N atom to which they are attached, represent a pyrrolidine or piperidine ring (which rings are optionally substituted by OH or $CONH_2$) or a morpholine ring (which is optionally substituted by $CONH_2$);

CO_2R^8, wherein R^8 represents H or C_{1-6} alkyl;

NR^9R^{10}, wherein R^9 and R^{10} independently represent H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by OH or C_{1-6} alkoxy), (C_{1-6} alkyl)SO_2-, (C_{1-6} alkyl)CO-, H_2NSO_2- or H_2NCO-;

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O, optionally substituted by one or more groups selected from C_{1-6} alkyl, NH_2, OH, =O and $CONHCH_3$;

$S(O)_x(C_{1-6}$ alkyl), wherein x represents 0, 1 or 2;

OH;

CN;

NO_2; or

C_{1-6} alkoxy optionally substituted by one or more groups selected from SO_2NH_2 and $CONH_2$;

provided that when NR^1R^2 represents N(H)methyl, R^4 represents H and R^3 represents 4-chlorophenyl, then R^5 does not represent methoxy;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Pharmaceutically acceptable salts include alkali metal salts (for example sodium salts) of any acidic groups that may be present, and acid addition salts (for example hydrochloride or ammonium salts) of any basic groups that may be present.

"Halo" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine.

Alkyl groups which R^{1-5} may represent or comprise may be straight chain or branched.

Heterocyclic rings that A may represent or comprise may be saturated or unsaturated. A specific heterocyclic ring that R^6 or R^7 may comprise is furanyl. Specific heterocyclic rings that A may represent include oxadiazolyl, triazolyl, pyrazolyl, pyridinyl and pyrimidinyl.

The compounds of formula I may possess one or more chiral centres and so exist in a number of stereoisomeric forms. All stereoisomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention. Racemic compounds may either be separated using preparative HPLC and a column with a chiral stationary phase or resolved to yield individual enantiomers utilising methods known to those skilled in the art. In addition, chiral intermediate compounds may be resolved and used to prepare chiral compounds of formula I.

The compounds of formula I may exist in one or more tautomeric forms. All tautomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention. For example, a claim to 2-hydroxypyridinyl would also cover its tautomeric form, α-pyridonyl.

The invention also provides radiolabelled compounds of formula I.

Preferred groups of compounds include those in which:

(a) NR^1R^2 represents N(H)methyl;

(b) R^3 represents 3,4-dichlorophenyl;

(c) R^4 represents H;

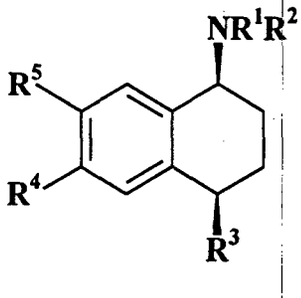
(d) R^5 represents $-(CH_2)_n$-A;

(e) A represents $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$ or NO_2;

(f) one of R^6 and R^7 represents H, and the other represents H or C_{1-6} alkyl optionally substituted by OH;

(g) n represents 0; and

(h) the stereochemistry is as shown in formula Ia,

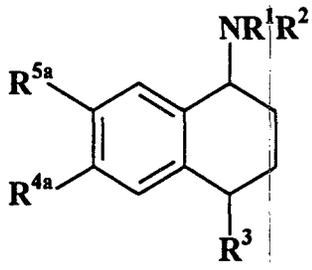


Ia

wherein R^{1-5} are as defined above.

The invention also provides a process for the production of a compound of formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes:

(a) when one of R^4 and R^5 represents $CONR^6R^7$ and the other represents H, reaction of a compound of formula II,



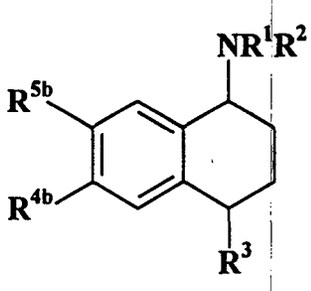
II

wherein R^{1-3} are as defined above, and one of R^{4a} and R^{5a} represents iodo and the other represents H, with CO and an amine of formula III,

$$HNR^6R^7 \qquad \text{III}$$

wherein R^6 and R^7 are as defined above, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(b) when one of R^4 and R^5 represents $SO_2NR^6R^7$ and the other represents H, reaction of a compound of formula IV,

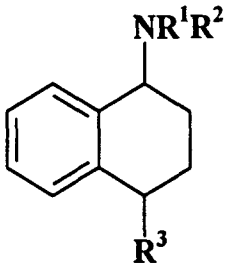


IV

wherein R^{1-3} are as defined above, and one of R^{4b} and R^{5b} represents SO_2Cl and the other represents H, with an amine of formula III, as defined above;

(c) when one of R^4 and R^5 represents $CO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with CO and a C_{1-6} alkanol in the presence of a Pd(0) catalyst;

(d) when one of R^4 and R^5 represents NO_2 and the other represents H, reaction of a compound of formula V,

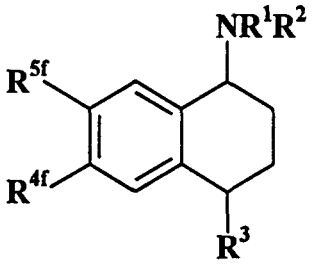


V

wherein R^{1-3} are as defined above, with an alkali metal nitrate and a sulphonic acid;

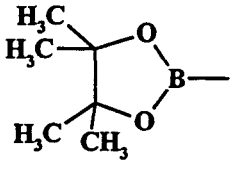
(e) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a N atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula II as defined above, with a heterocyclic compound containing an NH group in the ring, in the presence of a copper catalyst;

(f) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a C atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula VI,



VI

wherein R^{1-3} are as defined above, and one of R^{4f} and R^{5f} represents a group of formula



and the other represents H, with a heterocyclic compound containing an C-Br or C-I group in the ring, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(g) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a C atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a heterocyclic compound which is optionally substituted with iodo on

the C atom by which the heterocyclic ring will be attached to the rest of the molecule, in the presence of butyl lithium and a Pd(0) catalyst;

(h) when one of R^4 and R^5 represents $S(O)_x(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula VII,

$NaS(C_{1-6}$ alkyl) **VII**

in the presence of a copper or palladium catalyst, followed by oxidation if desired to give compounds in which x is 1 or 2;

(i) when one of R^4 and R^5 represents CN and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with zinc cyanide, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(j) when one of R^4 and R^5 represents $CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ or $CH_2CH_2SO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula IX,

CH_2=CHA^k **IX**

wherein A^k represents $SO_2NR^6R^7$ or $SO_2(C_{1-6}$ alkyl) as appropriate, in the presence of a Pd(II) catalyst, followed by reduction of the resulting alkene; or

(k) when one of R^4 and R^5 represents $CH_2CH_2CO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula X,

CH_2=CH$CO_2(C_{1-6}$ alkyl) **X**

in the presence of a Pd(II) catalyst, followed by reduction of the resulting alkene;

and where desired or necessary, converting the resulting compound into a pharmaceutically acceptable salt, or vice versa.

In process (a), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example dimethylformamide), at an elevated temperature. Suitable Pd(0) catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium.

In process (b), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example dichloromethane), at or around room temperature.

In process (c), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example dimethylformamide), at an elevated temperature. The

solvent may be the reacting C_{1-6} alkanol (for example methanol). Suitable Pd(0) catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium.

In process (d), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example trifluoroacetic acid), below room temperature. The alkali metal nitrate may be potassium nitrate and the sulphonic acid may be triflic acid.

In process (e), the reaction is preferably carried without a solvent, at an elevated temperature (for example 160°C) in the presence of a base such as potassium carbonate.

In process (f), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example dioxan/water), at an elevated temperature. Suitable Pd(0) catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium. Preferably, caesium carbonate is also present.

In process (g), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example diethyl ether or tetrahydrofuran), at an elevated temperature. Suitable Pd(0) catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium. Preferably, zinc chloride is also present.

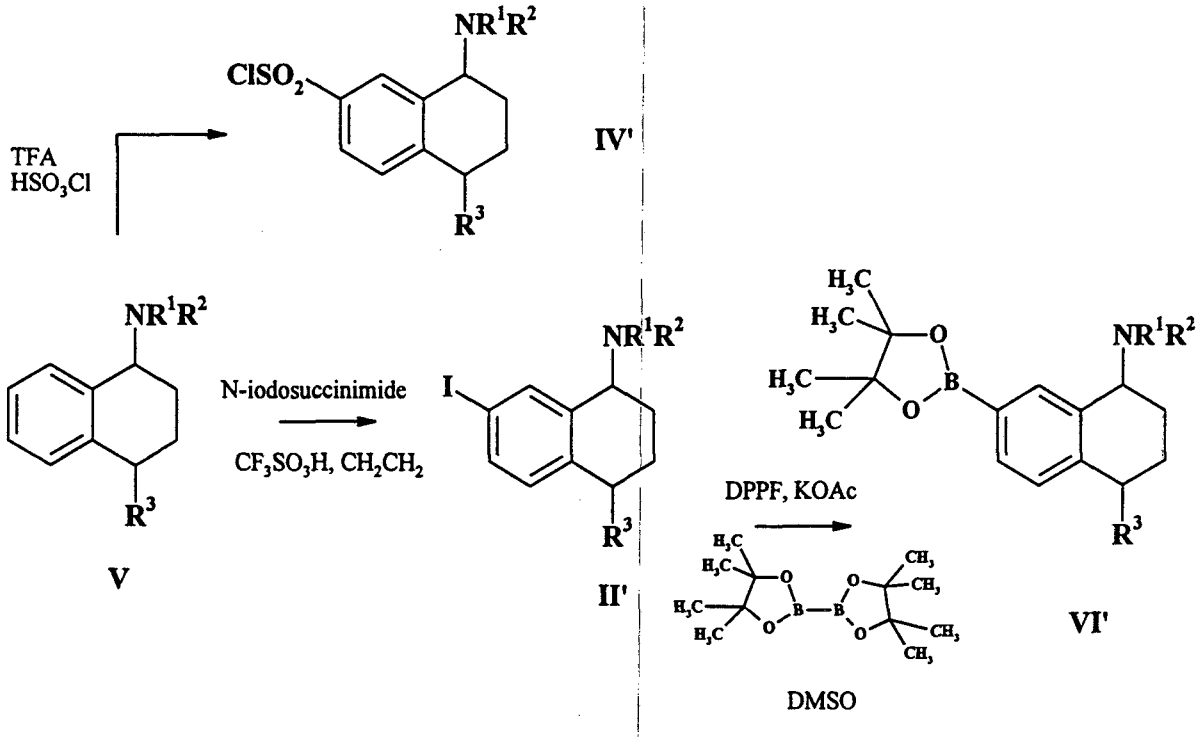
In process (h), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example ethylene glycol), at an elevated temperature in the presence of a base such as potassium carbonate. Suitable palladium catalysts include tetrakis-(triphenylphosphine)palladium and palladium acetate. Suitable oxidizing agents include hydrogen peroxide in trifluoroacetic acid.

In process (i), suitable palladium catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium. The reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example dimethylformamide), at an elevated temperature.

In processes (j) and (k), the reaction is preferably carried out in a solvent that does not adversely affect the reaction (for example acetonitrile), at an elevated temperature.

Suitable Pd(II) catalysts include palladium acetate. Preferably, tri(o-tolyl)phosphine and triethylamine are also present. The resulting alkene may be reduced using tosylhydrazine in toluene at an elevated temperature.

The invention also provides compounds of formulae II, IV and VI as defined above. When R^4 represents H, these may be obtained from compounds of formula V as shown in the following scheme (in which R^{1-3} are as defined above) and as illustrated by the accompanying Examples:



Compounds of formula V are disclosed in European Patent N° 30081.

Compounds of formula I may be converted into other compounds of formula I using known techniques, as illustrated by the examples. For example when A represents:

(a) NH_2, it may be converted to OH by reaction with formic acid and acetic anhydride and then reacting the resulting formamide with sodium nitrite and concentrated sulphuric acid;

(b) NH_2, it may be converted to $NH(C_{1-6}$ alkyl) by reductive amination with a C_{1-6} aldehyde and sodium triacetoxyborohydride;

(c) $CO_2(C_{1-6}$ alkyl), it may be reduced to CH_2OH, which may in turn be converted to CH_2Cl, both of which groups may undergo a wide variety of reactions;

(d) $CO_2(C_{1-6}$ alkyl), it may be converted to $CONR^6R^7$ by reaction with HNR^6R^7;

(e) NO_2, it may be converted to NH_2 by reaction with iron powder and calcium chloride;

(f) OH, it may be converted to optionally substituted C_{1-6} alkoxy by reaction with Cl-(optionally substituted C_{1-6} alkyl);

(g) CN, it may be converted to CH_2NH_2 by reduction using lithium aluminium hydride; and

(h) CN, it may be converted to $CONH_2$ by reaction with concentrated sulphuric acid.

When R^4 or R^5 represents CH_2OH, it may be converted to CH_2Cl by reaction with hydrogen chloride and thionyl chloride, which group may undergo displacement of the chlorine atom by, for example a heterocyclic compound containing an NH group, to give compounds of formula I in which n is 1.

As illustrated in Example 88 below, an iodine atom may be introduced into the 6-position of the 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine ring using benzyltrimethylammonium dichloroiodate, giving access to compounds of formula I in which R^4 and R^5 represent $-(CH_2)_n$-A. In compounds of this type, when R^5 represents NH_2, this group can be replaced by hydrogen by reaction with tert-butylnitrite to give compounds in which R^4 represents $-(CH_2)_n$-A and R^5 represents H (see Example 90 below).

Compounds of formulae III, V, VII, IX and X are either known or are available using known techniques.

It will be apparent to those skilled in the art that sensitive functional groups may need to be protected and deprotected during synthesis of a compound of formula I. This may be achieved by conventional techniques, for example as described in 'Protective Groups in Organic Synthesis' by T W Greene and P G M Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1991.

The compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, are useful because they have pharmacological activity in animals, including humans. More particularly, they are useful in the treatment or prevention of a disorder in which the

regulation of monoamine transporter function is implicated. Specific disorders include depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders or sexual dysfunction including (in particular) premature ejaculation. The compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, may be administered alone or as part of a combination therapy.

Premature ejaculation may be defined as persistent or recurrent ejaculation before, upon or shortly after penile penetration of a sexual partner. It may also be defined as ejaculation occurring before the individual wishes [see 'The Merck Manual', 16th edition, p 1576, published by Merck Research Laboratories, 1992].

Thus, according to a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a pharmaceutical.

There is further provided a pharmaceutical formulation containing a compound of formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The invention also provides the use of a compound of formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, for example depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders or sexual dysfunction including premature ejaculation. The invention also provides a method of treatment or prevention of these diseases, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a patient in need of such treatment or prevention.

The invention also provides the use of N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the

manufacture of a medicament for the treatment or prevention of premature ejaculation, and also provides a method of treatment or prevention of premature ejaculation comprising the administration of this compound to a patient in need of such treatment or prevention.

The invention also provides a method of increasing ejaculatory latency which comprises the administration of an effective amount of a compound as formula I, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a male desiring increased ejaculatory latency.

For human use the compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, can be administered alone but will generally be administered in admixture with a pharmaceutical carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. For example they can be administered orally in the form of tablets containing such excipients as starch or lactose or in capsules or ovules either alone or in admixture with excipients or in the form of elixirs, solutions or suspensions containing the compound or salt in a liquid carrier, for example a vegetable oil, glycerine or water with a flavouring or colouring agent. They may be formulated as sustained- or delayed-release formulations. They can be injected parenterally, for example intravenously, intramuscularly or subcutaneously. For parental administration, they are best used as sterile aqueous solutions which may contain other substances, for example, enough glucose or salts to make the solution isotonic with blood. For parenteral administration the compound or salt may also be administered as a solution or suspension in a suitable oil, for example polyethylene glycol, lecithin or sesame oil. Oral administration is preferred.

Compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, may also be administered through inhalation of a solution, suspension or emulsion that may be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant such as dichlorodifluoromethane.

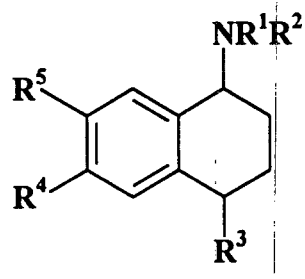
For oral or parenteral administration to human patients the daily dosage levels of compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, will be from 0.01 to 30 mg/kg (in single or divided doses) and preferably will be in the range 0.01 to 5 mg/kg. Thus tablets will contain 1mg to 0.4g of compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The above dosages are, of course only exemplary of the average case and there may be instances where higher or lower doses are merited, and such are within the scope of the invention.

Alternatively the compounds of formula I can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a lotion, solution, cream, ointment or dusting powder or in the form of a medicated plaster, patch or membrane. For example they may be incorporated in a cream containing an aqueous emulsion of polyethylene glycols or liquid paraffin. The compounds may also be administered intranasally.

Without being limited by theory, the compounds of formula I are believed to be serotonin re-uptake inhibitors (SRIs). Compounds that selectively inhibit the re-uptake of serotonin, but not noradrenaline or dopamine, are preferred.

The compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, have the advantage that they are selective inhibitors of the re-uptake of serotonin (and so are likely to have reduced side effects), they have a rapid onset of action (making them suitable for administration shortly before an effect is required), they are more potent, or have other more desirable properties than the compounds of the prior art.

The present invention may be defined in an alternative manner as A compound of formula B,



B

wherein

R^1 and R^2 independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^3 represents phenyl substituted by at least one group selected from halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy; and

R^4 and R^5 independently represent H or A', wherein A' is a polar group, provided that at least one of R^4 and R^5 is other than H;

provided that when NR^1R^2 represents N(H)methyl, R^4 represents H and R^3 represents 4-chlorophenyl, then R^5 does not represent methoxy;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In this alternative definition, polar groups may be defined as those having a negative π-value (see C Hansch and A Leo, 'Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology', Wiley, New York, 1979). In this system, H has a π-value of 0.00, $-OCH_3$ has a π-value of –0.02, and $-SO_2NH_2$ has a π-value of –1.82, for example [see Table VI-I, 'Well-Characterized Aromatic Substituents', p 49, *ibid*]. More preferred polar groups have a more negative π-value: thus, preferred groups have π-values of a greater negative value than –0.1, more preferably a greater negative value than –0.5, and most preferably a greater negative value than –1.0.

The present invention also provides use of a serotonin re-uptake inhibitor comprising both a basic amine group [for example $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NH_2, -NH- or $-N(CH_3)-$] and a polar group in the manufacture of a medicament for the treatment of premature ejaculation. In this aspect of the invention, it is preferred that:

(a) the serotonin re-uptake inhibitor is more than 10-fold (more preferably more than 100-fold) as potent in the inhibition of serotonin transporters than in the inhibition of both dopamine transporters and noradrenaline transporters – relative potency for inhibition of serotonin, dopamine and noradrenaline transporters may be determined in Test A below;

(b) the polar group is an aromatic polar group (see the definition and preferences in the preceding paragraph); and/or

(c) the serotonin re-uptake inhibitor is a derivative or analogue of sertraline, paroxetine, fluoxetine, citalopram, fluvoxamine, norfluoxetine, femoxetine, tomoxetine or venlafaxine.

The biological activity of the compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, may be demonstrated in the following test:

Test A

Uptake of ^{3}H-biogenic amines into human embryonic kidney cells expressing the human serotonin (5-HT), noradrenalin or dopamine transporter

Cell Culture

Human embryonic kidney cells (HEK-293) stably transfected with either the human serotonin transporter (hSERT), noradrenalin transporter (hNET) or dopamine transporter (hDAT) were cultured under standard cell culture techniques (cells were grown at 37°C and 5% CO_2 in DMEM-culture media (supplemented with 10% dialysed foetal calf serum (FCS), 2mM l-glutamine and 250μg/ml geneticin)). Cells were harvested for the assay to yield a cell suspension of 750,000 cells/ml.

Determination of inhibitor potency

All test compounds were dissolved in 100% DMSO and diluted down in assay buffer to give appropriate test concentrations. Assays were carried out in 96-well filter bottom plates. Cells (7500 cells/assay well) were pre-incubated in standard assay buffer containing either test compound, standard inhibitor or compound vehicle (1% DMSO) for 5 minutes. Reactions were started by addition of either ^{3}H-Serotonin, ^{3}H-Noradrenaline or ^{3}H-Dopamine substrates. All reactions were carried out at room temperature in a shaking incubator. Incubation times were 5 minutes for the hSERT and hDAT assays and 15 minutes for the hNET assay. Reactions were terminated by removal of the reaction mixture using a vacuum manifold followed by rapid washing with ice cold assay buffer. The quantity of ^{3}H-substrate incorporated into the cells was then quantified.

Assay plates were dried in a microwave oven, scintillation fluid added, and radioactivity measured. Potency of test compounds was quantified as IC_{50} values (concentration of test compound required to inhibit the specific uptake of radiolabelled substrate into the cells by 50%).

Standard Assay Buffer Composition:

Trizma hydrochloride (26mM)

NaCl (124mM)

KCl (4.5mM)

KH_2PO_4 (1.2mM)

$MgCl_2.6H_2O$ (1.3mM)

Ascorbic acid (1.136mM)

Glucose (5.55mM)

pH 7.40

$CaCl_2$ (2.8mM)

Pargyline (100μM)

Note: The pH of the buffer was adjusted to 7.40 with 1M NaOH before addition of $CaCl_2$ and pargyline.

Summary of Assay Parameters

	hSERT Assay	hDAT Assay	hNET Assay
Cell concentration per assay well.	75,000	75,000	75,000
Substrate Concentration.	^{3}H-5HT (50nM)	^{3}H-Dopamine (200nM)	^{3}H-Noradrenaline (200nM)
Incubation time (minutes)	5	5	15

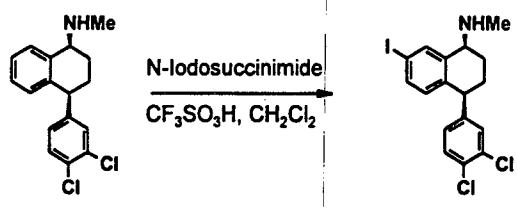
The invention is illustrated by the following Examples, in which the following abbreviations are used:

0.88 ammonia	concentrated ammonium hydroxide solution, 0.88 SG
MS	mass spectrum
NMR	nuclear magnetic resonance

Example 1

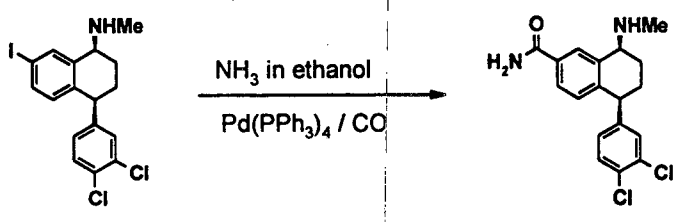
Cis-(1S)-N-methyl-7-carboxamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-iodo-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



N-Iodosuccinimide (19.7g, 0.088mol) was added to a stirred solution of cis-(1S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine (Sertraline, see European Patent 0030081, Example 2) (30g, 0.098mol) and trifluoromethanesulphonic acid (29ml) in dichloromethane (150ml) at 0°C. The reaction was stirred for 16h and a further portion of N-iodosuccinimide (4.41g, 0.0196mol) added. After 7 hours, 2N aqueous sodium hydroxide solution (200ml) was added and the mixture extracted with diethyl ether (3x200ml). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium thiosulphate solution (200ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated under reduced pressure to give a brown oil. The crude compound was purified on silica gel eluting with 50:50:1 ethyl acetate:pentane:diethylamine to give the subtitle compound as a yellow oil (29.5g, 79%). MS *m/z* 431 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.79 (1H, m), 1.99 (3H, m), 2.53 (3H, m), 3.66 (1H, t), 3.92 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.73 (1H, s).

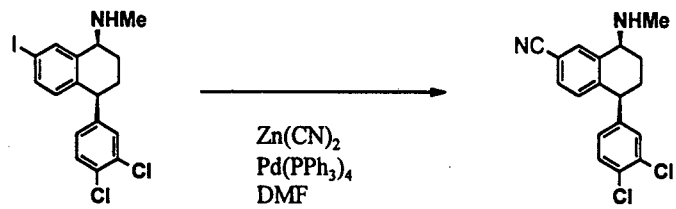
(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-carboxamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



The product iodide from step (a) (0.25g, 0.00058mol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.033g, 0.00003mol) and triethylamine (0.12ml) in ammoniacal ethanol (15ml) were heated at 80°C at 690 kPa (100 p.s.i.) pressure under an atmosphere of carbon monoxide for 3 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the crude product purified on silica gel eluting with a gradient of 97:3:0.5 to 90:10:2 dichloromethane:methanol: 0.88 ammonia to give the subtitle compound as a white foam (0.03g, 13%). MS *m/z* 348 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.90 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.81 (1H, t), 4.02 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.93 (1H, s).

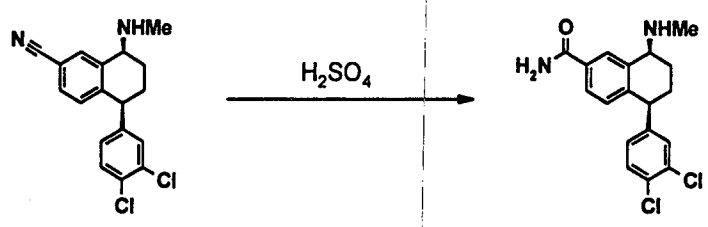
An alternative route to the title compound of Example 1 is given in steps (c) and (d) below:

(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-cyano-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



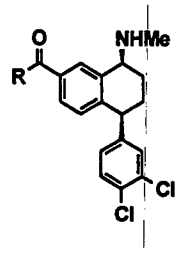
Zinc cyanide (0.07g, 0.0006mol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.08g, 0.00007mol) were added to a stirred solution of the iodide produced in step (a) (0.37g, 0.0085mol) in N,N-dimethylformamide (10ml) and the mixture heated at 100°C for 3 hours. The mixture was cooled, poured into water (30ml) and extracted with diethyl ether (50ml). The organic phase was washed with water (3x50ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 97.5:2.5:0.25 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia. The solvent was removed under reduced pressure and the residue treated with a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (15ml). The solvent was removed under reduced pressure, the residue dissolved in methanol (15ml) and the solvent removed *in vacuo* to give the subtitle compound (0.173g, 62%). MS *m/z* 330 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.13 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.70 (3H, s), 4.00 (1H, dd), 4.40 (1H, t), 7.02 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.49 (2H, m), 8.17 (1H, s).

(d) Cis-(1S)-N-methyl-7-carboxamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

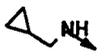


A solution of the nitrile produced in step (c) (1.3g, 0.0039mol) in concentrated sulphuric acid (40ml) was heated at 100°C for 70 minutes. The mixture was cooled and poured into water (300ml). The mixture was extracted with ethyl acetate (2x100ml), the organic extracts combined, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with a gradient of 90:10:2 to 80:20:3 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound (0.34g, 25%), identical with the material obtained in step (b).

Using the general procedure described in Example 1(b), the following amides were prepared by reaction of the iodide produced in Example 1(a) and the appropriate amine:



Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
2	$N(CH_3)_2$	δ = 1.85 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.53 (3H, s), 3.06 (2 3H, s), 3.77 (1H, t), 3.98 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.52 (1H, s) (NH missing). MS *m/z* 376 $(M)^+$.
3		δ = 1.74-2.11 (8H, m), 2.50 (3H, s), 3.46 (2H, m), 3.61 (2H, t), 3.70 (1H, t), 3.95 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 6.94

		(1H, d), 7.22 (2H, m), 7.32, (1H, d), 7.53 (1H, s) (NH missing). MS *m/z* 402 $(M)^+$.
4		δ = 1.85 (1H, m), 2.03 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.63 (2H, m), 3.77 (1H, t), 3.84 (2H, m), 4.01 (1H, dd), 6.61 (1H, m), 6.90 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.86 (1H, s). MS *m/z* 392 $(M)^+$.
5		δ = 0.28 (2H, dd), 0.54 (2H, dd), 1.62-1.90 (4H, m), 2.05 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.32 (2H, t), 3.78 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 6.30 (1H, br.), 6.86 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.85 (1H, s). MS *m/z* 402 $(M)^+$.

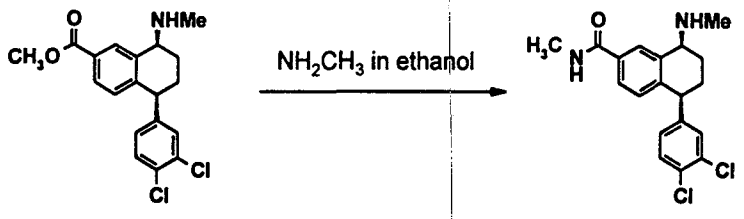
Example 6

Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-methylamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(methoxycarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

The iodide product of Example 1(a) (0.5g, 0.0012mol), tetrakis(triphenyl-phosphine)palladium (0.067g, 0.00006mol) and triethylamine (0.27ml) in methanol (12ml) were heated at 80°C at 690 kPa (100 p.s.i.) pressure under an atmosphere of carbon monoxide for 2 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the crude reaction mixture partitioned between saturated aqueous potassium carbonate (50ml) and ethyl acetate (50ml). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, the solvent removed under reduced pressure and the product purified on silica gel eluting with a gradient of 100:0 to 97:3 dichloromethane:methanol to give the subtitle compound (0.424g, 100%). MS *m/z* 364 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.83 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.77 (1H, t), 3.92 (3H, s), 4.21 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.05 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-methylamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



A solution of the ester product of step (a) (0.15g, 0.0004mol) in ethanolic methylamine (5ml) was heated at 100°C for 16 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the residue purified on silica gel eluting with a gradient of 100:0:0 to 95:5:0.5 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia. The solvent was removed under reduced pressure, the product azeotroped in toluene (3x5ml) and then stirred with diethyl ether (10ml) to give the title compound. (0.07g, 47%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.83 (1H, m), 2.03 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.02 (3H, d), 3.75 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 6.17 (1H, br.), 6.85 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.82 (1H, s). MS *m/z* 363 $(MH)^+$.

Example 7

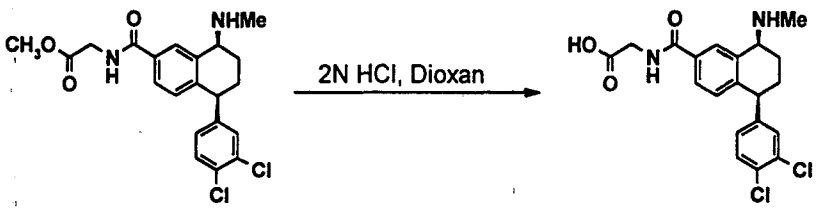
Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-(carboxymethyl)amido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-(methoxycarbonylmethyl)amido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

The iodide product of step (a) (0.4g, 0.0009mol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.054g, 0.00005mol), glycine methyl ester hydrochloride (1.16g, 10 equivs) and triethylamine (0.32ml) in N,N-dimethylformamide (10ml) were heated at 100°C under an atmosphere of carbon monoxide for 14 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the crude reaction mixture purified on silica gel eluting with a gradient of 97:3:0.25 to 90:10:2 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the subtitle compound (0.28g, 72%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.96 (1H, m), 2.11 (3H,

m), 2.58 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.05 (3H, m), 4.20 (1H, t), 6.89 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.12 (1H, s). MS *m/z* 421 $(MH)^+$.

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-(carboxymethyl)amido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



A solution of the ester product of step (a) (0.274g, 0.00065mol) and 2N aqueous hydrochloric acid (4ml) in dioxan (10ml) was heated at reflux for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure and the crude product purified on silica gel eluting with a gradient of 90:10:2 to 80:20:3 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound as a white powder (0.148g, 56%). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 1.79-2.15 (4H, m), 2.50 (3H, d), 3.67 (2H, s), 4.09 (1H, m), 4.15 (1H, m), 6.71 (5/8H, d), 6.80 (3/8H, d), 7.23 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.59-7.72 (1H, m), 8.12 (3/8H, s), 8.38 (5/8H, s).

Example 8

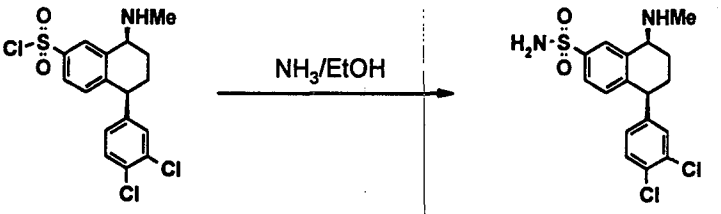
Cis-(1S)-N-methyl-7-sulphonamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-chlorosulphonyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrogen sulphate

To a vigorously stirred solution of trifluoroacetic acid (60ml) was added cis-(1S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (sertraline, 20g, 0.0584mol) in portions. To this colourless solution was carefully added chlorosulphonic acid (20ml, 0.292mol) and the mixture stirred at room temperature under nitrogen for 16 hours. A further portion of chlorosulphonic acid was then added (20ml)

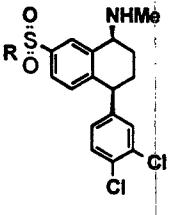
and the reaction stirred for 24 hours. The mixture was poured onto ice-water (1L), the solid filtered off and dried under suction. The white precipitate was dissolved in dichloromethane (700ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (21.1g, 72%) as a white foam.

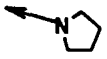
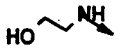
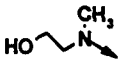
(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-sulphonamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

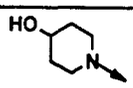
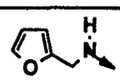


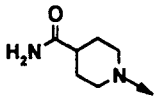
A solution of the sulphonyl chloride product of step (a) (0.38g) in dichloromethane (10ml) was added to a saturated ammoniacal ethanol solution (10ml) and the reaction allowed to stand at room temperature for 16 hours. The reaction was diluted with diethyl ether (20ml) and washed with water (3x20ml) and brine (20ml). The solution was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product purified on silica gel eluting with 95:5:0.5 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, the solvent removed under reduced pressure and the product then azeotroped with dichloromethane and diethyl ether to give the title compound (0.117g). MS *m/z* 385 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.93 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.50 (3H, s), 3.30 (1H, s), 3.82 (1H, m), 4.13 (1H, t), 6.96 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.95 (1H, s).

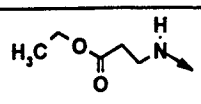
Using the general procedure described in Example 8(b), the following sulphonamides were prepared by reaction of the sulphonyl chloride product of Example 8(a) and the appropriate amine:



Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
9	-$NHCH_3$	($CDCl_3$): δ = 1.87 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.55 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.78 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 4.45 (1H, s), 6.93 (2H, t), 7.02 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 399 $(MH)^+$.
10	-$N(CH_3)_2$	($CDCl_3$): δ = 1.86 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.15 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.75 (6H, s), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, dd), 6.96 (2H, t), 7.23 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.80 (1H, s). MS *m/z* 413 $(MH)^+$.
11		($CDCl_3$): δ = 1.80 (4H, m), 1.86 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.55 (3H, m), 3.28 (4H, t), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, dd), 6.94 (2H, dd), 7.24 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.86 (1H, s). MS *m/z* 439 $(MH)^+$.
12		($CDCl_3$): δ = 1.88 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.56 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.79 (1H, t), 4.00 (1H, t), 6.94 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.95 (1H, s). MS *m/z* 429 $(MH)^+$.
13		($CDCl_3$): δ = 0.13 (2H, m), 0.46 (2H, m), 0.88 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.56 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.77 (1H, t), 4.02 (1H, t), 4.48 (1H, t), 6.94 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 439 $(MH)^+$.
14		($CDCl_3$): δ = 1.88 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.56 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.22 (2H, t), 3.78 (3H, m), 4.01 (1H, dd), 6.96 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.84 (1H, s). MS *m/z* 443 $(MH)^+$.
15[1]		($CDCl_3$): δ = 1.66 (2H, m), 1.80-2.20 (7H, m), 2.58 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.82 (1H, m), 4.02 (1H, t), 6.94 (2H, dd), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.96 (1H, s). MS *m/z* 443 $(MH)^+$.

16		($CDCl_3$): δ =1.80-2.20 (4H, m), 2.57 (3H, s), 3.04 (4H, m), 3.78 (4H, m), 3.85 (1H, m), 4.04 (1H, t), 7.00 (2H, dd), 7.27 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.86 (1H, s). MS *m/z* 454 $(M)^+$.
17[1]		($CDCl_3$): δ = 1.4-2.20 (10H, m), 2.57 (3H, s), 2.93 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.81 (2H, m), 4.01 (1H, dd), 6.98 (2H, d), 7.26 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.82 (1H, s). MS *m/z* 469 $(MH)^+$.
18		($CDCl_3$): δ = 1.84 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.78 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 4.23 (2H, s), 6.09 (1H, d),6.23 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.87 (1H, s). MS *m/z* 465 $(MH)^+$.
19[2]	$(HOCH_2)_2CHNH$-	($CDCl_3$): δ = 1.90 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.56 (3H, m), 3.35 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.68 (3H,m), 3.82 (1H,m), 4.04 (1H, t), 6.94 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.04 (1H, s). MS *m/z* 459 $(MH)^+$.
20	$H_2NCH_2CH_2NH$-	(d_4-MeOH): δ = 1.92 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.68 (2H, t), 2.92 (2H, t), 3.82 (1H, m), 4.16 (1H, t), 7.00 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 428 $(MH)^+$.
21[3]	$H_2NC(O)CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.86 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.54 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.80 (1H, m), 4.03 (1H, t), 5.77 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.95 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.95 (1H, s). MS *m/z* 442 $(MH)^+$.
22	(R)-$CH_3CH(OH)CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.18 (3H, d), 1.86 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.57 (3H, s), 2.80 (1H, dd), 3.12 (1H, dd), 3.78 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.01 (1H, m), 6.93 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 443 $(MH)^+$.
23	(R)-$HOCH_2CH(CH_3)NH$	($CDCl_3$): δ = 1.12 (3H, d), 1.90 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.43 (3H, m), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, t),

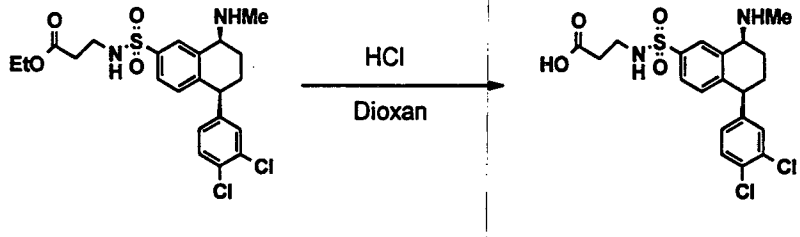
	-	6.93 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.97 (1H, s). MS *m/z* 443 $(MH)^+$.
24	(S)-$HOCH_2CH(CH_3)NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.08 (3H, d), 1.87 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.56 (3H, s), 3.42 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, t), 6.93 (2H, t), 7.19 (s, 1H), 7.38 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.94 (1H, s). MS *m/z* 443 $(MH)^+$.
25	$CH_3CH_2CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 0.90 (3H, t), 1.52 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.56 (3H, m), 2.96 (2H, q), 3.77 (1H, m) 4.02 (1H, dd), 4.35 (1H, t), 6.94 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.90 (1H, s). MS *m/z* 427 $(MH)^+$.
26	(S)-$CH_3CH(OH)CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.16 (3H, d), 1.87 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.56 (3H, m), 2.83 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.77 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.01 (1H, t), 6.96 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.93 (1H, s). MS *m/z* 443 $(MH)^+$.
27[4]	CH_3CH_2NH-	($CDCl_3$): δ = 1.13 (3H, t), 1.87 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.57 (3H, m), 3.05 (2H, q), 3.75 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 4.30 (1H, t), 6.93 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.90 (1H, s). MS *m/z* 413 $(MH)^+$
28	$CH_3OCH_2CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1.86 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.57 (3H, m), 3.15 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.42 (2H, t), 3.78 (1H, t), 4.00 (1H, dd), 6.96 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 443 $(MH)^+$.
29[1]	$(HOCH_2CH_2)_2N$-	($CDCl_3$): δ = 1.95 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.48 (3H, s), 3.30 (4H, m), 3.72 (4H, m), 3.82 (1H, m), 4.17 (1H, t), 7.02 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.92 (1H, s). MS *m/z* 473 $(MH)^+$.
30[5]		($CDCl_3$): δ = 1.70-2.20 (9H, m), 2.50 (5H, m), 3.78 (3H, m), 4.00 (1H, t), 5.40 (2H, s), 6.96 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.80 (1H, s). MS *m/z* 496 $(MH)^+$.

31[6]		($CDCl_3$): δ = 1.24 (3H, t), 2.13 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.19 (2H, m), 4.02 (1H, m), 4.12 (2H, q), 4.50 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.44 (1H, s), 7.68 (1H, d), 8.44 (1H, s). MS *m/z* 485 $(MH)^+$.

1. Dioxan/dichloromethane mixture used as solvent.
2. Ethanol/dichloromethane used as solvent. Triethylamine (5 equivalents) added to reaction
3. Amine used as solution in water. Triethylamine (5 equivalents) added to reaction
4. Dioxan used as solvent.
5. Ethanol used as solvent.
6. Ethanol/dichloromethane used as solvent. Triethylamine (10 equivalents) added to reaction. Amine used as solution in water.

Example 32

Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-carboxyethyl(sulphonamido))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



To a solution of the product of Example 31 (1.3g, 0.0027mol) in dioxan (20ml) was added 2N aqueous hydrochloric acid solution (5ml) and the reaction heated at 90°C for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene (x1) and dichloromethane (x5). Diethyl ether was added and the solution filtered. The solid was collected and dried to give the title compound (1.07g, 81%), as a white powder. MS *m/z* 457 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 2.08 (1H, m), 2.16-2.44 (3H, m), 2.52 (2H, t), 2.88 (3H, s), 3.17 (2H, t), 4.26 (1H, m), 4.63 (1H, s), 4.84 (4H, s), 7.14 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.79 (1H, d), 8.12 (1H, s).

Example 33

Cis-(1S)-N-methyl-7-carboxy-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(ethyoxycarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

The subtitle compound was prepared by an analogous procedure to that described in Example 6(a), but substituting ethanol for methanol.

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-carboxy-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



A solution of the ethyl ester from step (a) (0.14g, 0.00037mol) in dioxan (10ml) and 2N aqueous hydrochloric acid (3ml) was heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with a gradient of 80:20:3 to 80:20:5 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound (0.121g, 93%). MS *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 1.78-2.10 (4H, m), 2.53 (3H, s), 3.98 (1H, br), 4.13 (1H, m), 6.72 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.46 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.65 (1H, d), 8.38 (1H, s).

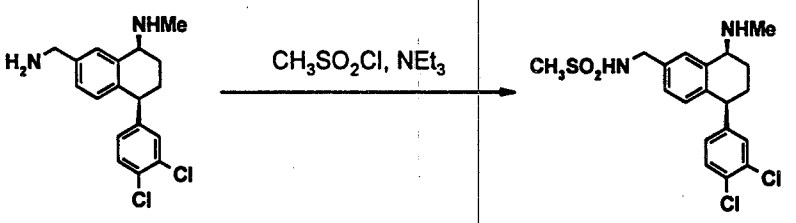
Example 34

Cis-(1S)-N-methyl-7-(methanesulphonamidomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(aminomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

A solution of the nitrile product of Example 1(c) (1.22g, 0.0037mol) in tetrahydrofuran (50ml) was added to a stirred suspension of lithium aluminium hydride (0.42g, 0.011mol) in tetrahydrofuran (50ml) at 0°C. After 1 hour, the reaction was heated to 50°C for 3 hours, cooled in an ice-bath and quenched with 2N aqueous sodium hydroxide solution (5ml). The reaction was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia and the solvent removed under reduced pressure to give a gum which was azeotroped with dichloromethane (3x10ml). The product was treated with a saturated solution of hydrogen chloride gas in diethyl ether (5ml) and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound as a white solid (0.96g). MS *m/z* 335 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.94-2.38 (4H, m), 2.85 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.19 (1H, dd), 4.47 (1H, t), 7.00 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.41 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.72 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(methanesulphonamidomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

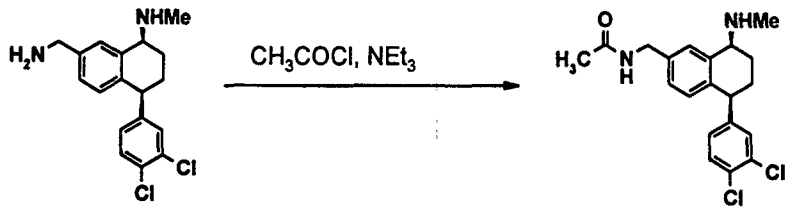


A solution of the amine product of step (a) (0.27g, 0.00066mol) in dichloromethane (20ml) was cooled in an ice-water bath and to this was added a solution of triethylamine (0.234g, 0.0023mol) in dichloromethane (10ml) followed by a solution of methanesulphonyl chloride (0.076g, 0.00066mol) in dichloromethane (20ml), added over 20 minutes. After 2 hours, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound as a white foam (0.155g, 57%). MS *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =

1.82 (1H, m), 2.02 (3H, m), 2.53 (3H, m), 2.93 (3H, s), 3.63 (1H, t), 3.97 (1H, t), 4.30 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.36 (2H, m).

Example 35

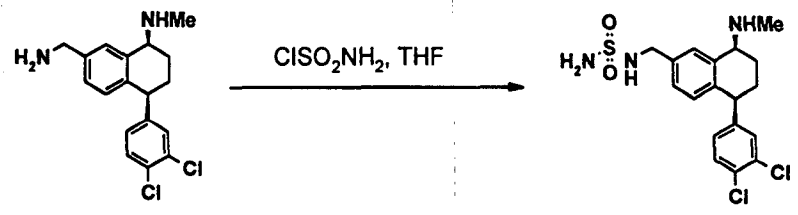
Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-acetyl)aminomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



A solution of the amine product of Example 34(a) (0.15g, 0.00037mol) in dichloromethane (15ml) was cooled in an ice-water bath and to this was added triethylamine (0.123g, 0.0012mol). After 5 minutes, acetyl chloride (0.031g, 0.00039mol) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 68 hours. Dichloromethane (20ml) was added and the reaction washed with water (20ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 95:5:0.5 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound as a white foam (0.042g, 30%). MS *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.97 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.22 (3H, m), 2.84 (3H, s), 4.15 (1H, dd), 4.36 (2H, s), 4.45 (1H, br), 6.86 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.46 (1h, d), 7.49 (1H, s).

Example 36

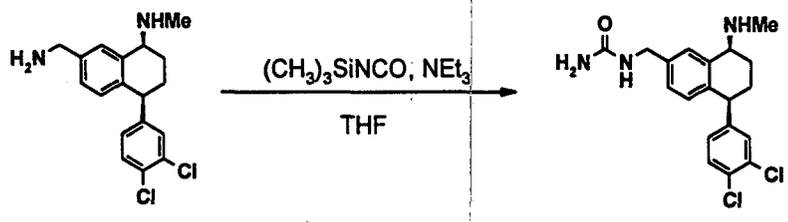
Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-aminosulphonyl)aminomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the amine product of Example 34(a) (0.155g, 0.00046mol) in tetrahydrofuran (10ml) was added sulphamoyl chloride (Chem. Abstract., 1958, 52, 19655f) (0.051g, 0.00044mol) and the mixture heated at reflux for 7 hours. The reaction was cooled, poured into 10% aqueous potassium carbonate solution (30ml) and extracted with ethyl acetate (30ml). The organic phase was washed with brine (30ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the title compound as a white foam (0.055g, 29%). MS *m/z* 414 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.03 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.63 (3H, s), 4.22 (3H, s), 5.10 (1H, dd), 6.95 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.59 (1H, s).

Example 37

Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-aminocarboxy)aminomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



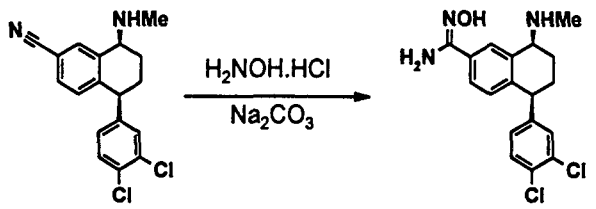
To a suspension of the amine product of Example 34(a) (0.251g, 0.00061mol) in tetrahydrofuran (10ml) was added triethylamine (175μl). After 5 minutes, the reaction was cooled in an ice-bath, trimethylsilyl isocyanate (80μl) added and the reaction allowed to stir for 15 minutes. The reaction was then stirred at room temperature for 16 hours. Water (1ml) was added, the reaction stirred for 5 minutes and then partitioned between ethyl acetate (25ml) and 10% aqueous potassium carbonate solution (25ml). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers washed with brine (50ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was then dissolved in hot ethyl acetate, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia and the solvent removed under reduced pressure. The material obtained was then purified on silica gel eluting with a gradient of 96:4 to 94:6 ethyl acetate:diethylamine and the solvent removed under reduced pressure. This material

was then purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia. The solvent was removed under reduced pressure and the residue treated with a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (5ml). The solvent was removed under reduced pressure, the residue dissolved in methanol (5ml) and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound (0.055g, 24%). MS *m/z* 378 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.97 (1H, m), 2.19 (3H, m), 2.80 (3H, s), 4.14 (1H, dd), 4.28 (2H, s), 4.37 (1H, br), 6.86 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.40 (2H, m), 7.47 (1H, d).

Example 38

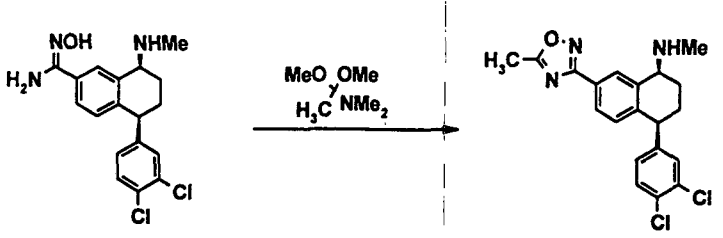
Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(aminooximyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of hydroxylamine hydrochloride (1.67g, 0.024mol) in water (30ml) was added sodium carbonate (2.54g, 0.024mol). This solution was then added to a solution of the nitrile product of Example 1(c) (1.06g, 0.0032mol) in methanol (60ml) and the reaction heated under reflux under an atmosphere of nitrogen for 16 hours. The reaction was cooled, partitioned between dichloromethane (50ml) and water (50ml) and the aqueous phase extracted with dichloromethane (2x50ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered, the solvent removed under reduced pressure and the residue triturated with diethyl ether and dried to give the subtitle compound (1.1g) which was used without further purification. MS *m/z* 366 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.85 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.54 (3H, m), 3.76 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.91 (1H, s), 6.79-6.90 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.40-7.57 (1H, m), 7.66 (0.5H, s), 7.93 (0.5H, s).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



The amidoxime product of step (a) (0.4g, 0.0011mol) and N,N-dimethylacetamide dimethylacetal (2ml) were heated at reflux for 4 hours. The reaction was cooled and the excess N,N-dimethylacetamide dimethylacetal removed *in vacuo*. This material was then purified on silica gel eluting with a gradient of 97:3:0 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to 97:3:1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia. The product was collected and the solvent removed under reduced pressure. This was purified further on silica gel eluting with 95:5:0.5 ethyl acetate : methanol : 0.88 ammonia to give the title compound, after trituration with diethyl ether, as a colourless foam (0.05g, 12%). MS *m/z* 388 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.78 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.94 (1H, t), 4.18 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.33 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.17 (1H, s).

Example 39

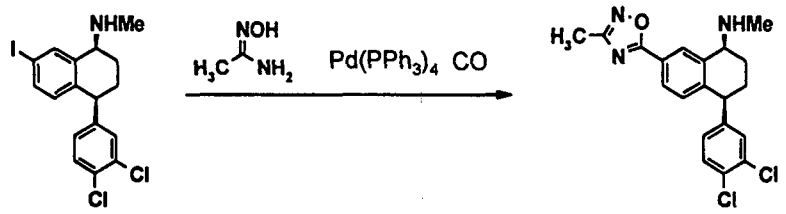
Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) N-Hydroxyethanimidamide

To a solution of hydroxylamine hydrochloride (35g, 0.5mol) in ethanol (200ml) was added phenolphthalein (0.05g). Sodium ethoxide solution (324ml, 21%w/v) was added over 1 hour. After 3 hours, acetonitrile (13.8g) was added, the reaction stirred at room temperature for 2 hours and then heated at 40°C for 48 hours. The reaction was cooled to room temperature, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was allowed to stand at room temperature for 48 hours, methanol (1 litre) added and the crude product absorbed on silica. The product was purified on a silica column eluting with

9 : 1 dichloromethane : methanol to give the subtitle compound, (20.33g, 81%). ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ = 1.60 (3H, s), 5.33 (2H, br), 8.65 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



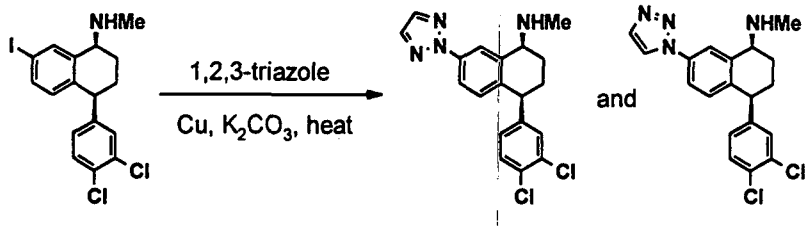
A solution of the iodide from Example 1(a) (0.3g, 0.00069mol), the compound of step (a) (0.205g, 5equiv), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.40g) and triethylamine (0.24ml) in toluene (5ml) was heated at reflux under an atmosphere of carbon monoxide for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and partitioned between ethyl acetate (15ml) and water (15ml). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (15ml) and the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 95:5:0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia. The solvent was removed under reduced pressure and the compound purified further by chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of 98:2 dichloromethane : methanol to 95:5 dichloromethane : methanol. The solvent was removed under reduced pressure and the compound finally purified on silica gel eluting with 95:5:0.5 ethyl acetate : methanol : 0.88 ammonia to give the title compound as a colourless solid after trituration with diethyl ether (0.083g, 31%). MS *m/z* 388 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.87 (1H, m), 2.09 (3H, m), 2.47 (3H, m), 2.57 (3H, m), 3.80 (1H, t), 4.03 (1H, dd), 6.98 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.14 (1H, s).

Examples 40 and 41

Cis-(1S)-N-methyl-7-(N(2)-1,2,3-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

and

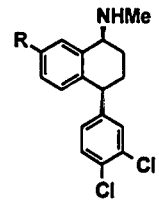
Cis-(1S)-N-methyl-7-(N(1)-1,2,3-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

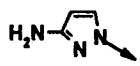
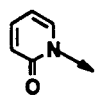


A mixture of the iodide from Example 1(a) (0.432g, 0.001mol), 1,2,3-triazole (1.6g), copper powder (0.064g) and potassium carbonate (0.138g) was heated at 160°C for 7.5 hours. The reaction was cooled to room temperature and partitioned between saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid disodium salt solution and ethyl acetate (60ml). The organic phase was washed with brine (3x60ml), dried ($MgSO_4$) and the solvent removed under reduced pressure to give a gum. This material was then purified on silica gel eluting with a gradient of 100:0 dichloromethane : methanol to 95:5 dichloromethane : methanol then 95:5:0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia. The appropriate fractions containing the N-2 linked triazole were concentrated to dryness under reduced pressure, the residue taken up in dichloromethane (5ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (2ml) added. The solvent was removed under reduced pressure and the residue triturated with diethyl ether (2x5ml). The solid was filtered and dried at 75°C for 4h to give the first title compound, cis-(1S)-N-methyl-7-(N(2)-1,2,3-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (Example 40) as a white solid (35mg). MS *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.05 (3H, m), 3.30 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.20 (1H, m), 4.55 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.65 (2H, dd), 7.95 (1H, d), 8.15 (2H, s), 8.3 (1H, s), 9.30 (2H, br. s). This product was followed off the column by the N-1 linked isomer. The solvent was removed under reduced pressure and the residue taken up in dichloromethane (5ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (2ml) added. The solvent was removed under reduced pressure and the residue triturated with diethyl ether (2x5ml). The solid was filtered and dried at 75°C for 4h to give the second title compound, cis-(1S)-N-methyl-7-(N(1)-1,2,3-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (Example 41) as a white powder (57mg). MS *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-

DMSO): δ = 2.05 (3H, m), 2.21 (1H, m), 2.7 (3H, m), 4.25 (1H, m), 4.55 (1H, s), 7.0 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.60 (2H, m), 7.8 (1H, dd), 8.00 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.30 (1H, br), 9.55 (1H, br).

Using the general procedure described in the preparation of Examples 40 and 41, the following N-linked heterocycles were prepared by reaction of the iodide of Example 1(a) and the appropriate heterocycle:

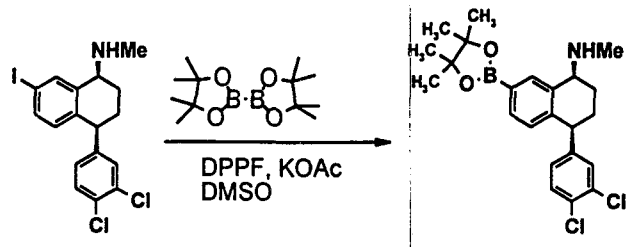


Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
42		($CDCl_3$)(free base): δ = 2.0 (4H, m), 2.55 (3H, s), 3.8 (1H, dd), 4.05 (1H, m), 6.95 (2H, m), 7.2 (1H, d), 7.40 (2H, m), 7.80 (1H, d), 8.1 (1H, s), 8.58 (1H, s). MS *m/z* 373 $(MH)^+$.
43		(d_6-DMSO): δ = 2.0 (3H, m), 2.2 (1H, m), 4.2 (1H, m), 4.5 (1H, s), 6.2 (1H, s), 6.85 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.60 (3H, m), 8.20 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.35 (2H, br), 9.75 (2H, br). MS *m/z* 387 $(MH)^+$.
44		(d_6-DMSO): δ = 2.10 (3H, m), 2.30 (1H, m), 3.70 (3H, d), 4.20 (1H, m), 4.45 (1H, s), 6.35 (1H, m), 6.50 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.4 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.65 (4H, m), 9.30 (2H, s). MS *m/z* 399 $(MH)^+$.

Example 45

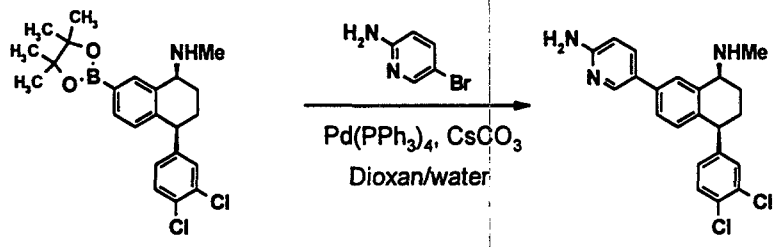
Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(2-amino)pyridyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(boronato)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



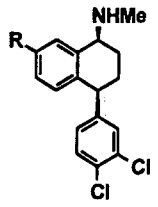
A solution of the iodide product from Example 1(a) (4.64g, 0.0107mol), bis(pinacolato)diboron (3g), DPPF [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, available from Lancaster Synthesis Limited] (0.52g) and potassium acetate (3.16g) in dimethylsulphoxide (70ml) was heated at 70°C for 55 minutes. The reaction was cooled, ethyl acetate added and the mixture washed with water. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound which was used without further purification.

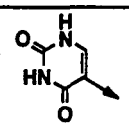
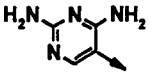
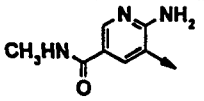
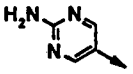
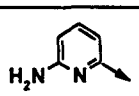
(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(2-amino)pyridyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



A solution of the boronate ester from step (a) (0.432g, 0.001mol), 2-amino-5-bromopyridine (0.173g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.115g) and caesium carbonate (0.65g) in dioxan (12ml) and water (4ml) was heated at 80°C for 4.5 hours. The reaction was cooled and the solvent removed under reduced pressure. Water (30ml) was added and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3x20ml). The combined organics were washed with brine (50ml), dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia. The solvent was removed under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (5ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (2ml) added. The solvent was removed under reduced pressure to give the title compound (0.04g). MS *m/z* 398 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.82 (1H, m), 2.02 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.66 (1H, t), 4.00 (1H, t), 4.48 (1H, s), 6.58 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.25 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.65 (1H, dd), 8.30 (1H, s).

Using the general procedure described in the preparation of Example 45, the following compounds were prepared by reaction of the boronate ester from step (a) and the appropriate bromo- or iodo-heterocycle:



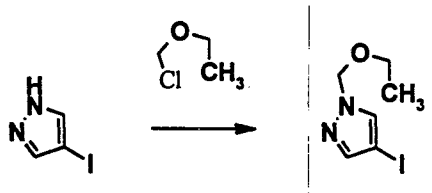
Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
46		($CDCl_3/D_2O$): δ = 1.78 (3H, m), 2.04 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.80 (1H, t), 4.00 (1H, t), 6.82 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.57 (1H, s). MS *m/z* 416 $(MH)^+$.
47		($CDCl_3$): δ = 1.85 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.75 (1H, t), 4.00 (1H, t), 4.80 (2H, d), 6.87 (1H, d), 7.02 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.38 (2H, dd), 7.8 (1H, s). MS *m/z* 414 $(MH)^+$.
48		($CDCl_3$): δ = 1.85 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.56 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.75 (1H, s), 4.02 (1H, m), 4.90 (2H, s), 5.30 (1H, t), 6.00 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.45 (1H, s). MS *m/z* 455 $(MH)^+$.
49		($CDCl_3$): δ = 1.84 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.58 (3H, s), 3.77 (1H, t), 4.00 (1H, t), 5.09 (2H, s), 6.86 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.52 (2H, s). MS *m/z* 399 $(MH)^+$.
50		($CDCl_3$): δ = 1.82 (1H, m), 2.1 (3H, m), 2.56 (3H, s), 3.81 (1H, t), 4.01 (1H, m), 4.48 (2H, s), 6.42 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.00 (1H, m), 7.10 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.95 (1H, s).

		MS *m/z* 398 $(MH)^+$.
51		($CDCl_3$): δ = 1.88 (1H, m), 2.1 (3H, m), 2.58 (3H, s), 3.8 (1H, t), 4.02 (1H, t), 6.98 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.37 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.95 (2H, s), 9.20 (1H, s). MS *m/z* 384 $(MH)^+$.

Example 52

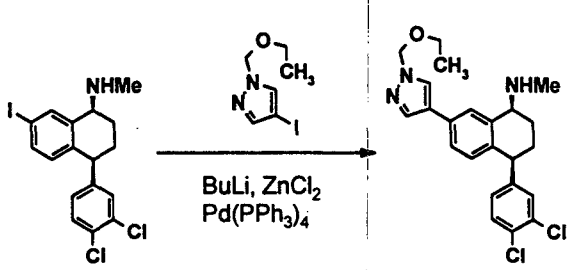
Cis-(1S)-N-methyl-7-(4-pyrazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

(a) N-1-Ethoxymethyl-4-iodo-pyrazole



To a solution of 4-iodopyrazole (5g, 0.026mol) in acetone (40ml) was added potassium carbonate (3.92g, 0.0284mol) and the mixture cooled in an ice-water bath. Chloromethylethylether (2.66ml, 0.0284mol) was added and the reaction stirred for 16 hours. Water (100ml) was added, the mixture extracted with dichloromethane (100ml), the organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 9:1 pentane : ethyl acetate to give the subtitle compound (5.77g, 85%). MS *m/z* 253 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.18 (3H, t), 3.50 (2H, q), 5.42 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.65 (1H, s).

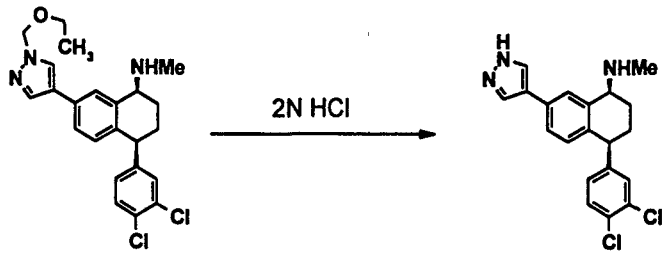
(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(4-(N(1)-ethoxymethyl)pyrazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the iodopyrazole product of step (a) (0.635g, 0.00276mol) in diethyl ether (10ml) at -95°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane)

(0.00276mol) and after 10 minutes, zinc chloride (0.00276mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). After 40 minutes, tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.106g) and a solution of the iodide product of Example 1(a) (0.4g, 0.00092mol) in diethyl ether (5ml) were added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, washed with saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution and filtered. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (50ml) and the combined organics washed with brine (100ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 10:10:0.5 pentane : ethyl acetate : diethylamine to give the subtitle compound (0.184 g, 47%). MS *m/z* 430 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.18 (3H, t), 1.85 (1H, m), 2.04 (3H, m), 2.58 (3H, s), 3.58 (2H, q), 3.75 (1H, t), 3.99 (1H, q), 5.46 (2H, s), 6.80 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 7.20 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.48 (2H, m), 7.68 (1H, dd), 7.84 (1H, s).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-(4-pyrazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

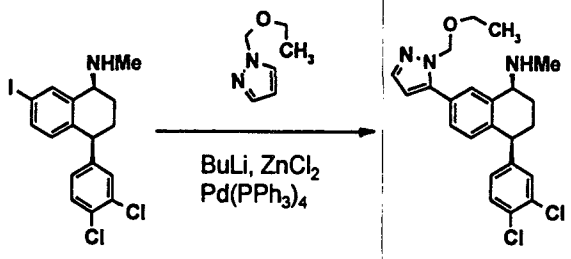


To a solution of the pyrazole product from step (b) (0.184g, 0.00043mol) in ethanol (8ml) was added aqueous 2N HCl solution (5ml) and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature and partitioned between saturated aqueous sodium carbonate and ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the crude product which was purified on silica gel to give the title compound (0.074g, 46%). MS *m/z* 372 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.83 (1H, m), 2.02 (3H, m), 2.58 (3H, s), 3.54 (1H, t), 3.99 (1H, q), 6.80 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.24 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.83 (2H, s).

Example 53

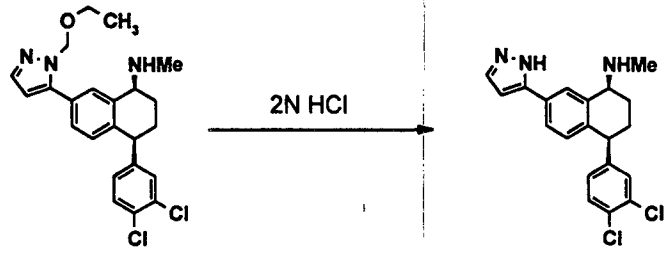
Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-pyrazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(N(1)-ethoxymethyl)pyrazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of N-ethoxymethylpyrazole (prepared using the method described in Example 52(a), but starting with pyrazole) (0.175g, 0.00139mol) in tetrahydrofuran (10ml) at -78°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 10 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). After 20 minutes, the reaction was warmed to room temperature and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.053g) and the iodide from Example 1(a) (0.2g, 0.00046mol) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, washed with saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution and filtered. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (50ml) and the organic phase washed with brine (100ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 80 : 20 : 5 pentane : ethyl acetate : diethylamine to give the subtitle compound (0.154 g, 78%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.90 (3H, t), 1.29 (3H, m), 1.88 (1H, m), 2.04 (3H, m), 3.74 (3H, m), 4.01 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.62 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-pyrazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

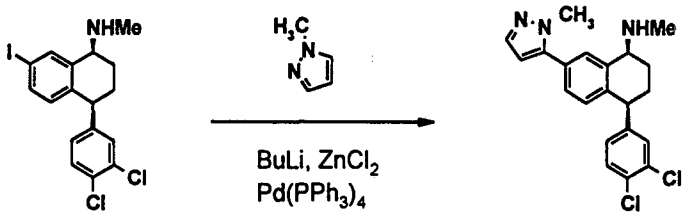


To a solution of the pyrazole from step (a) (0.15g, 0.00038mol) in ethanol (10ml) was added 2N aqueous hydrochloric acid (2ml) and the reaction heated at reflux for 48 hours. The reaction was cooled, the aqueous layer decanted off and the remaining material

dissolved in ethanol and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product purified on silica gel eluting with 80 : 20 : 5 pentane : ethyl acetate : diethylamine to give the title compound (0.045 g, 32%). The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield the hydrochloride salt. MS *m/z* 372 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.30 (1H, s), 2.01 (1H, m), 2.28 (3H, m), 2.90 (3H, s), 3.30 (1H, s), 4.22 (1H, m), 4.59 (1H, br), 6.98 (1H, br), 7.04 (1H, dd), 7.24 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.04 (1H, s).

Example 54

Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(N(2)-methyl)pyrazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of N-methylpyrazole (0.114g, 0.00139mol) in tetrahydrofuran (5ml) at -78°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 10 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). After 45 minutes, the reaction was warmed to 0°C and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.053g) and a solution of the iodide product of Example 1(a) (0.2g, 0.00046mol) in tetrahydrofuran (5ml) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, washed with saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution and filtered. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (50ml) and the combined organics washed with brine (100ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel to give the title compound (0.015g). MS *m/z* 386 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.88 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.57 (2H, s), 3.78 (1H, t), 3.90 (3H, s), 4.01 (1, m), 6.30 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.3, (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.51 (1H, d).

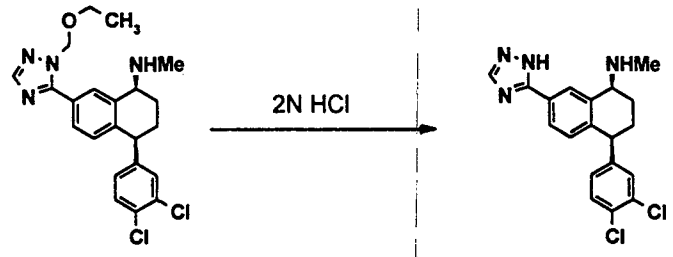
Example 55

Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(1,2,4-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-((2-ethoxymethyl)-1,2,4-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of N(2)-ethoxymethyl-1,2,4-triazole (prepared by the method described in Example 52(a), but starting with 1,2,4-triazole) (0.176g, 0.00139mol) in tetrahydrofuran (10ml) at -78°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 10 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). After 20 minutes, the reaction was warmed to room temperature and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.053g) and the iodide product of Example 1(a) (0.2g, 0.00046mol) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, washed with saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution and filtered. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x30ml) and the combined organics washed with brine (100ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 80 : 20 : 5 pentane : ethyl acetate : diethylamine to give the subtitle compound (0.198 g). MS *m/z* 431 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.86 (3H, m), 1.22 (3H, m), 1.88 (1H, m), 2.08 (3H, m), 2.58 (3H, s), 3.62 (2H, q), 3.80 (1H, q), 4.03 (1H, m), 5.50, (2H, s), 6.92 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.27 (1H, s).

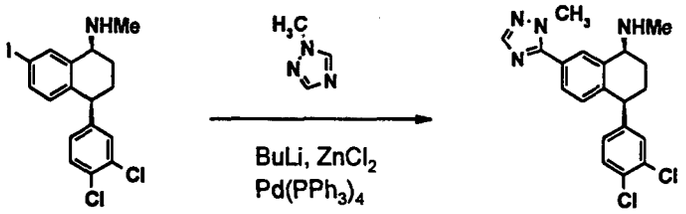
(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(1,2,4-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



To a solution of the pyrazole product of step (a) (0.193g, 0.00044mol) in ethanol (8ml) was added 2N aqueous hydrochloric acid (2ml) and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled, and concentrated under reduced pressure. The mixture was neutralised with saturated aqueous sodium carbonate and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 97 : 3 : 1 dichloromethane : methanol: 0.88 ammonia to give the title compound. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield the hydrochloride salt (0.038g). MS *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ: = 2.06 (1H, m), 2.32 (3H, m), 2.92 (3H, s), 4.26 (1H, m), 4.65 (1H, br), 7.12 (1H, d), 7.2 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.28 (1H, s), 9.24 (1H, s).

Example 56

Cis-(1S)-N-methyl-7-(3-(N(2)methyl-1,2,4-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

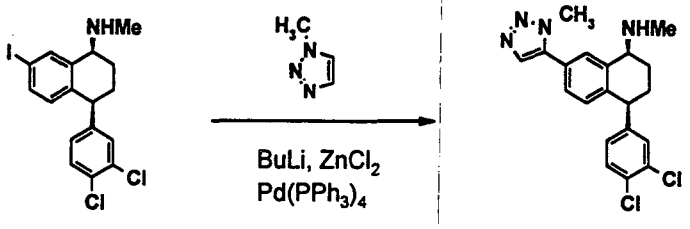


To a solution of N(1)-methyl-1,2,4-triazole (Prepared by the method described in J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 2506) (0.115g, 0.00139mol) in tetrahydrofuran (5ml) at -78°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 10 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). After 15 minutes, the reaction was warmed to room temperature and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.053g) and the iodide product of Example 1(a) (0.2g, 0.00046mol) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, washed with saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution and filtered. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x30ml) and the combined organics washed with brine (100ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent

removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 100 : 100 : 5 pentane : ethyl acetate : diethylamine to give the title compound (0.130 g). The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield the hydrochloride salt. MS *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 2.08 (1H, m), 2.30 (3H, m), 2.9 (3H, s), 3.31 (1H, s), 4.10 (3H, s), 4.30 (1H, m), 4.65 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.65 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.39 (1H, s).

Example 57

Cis-(1S)-N-methyl-7-(5-(N(1)methyl-1,2,3-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of N(1)-methyl-1,2,3-triazole (Prepared by the general method described in J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 2506) (0.115g, 0.00139mol) in tetrahydrofuran (2ml) at -78°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 15 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). The reaction was warmed to 0°C and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.053g) and a solution of the iodide product of Example 1(a) (0.2g, 0.00046mol) in tetrahydrofuran (5ml) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution was added, the mixture stirred for 30 minutes, water was added and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine and dried ($MgSO_4$). The solution was filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 100 : 2.5 : 1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to give the title compound as a pale yellow foam (0.148g, 83%). MS *m/z* 387 $(MH)^+$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.90 (1H, m), 2.05 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.77 (1H, t), 4.04 (1H, t), 4.10 (3H, s), 6.93 (1H, dd), 7.00 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.26 (1H, s), 7.38 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, s).

Example 58

Cis-(1S)-N-methyl-7-(4-(1,2,3-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) N(1)-ethoxymethyl-1,2,3-triazole

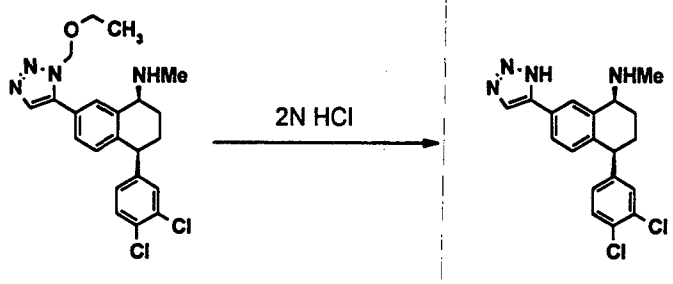
To a solution of 1,2,3-triazole (10g, 0.147mol) in acetone (55ml), cooled in an ice-water bath was added potassium carbonate (20.3g, 0.147mol) followed by chloromethylethylether (13.4ml, 0.147mol), dropwise. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 60 hours. The acetone was removed *in vacuo* and the residue suspended in dichloromethane (100ml), filtered, dried (Na_2SO_4), filtered again and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica eluting with a solvent gradient of 1:1 to 0:100 hexane : dichloromethane to give the subtitle compound.

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(4-(3-(ethoxymethyl)-1,2,3-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of N(1)-ethoxymethyl-1,2,3-triazole (0.353g) in tetrahydrofuran (5ml) at -78°C under nitrogen was added n-butyllithium (2.5M solution in hexane) (0.00139mol) and after 15 minutes, zinc chloride (0.00139mol) (0.5M solution in tetrahydrofuran). The reaction was warmed to 0°C and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.053g) and a solution of the iodide product of Example 1(a) (0.4g, 0.00093mol) in tetrahydrofuran (5ml) added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution was added, the mixture stirred for 1 hour, water added and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine and dried ($MgSO_4$). The solution was filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 100 : 100 : 5 ethyl acetate : pentane : diethylamine to give the subtitle compound as a pale yellow foam (0.5g) which was used without further purification. MS *m/z* 431 $(M)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =

1.20 (7H, m), 2.56 (3H, s), 3.56 (2H, q), 3.77 (1H, t), 4.03 (1H, t), 5.67 (2H, s), 6.93 (1H, dd), 7.00 (1H, dd), 7.27 (1H, s), 7.40 (2H, m), 7.65 (1H, d), 7.79 (1H, s).

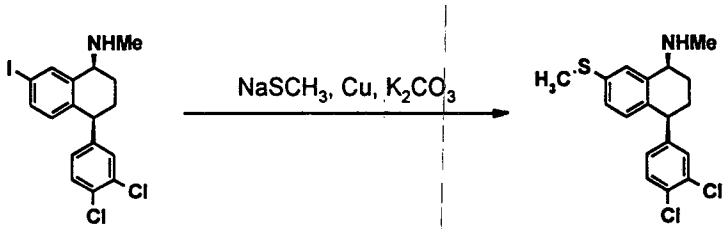
(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-(4-(1,2,3-triazolyl))-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



To a solution of the triazole from step (b) (0.5g, 0.00093mol) in ethanol (15ml) was added aqueous 2N HCl solution (7ml) and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature and the ethanol removed *in vacuo*. The residue was basified with 2M aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the crude product which was purified on silica gel. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield the hydrochloride salt (0.24g). MS *m/z* 373 $(M)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.05 (3H, t), 2.20 (1H, m), 2.70 (3H, t), 2.90 (1H, m), 4.18 (1H, t), 4.49 (1H, t), 6.85 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.60 (2H, m), 7.73 (1H, dd), 8.21 (1H, s), 8.35 (1H, s), 9.25 (1H, d), 9.35 (1H, d).

Example 59

Cis-(1S)-N-methyl-7-(thiomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

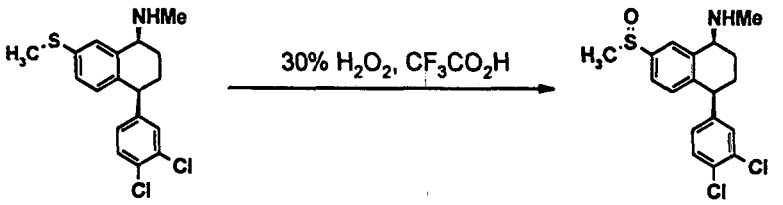


A solution of the iodide product of Example 1(a) (1.3g, 0.02mol), sodium methyl thiolate (0.147g) and copper powder (0.128g) in ethylene glycol (5ml) was warmed to 150°C over 30 minutes. After 1 hour, the reaction was cooled to room temperature and the solvent

removed under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous ethyldiamine tetra-acetic acid di-sodium salt solution, the organic phase separated and washed with brine (4x50ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with a gradient of 100 : 0 : 0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the free base (0.22g, 32%). The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound. MS *m/z* 352 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.20 (1H, s), 2.50 (3H, s), 2.65 (3H, d), 4.10 (1H, m), 4.4 (1H, s), 6.65 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.60 (3H, m).

Example 60

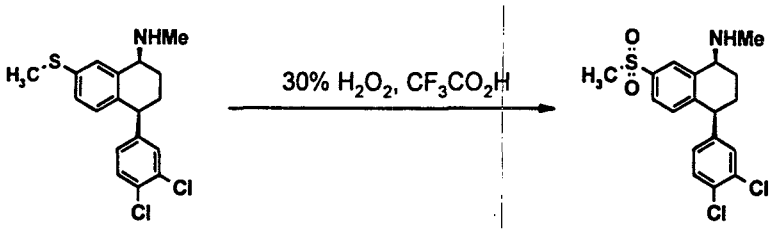
Cis-(1S)-N-methyl-7-(methylsulphinyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



To a solution of the sulphide product of Example 59 (0.154g) in trifluoroacetic acid (2ml) was added 0.3ml of a solution of 30% H_2O_2 (8.6ml) made up to 25 ml with trifluoroacetic acid, at 0°C. After 24 hours, the solvent was removed under reduced pressure and the residue partitioned between aqueous 1N sodium hydroxide solution and ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel with a gradient of 100 : 0 : 0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia, to yield the free base. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound, (0.05g). MS *m/z* 368 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.05 (3H, m), 2.25 (1H, m), 2.70 (3H, d), 2.80 (3H, d), 4.20 (1H, m), 4.50 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.35 (1, d), 7.60 (3H, m), 8.00 (1H, d), 9.40 (2H, d).

Example 61

Cis-(1S)-N-methyl-7-(methylsulphonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

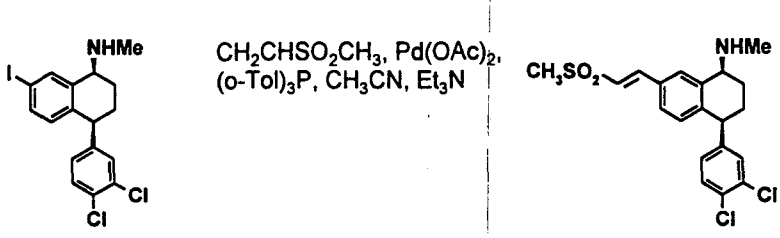


To a solution of the sulphide product of Example 59 (0.282g) in trifluoroacetic acid (4ml) was added 2.2ml of a solution of 30% H_2O_2 (8.6ml) made up to 25 ml with trifluoroacetic acid, at 0°C. After 24 hours at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the residue partitioned between aqueous 1N sodium hydroxide solution and ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using a solvent gradient of 100 : 0 :0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the free base. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound, (0.120g). MS *m/z* 384 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.05 (3H, m), 2.30 (1H, m), 2.7 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.25 (1H, t), 4.60 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.60 (2H, dd), 7.80 (1H, d), 8.30 (1H, s).

Example 62

Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-(methylsulphonyl)ethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

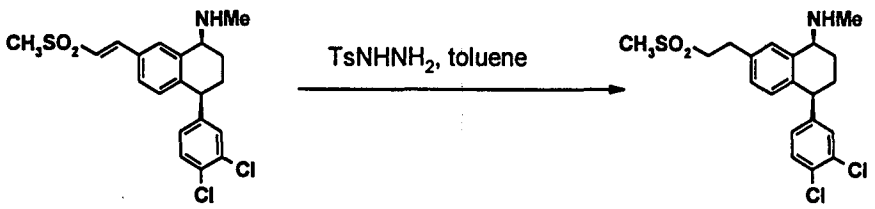
(a) <u>Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-(methylsulphonyl)vinyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine</u>



A solution of the iodide product of Example 1(a) (1.3g, 0.003mol), methyl vinyl sulphone (0.478g, 0.0045mol), palladium acetate (0.056g), tri(o-tolyl)phosphine (0.304g, 0.001mol)

and triethylamine (1.25ml) in acetonitrile (15ml) was heated under reflux for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and 10% aqueous potassium carbonate solution. The organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using a solvent gradient of 100 : 0 : 0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the subtitle compound, (0.9g, 73%). MS *m/z* 410 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.85 (1H, m), 2.00 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.75 (1H, m), 4.00 (1H, t), 6.85 (3H, m), 7.25 (2H, m), 7.35 (1H, d), 7.60 (2H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-(methylsulphonyl)ethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



A solution of the vinyl sulphone product from Example 62(a) (0.615g, 0.0015mol) and tosylhydrazine (1.4g, 0.0075mol) in dry toluene (20ml) was heated at reflux for 7 hours. The reaction was cooled to room temperature and the residue was purified on silica gel using a solvent gradient of 100 : 0 : 0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the free base. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound (0.390g). MS *m/z* 412 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.65 (3H, d), 3.00 (3H, s), 3.05 (3H, m), 3.40 (2H, m), 4.10 (1H, t), 4.40 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.60 (1H, d), 9.05 (2H, s).

Using the procedure described in of Example 62, the following ethylsulphonamides were prepared by reaction of the iodide product of Example 1(a) and the appropriate vinylsulphonamide:

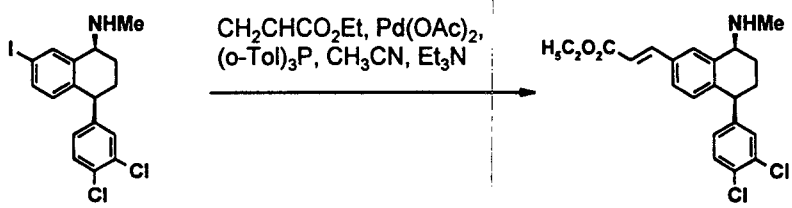


Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
63	$-SO_2NH_2$	(d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.25 (1H, m), 2.65 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.10 (1H, t), 4.40 (1H, s), 6.65 (1H, d), 6.90 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.60 (3H, m), 9.25 (2H, s). MS *m/z* 413 $(MH)^+$.
64	$-SO_2NHCH_3$	(d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.60 (3H, d), 2.65 (3H, s), 2.95 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.10 (1H, t), 4.40 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.60 (2H, d), 9.30 (2H, d). MS *m/z* 427 $(MH)^+$.
65	$-SO_2N(CH_3)_2$	(d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.65 (3 d), 2.80 (6H, s), 3.00 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.10 (1H, t), 4.40 (1H, s), 6.65 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.60 (3H, m), 9.20 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS *m/z* 441 $(MH)^+$.

Example 66

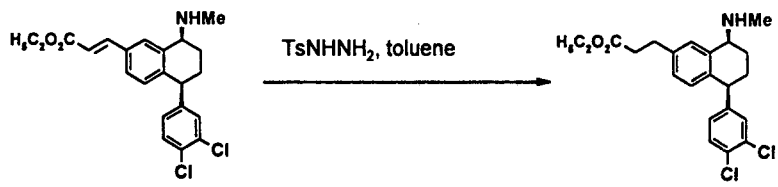
Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-methylcarbamoylethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-ethoxycarbonylvinyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



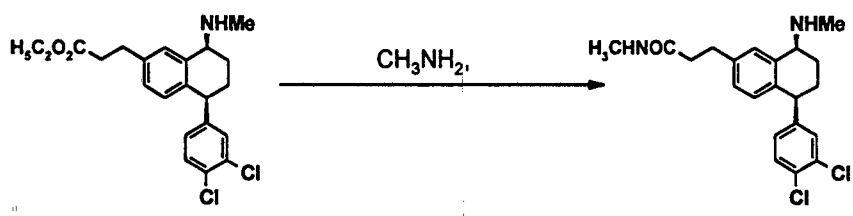
The subtitle compound was prepared using the method described in Example 62(a), using the iodide product of Example 1(a) and ethyl acrylate (yield = 84%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.33 (3H, t), 1.83 (1H, m), 2.02 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.71 (1H, t), 3.98 (1H, dd), 4.28 (2H, q), 6.42 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.68 (1H, d). MS *m/z* 404 $(MH)^+$.

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-ethoxycarbonylethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



The subtitle compound was prepared using the method described in Example 62(b), using the product of step (a) and tosyl hydrazine (yield = 70.4%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.26 (3H, t), 1.82 (1H, m), 2.00 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2.61 (2H, t), 2.92 (2H, t), 3.69 (1H, t), 3.94 (1H, dd), 4.14 (2H, q), 6.70 (1H, dd), 6.95 (2H, dt), 7.20 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.34 (1H, d). MS *m/z* 406 $(MH)^+$.

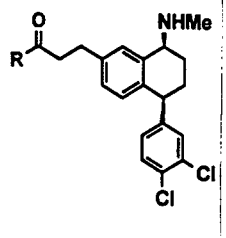
(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-methylcarbamoylethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



The ester product of step (b) (0.19g) and methylamine (5ml) (33% solution in ethanol) were heated at 100°C for 16 hours. The reaction was cooled and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using a solvent of 87 : 12 : 1 to 95 : 5 : 1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the free base. The product was dissolved in ethyl acetate (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound, (0.142g, 68%). ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.21 (1H, m), 2.40 (2H, t), 2.54 (3H, d), 2.67 (3H, s), 2.80 (2H, t), 4.08 (1H, t), 4.35 (1H, br),

6.65 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.80 (1H, d), 9.15 (2H, br). MS *m/z* 391 $(MH)^+$.

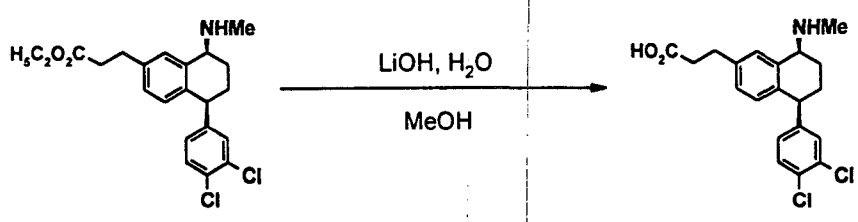
Using the procedure described in Example 66(c), the following amides were prepared by reaction of the ester product of Example 66(b) and the appropriate amine:



Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
67	$-NH(CH_2)_2OH$	(d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.32 (2H, m), 4.09 (1H, t), 4.36 (1H, br), 4.65 (1H, br), 6.66 (1H, d), 7.11 1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.48 1H, s), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.89 (1H, m), 9.13 (2H, br). MS *m/z* 421 $(MH)^+$.
68	$-NHCH_2CH(OH)CH_2OH$	(d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.42 (2H, t), 2.68 (3H, s), 2.80 (2H, t), 2.96 (1H, m), 3.1-3.5 (4H, m), 4.08 (1H, t), 4.36 (1H, br), 6.67 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.85 (1H, br), 9.08 (2H, br). MS *m/z* 451 $(MH)^+$.

Example 69

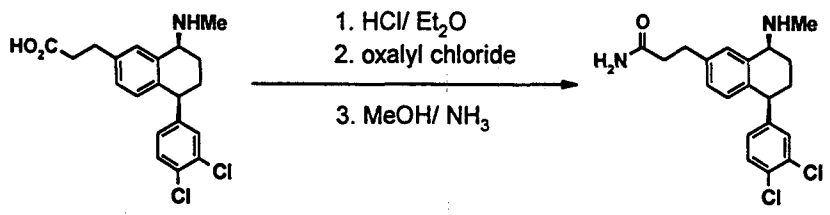
Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-carboxyethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the ester product of Example 66(b) (1.0g, 0.0025mmol) in water (15ml) and methanol (60ml) was added lithium hydroxide (0.419g) and the reaction heated at reflux for 1.25 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. Water (30ml) was added and the pH adjusted to 5-6 by the addition 2N aqueous hydrochloric acid. The slurry was extracted with a mixture of ethyl acetate and methanol (9:1, x3). The combined organics were washed with water (x3), dried (Na_2SO_4) and the solvent removed under reduced pressure. The solid was triturated with pentane:ether (19:1), to give the title compound, (0.80g) as a cream-white solid. MS *m/z* 400 $(MNa)^+$. ^1H NMR (Selected data) ($CDCl_3$): δ = 2.44 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.65-3.03 (3H, m), 3.94 (1H, m), 4.29 (1H, m), 6.78 (1H, d).

Example 70

Cis-(1S)-N-methyl-7-(2-propanamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

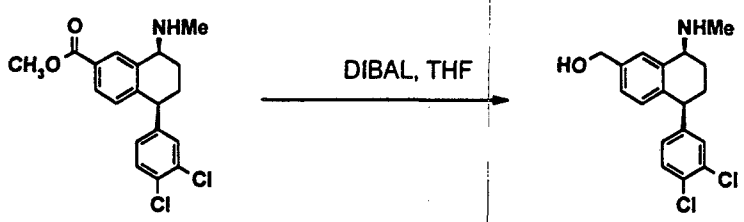


The acid product of Example 69 (0.57g, 0.0015mol) was converted to the hydrochloride salt using ethereal HCl solution and the solvent removed under reduced pressure. This was dissolved in dichloromethane (10ml) and cooled in an ice-water bath, then oxalyl chloride (0.2ml) and N,N-dimethylformamide (cat), added. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The solvent was removed and the solid triturated with dichloromethane. The acid chloride was dissolved in dichloromethane (10ml) and added to a solution of saturated methanolic ammonia (5ml), cooled in an ice-water bath. After 21 hours, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product purified on silica gel using of 93 : 7 : 1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the free base, (18%). 0.1g of this product was dissolved in ethyl acetate (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound. ($CDCl_3$): δ = 1.80 (1H, m),

1.98 (3H, m), 2.52 (5H, m), 2.92 (2H, t), 3.66 (1H, t), 3.96 (1H, q), 5.32 (1H, s), 6.71 (1H, d), 6.95 (2H, dd), 7.21 (2H, dd), 7.34 (1H, d).

Example 71

Cis-(1S)-N-methyl-7-(hydroxymethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the ester product of Example 6(a) (3.53g, 0.096mol) in tetrahydrofuran (100ml) at room temperature was added a solution of di-isobutylaluminium hydride in tetrahydrofuran (29ml, 1M solution) over 15 minutes and the reaction stirred at room temperature. A further 4ml of a solution of di-isobutylaluminium hydride in tetrahydrofuran was added and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. Methanol (5ml) was added followed, cautiously, by saturated aqueous ammonium chloride solution, with water-cooling. Ethyl acetate (200ml) was added and the aqueous phase washed with ethyl acetate. The combined organics were washed with water, brine, dried ($MgSO_4$) , filtered and the solvent removed under reduced pressure. The solid was triturated with diethyl ether to give the title compound (2.15g). The mother liquors were purified on silica gel using of 93 : 7 : 1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia as solvent to yield a second crop of the title compound, (0.34g, total yield = 76%). MS *m/z* 336 $(MH)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.85 (1H, m), 2.02 (3H, m), 2.53 (3H, s), 3.73 (1H, t), 3.95 (1H, dd), 4.67 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 7.11 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.40 (1H, s).

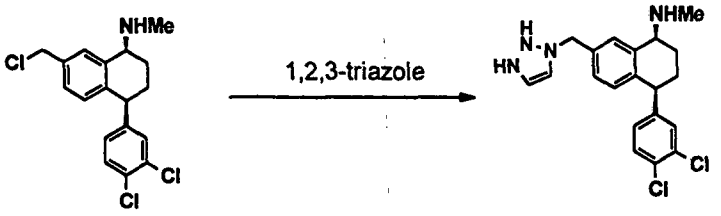
Example 72

Cis-(1S)-N-methyl-7-(N(1)-1,2,3-triazolylmethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(chloromethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

To a solution of the alcohol product of Example 71 (0.34g) in tetrahydrofuran (10ml) at room temperature was added a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether (2ml) followed by thionyl chloride (0.5ml) and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure to give the subtitle compound, (0.42g, 100%). MS *m/z* 354 $(M)^+$. ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ = 2.05 (3H, m), 2.27 (1H, m), 2.69 (3H, t), 4.14 (1H, t), 4.43 (1H, br), 4.74 (2H, s), 6.78 (1H, dd), 7.33 (2H, dd), 7.60 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.71 (1H, d), 9.2 (1H, br), 9.3 (1H, br).

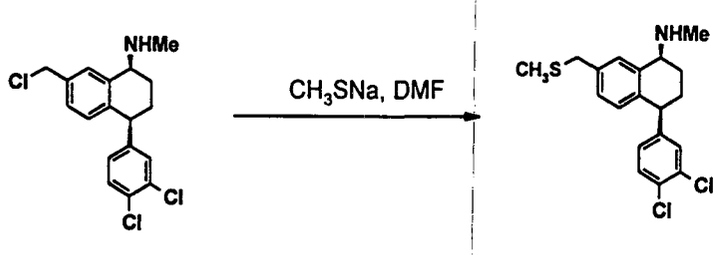
(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(N(1)-1,2,3-triazolylmethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



To 1,2,3-triazole (1g) at 120°C was added (72a) (0.2g) over 10 minutes and the reaction heated at 120°C for 1 hour. The reaction was cooled, water added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using of 93 : 7 : 1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia as solvent to yield the free base, (0.049g). The product was dissolved in ethyl acetate (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound (51 mg, 23%). MS *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.25 (1H, m), 2.65 (3H, s), 4.11 (1H, t), 4.39 (1H, br), 5.60 (2H, s), 6.75 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.60 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.20 (2H, br).

Example 73

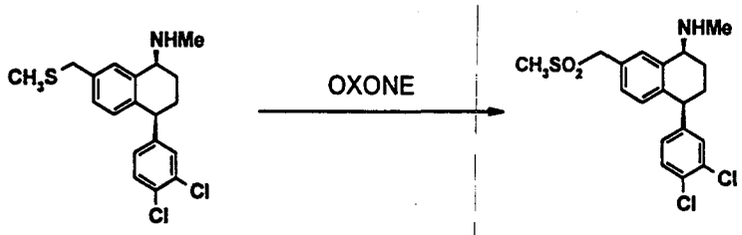
Cis-(1S)-N-methyl-7-((methylthio)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of chloride product of Example 72(a) (0.1g) in N,N-dimethylformamide (5ml) was added sodium methylthiolate (0.55g) and the reaction heated at 75°C for 3 hours. The reaction was cooled, water added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure to yield the title compound, (0.08g). MS *m/z* 366 $(MH)^+$.

Example 74

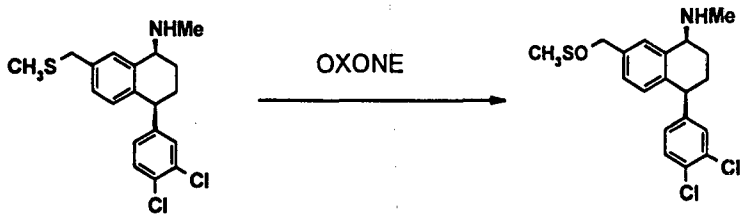
Cis-(1S)-N-methyl-7-((methylsulphonyl)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the sulphide product of Example 73 (0.073g, 0.0002mol) in isopropyl alcohol (2ml), tetrahydrofuran (0.4ml) and water (0.2ml) cooled in an ice-water bath was added OXONE® ($2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$, 0.061g) and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. A further portion of OXONE® (0.061g) was added. After 20 minutes, a few drops of 0.88 ammonia were added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using 93 : 7 : 1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (diluted 1 : 1 with dichloromethane) as solvent to yield the title compound (0.06g, 75%). MS *m/z* 398 $(MH)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.82 (1H, m), 2.0 (3H, m), 2.54 (3H, m), 2.80 (3H, s), 3.73 (1H, t), 3.98 (1H, t), 4.2 (2H, t), 6.82-7.42 (6H, m, Ar).

Example 75

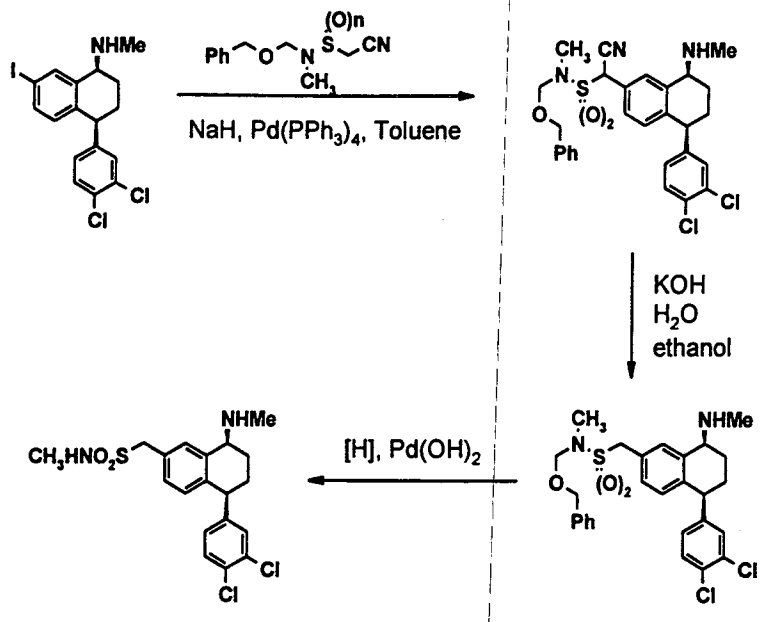
Cis-(1S)-N-methyl-7-((methylsulphinyl)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



To a solution of the sulphide product of Example 73 (0.290g, 0.00079mol) in isopropyl alcohol (8ml), tetrahydrofuran (1.6ml) and water (0.8ml) cooled in an ice-water bath, was added OXONE® (0.27g) and the reaction stirred at room temperature for 6 hours. Water was added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using 93 : 7 : 1 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (diluted 1 : 1 with dichloromethane). The product was dissolved in ethyl acetate and diethyl ether (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* and triturated with diethyl ether to yield the title compound, (0.128g). MS *m/z* 382 $(MH)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.82 (1H, m), 2.01 (3H, m), 2.5 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.70 (1H, t), 3.95 (1H, m), 6.8-7.38 (6H, m, Ar).

Example 76

Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-methylsulphonamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



Steps (i)-(v): Preparation of N-[(benzyloxy)methyl](cyano)-N-methyl-methanesulphonamide

(i) Methyl 2-(chlorosulphonyl)acetate

To a solution of methylthioglycolate (1.3kg, 12.25mol) in dichloromethane (9 litres) was added ice (4.5 litres). Chlorine gas was bubbled gently through the solution, maintaining the temperature below 5°C until the solution maintained a slight green colouration. The solution was degassed with nitrogen to remove excess chlorine, the organic phase collected and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (1.758 kg, 83%) which was used without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 3.91 (3H, s), 4.63 (2H, s).

(ii) Methyl 2-[(methylamino)sulphonyl]acetate

To a solution of the product of step (i) (75g) in tetrahydrofuran (150ml) at 5°C was added a solution of methylamine in tetrahydrofuran (2M solution, 435ml) over one hour. The yellow slurry was allowed to warm to room temperature and after one hour water (750ml) added. Ethyl acetate (750ml) was added and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (500ml). The organics were combined and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (40.2g) which was used without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 2.90 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.77 (1H, br)

(iii) Methyl 2-{[[(benzyloxy)methyl](methyl)amino]sulphonyl}acetate

To a solution of potassium-t-butoxide (14.76g) in tetrahydrofuran (100ml) at 5°C was added a solution of the product of step (ii) (20g) in tetrahydrofuran (50ml) over two hours. After a further hour, a solution of benzylchloromethyl ether (34.35g) in tetrahydrofuran (50ml) was added over 20 minutes, maintaining the temperature below 10°C. After one hour, water (200ml) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (200ml). The organic phase was extracted with ethyl acetate (100ml) and the organics were combined. The solvent was removed under reduced pressure to give the crude product which was used without further purification.

(iv) 2-{[[(benzyloxy)methyl](methyl)amino]sulphonyl}acetamide

To a solution of the product of step (iii) (60g) in tetrahydrofuran (60ml) was added 0.880 ammonia solution (180ml). After 18 hours, the reaction was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was concentrated under reduced pressure, toluene added and the solution concentrated then heated under reflux and allowed to cool to room temperature. The slurry was filtered, washed with toluene and dried under vacuum at 40°C to give the title compound (30%) which was used without further purification. ^{1}H NMR (d_6-DMSO): 2.94 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.22-7.42 (6H, m), 7.69 (1H, br).

(v) N-[(benzyloxy)methyl](cyano)-N-methylmethanesulphonamide

To a solution of N,N-dimethylformamide (4.96ml) in tetrahydrofuran (100ml) at 5°C was added oxalyl chloride (5.28ml). After 30 minutes, a solution of the product of step (iv) (15g, 0.055mol) in tetrahydrofuran (50ml) was added, maintaining the temperature at 5°C. After 30 minutes, pyridine (9.36ml) was added, the reaction warmed to room temperature and water added. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organics combined and the solvent removed under reduced pressure to yield the title compound (13.11g), which

was used without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 3.80 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.60 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.30-7.41 (5H, m).

(a) Cis-(1S)-N-methyl-7-(((N-methyl-N-benzyloxymethyl)sulphonamido)cyanomethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of sodium hydride (0.24g) in toluene (12ml) and DME (2ml) under an atmosphere of nitrogen was added a solution of the product of step (v) (0.726g) in toluene (3ml), maintaining the temperature below 5°C. Tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.231g) was added and the reaction allowed to warm to room temperature. A solution of the iodide product of Example 1(a) (0.864g) in toluene (3ml) was added and the reaction heated at reflux for 96 hours. The reaction was cooled, water (20ml) added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using 100 : 0 to 95 :5 dichloromethane : methanol as the solvent, to give the subtitle compound, (1.1g). MS *m/z* 558 $(MH)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.80 (1H, m), 2.00 (3H, m), 2.50 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.75 (1H, m), 4.00 (1H, t), 4.60 (4H, m), 6.90-7.70 (11H, m, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(((N-methyl- N-benzyloxymethyl)sulphonamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

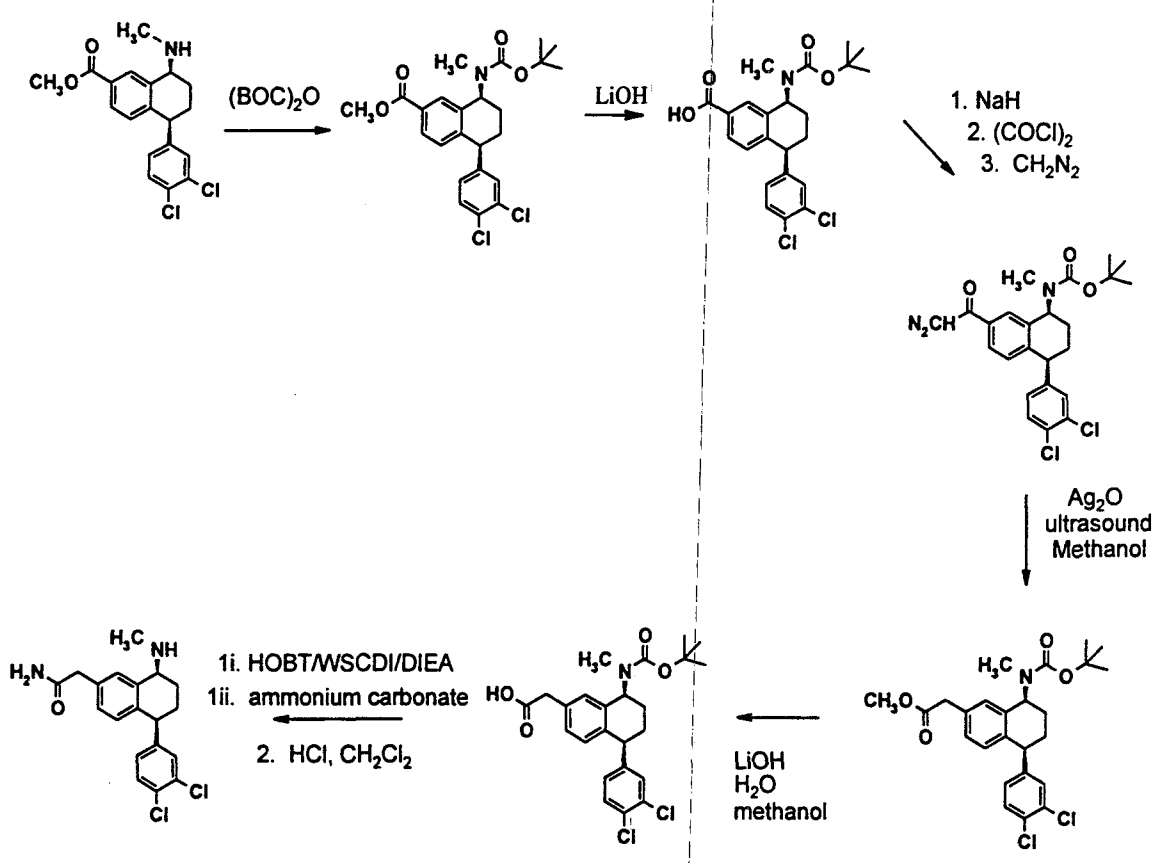
To a solution of potassium hydroxide (0.605g) in water (15ml) was added a solution of the nitrile product of step (a) (1.0g) in ethanol (15ml) and the reaction heated under reflux for 68 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the residue partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound, (0.8g), which was used without further purification. MS *m/z* 533 $(MH)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.60 (3H, m), 1.80 (1H, m), 2.50 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.50 (4H, s), 6.80-7.70 (11H, m).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-methylsulphonamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

To a solution of the product of step (b) (0.28g) in methanol (20ml) and water (10ml) was added palladium hydroxide (0.05g) and methane sulphonic acid (0.2ml) and the reaction heated at 60°C under an atmosphere of hydrogen at 414 kPa (60 p.s.i.) for 20 hours. The reaction was cooled to room temperature and filtered through Arbacel™ filter aid. Water was added to the filtrate, the solution made basic with 1N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using a solvent gradient of 100 : 0 : 0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : ammonia to yield the free base. The product was dissolved in dichloromethane (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo*, triturated with diethyl ether and dried to yield the title compound, (0.080g). MS *m/z* 413 $(MH)^+$. ^1H NMR (d_6-DMSO): δ = 2.00 (3H, m), 2.30 (1H, m), 2.55 (2H, d), 3.30 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.25 (2H, q), 4.40 (1H, s), 6.75 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.60 (2H, m), 9.20 (1H, s), 9.30 (1H, s).

Example 77

Cis-(1S)-N-methyl-7-((carboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(methoxycarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the ester produced in Example 6(a) (4.3g) in tetrahydrofuran (50ml) and di-isopropylethylamine (1.68g) was added di-tert-butyl dicarbonate (2.84g) and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure, toluene added and the solution washed with water (x2), brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using 9 : 1 pentane : ethyl acetate as solvent, to yield the subtitle compound, (4.4g, 80%). MS *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ = 1.54 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.22 (1H, br), 5.30 (0.45H, br), 5.49 (0.55H, br), 6.79 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.91 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(carboxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

A solution of the carbamate produced in step (a) (2.0g) in methanol (120ml) and water (30ml), together with lithium hydroxide monohydrate (0.724g) was heated under reflux for 1.5 hours. The reaction was cooled to room temperature, the residue dissolved in water (60ml) and the pH adjusted to 3-4 using 2N aqueous hydrochloric acid solution. The solution was extracted with dichloromethane (x5), the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound, (1.81g), which was used without further purification. MS *m/z* 467 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.55 (9H, s), 1.80 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.66 (3H, s), 4.22 (1H, br), 5.32 (0.45H, br), 5.50 (0.55H, br), 6.80 (1H, dd), 7.05 (1H, dd), 7.10 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 8.00 (1H, br).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(diazomethylcarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the sodium salt of (77b) (8.0g) in tetrahydrofuran (100ml) at 0°C was added N,N-dimethylformamide (cat.) followed by oxalyl chloride (3.2g, 1.5 equiv.) over 30 minutes. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The solution was cooled to 0°C, a solution of diazomethane (2 equivalents) in diethyl ether (100ml) added and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was cooled again to 0°C, a solution of diazomethane (2 equivalents) in diethyl ether (100ml) added and the reaction stirred at room temperature for a further 16 hours. Nitrogen was bubbled through the solution for 1 hour to remove excess diazomethane and the solvent removed under reduced pressure. The residue was partitioned between diethyl ether and 10% aqueous citric acid, the organic phase separated and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica gel using 3 : 1 pentane : ethyl acetate as solvent, to yield the subtitle compound, (3.7g, 46%). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.52 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.65 (3H, t), 4.21 (1H, br), 5.30 (0.45H, br), 5.48 (0.55H, br), 5.87 (1H, s), 6.79 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.61 (1H, s).

(d) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(methoxycarbonylmethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the compound produced in step (c) (0.173g) in methanol (4ml) was added triethylamine (1ml) and silver (I) oxide (0.024g) and the mixture sonicated in an ultrasound bath for 35 minutes. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified on silica gel using 4 : 1 pentane : ethyl acetate as solvent, to yield the subtitle compound, (57%). MS *m/z* 495 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.53 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.15 (1H, br), 5.30 (0.45H, br), 5.47 (0.55H, br), 6.80 (1H, br), 6.91 (1H, d), 7.09 (3H, m), 7.33 (1H, d).

(e) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(carboxymethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the ester produced in step (d) (0.1g) in methanol (4ml) and water (1ml) was added lithium hydroxide monohydrate (0.042g) and the mixture heated under reflux for 1.25 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. Water was added and the pH adjusted to 2 using 2N aqueous hydrochloric acid. The solution was extracted with ethyl acetate and the combined organics were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (96%), which was used without further purification. MS *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.52 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.15 (1H, br), 5.29 (0.45H, br), 5.46 (0.55H, br), 6.80 (1H, br), 6.93 (1H, d), 7.12 (3H, m), 7.32 (1H, d).

(f) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-((carboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the acid produced in step (e) (0.092g), hydroxybenzotriazole (0.041g), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (0.046g) and ammonium carbonate (0.038g) in dioxan (4ml) was added diisopropylethylamine (0.087ml) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was removed under reduced

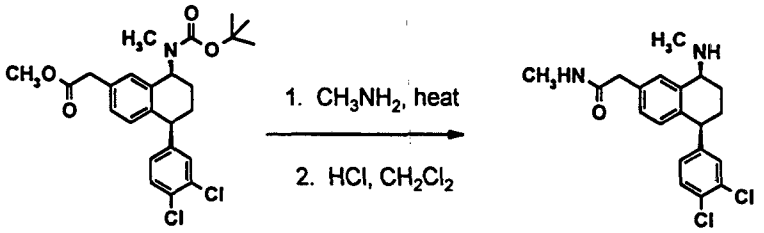
pressure, water added and extracted with ethyl acetate (x2). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (98%), which was used without further purification. MS *m/z* 480 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.52 (9H, m), 1.75 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.15 (1H, t), 5.29 (0.45H, br), 5.41 (0.55H, br), 5.50 (1H, br), 5.69 (1H, br), 6.81 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.10 (3H, m), 7.32 (1H, d).

(g) Cis-(1S)-N-methyl-7-((carboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

A solution of the compound produced in step (f) (0.091g) in dichloromethane (5ml) was cooled in an ice-water bath and the solution saturated with hydrogen chloride gas. The reaction was stirred for 1 hour, the solvent removed under reduced pressure, the residue azeotroped with dichloromethane (x3) and then triturated with diethyl ether to give the title compound, (0.065g, 91%). MS *m/z* 363 $(MH)^+$. ^1H NMR (d_4-MeOH): δ = 1.98 (1H, m), 2.22 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.58 (2H, s), 4.15 (1H, dd), 4.48 (1H, t), 6.88 (1H, d), 7.24 (2H, dt), 7.45 (2H, s), 7.50 (1H, d).

Example 78

Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-methylcarboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-((N-methylcarboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

A solution of the ester product of Example 77(d) (0.043g) in ethanol (0.5ml) and methylamine in ethanol (33% solution) (0.5ml) was heated at 90°C for 3 hours. The reaction was cooled, the solvent removed under reduced pressure and the residue purified on silica gel using 98 : 2 : 0.25 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia as solvent to

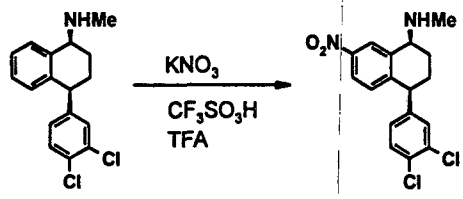
give the subtitle compound (0.033g, 77%). MS *m/z* = 495 $(MNH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.52 (9H, s), 1.25 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.80 (3H, d), 3.54 (2H, s), 4.15 (1H, br), 4.29 (0.45H, br), 5.42 (0.55H, br), 6.82 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.08 (3H, m), 7.32 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-((N-methylcarboxamido)methyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

A solution of the product of step (a) (0.033g) in dichloromethane (5ml) was cooled in an ice-water bath and the solution saturated with hydrogen chloride gas. The reaction was stirred for 1 hour, the solvent removed under reduced pressure, the residue azeotroped with dichloromethane (x3) and then triturated with diethyl ether to give the title compound, (0.023g, 85%). MS *m/z* 377 $(MH)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 2.06 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.72 (3H, d), 3.32 (1H, d), 3.47 (1H, d), 3.95 (1H, br), 4.12 (1H, br), 6.66 (1H, br), 6.83 (1H, d), 7.18 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.70 (1H, s).

Example 79

Cis-(1S)-N-methyl-7-(nitro)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

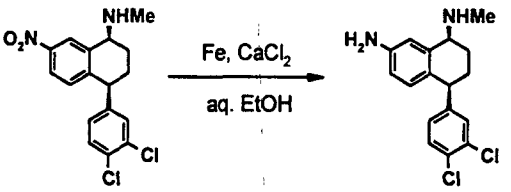


To a stirred solution of cis-(1S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride (7.8g, 0.0228mol) in trifluoroacetic acid (70ml) in an ice-water bath was added triflic acid (7ml) followed by potassium nitrate (2.32g, 0.0228mol). After 1.5 hours, the reaction was poured into a mixture of ice and 0.88 ammonia and extracted with ethyl acetate (2x100ml). The combined organics were washed with brine (200ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with a gradient of 99.8:0.2 to 99.2:0.8

dichloromethane:methanol to give the title compound (3.8g, 44%). [containing ca., 5% of the 5-nitro isomer]. MS *m/z* 351 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.8-2.1 (4H, m), 2.5 (3H, s), 3.8 (1H, t), 4.1 (1H, m), 6.9 (1H, dd), 7.0 (1H, d), 7.2 (1H, s), 7.4 (1H, d), 7.9 (1H, dd), 8.3 (1H, s).

Example 80

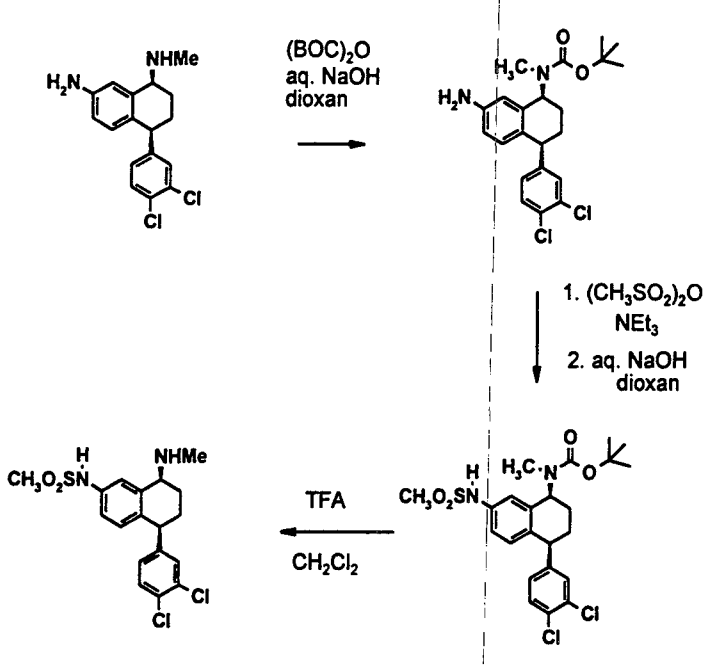
Cis-(1S)-N-methyl-7-(amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the product of Example 79 (14.7g, 0.0419mol) in 85% aqueous ethanol (300ml) was added iron powder (21.1g, 0.376mol) and calcium chloride (2.1g, 0.019mol) and the reaction heated under reflux for 16 hours. The reaction was cooled and filtered through Arbacel™, eluting with ethyl acetate. The collected filtrate was concentrated under reduced pressure, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with a gradient of 98:2 dichloromethane:methanol to 90:10:1 dichloromethane:methanol:ammonia to give the title compound (9 g, 67%). MS *m/z* 321 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.8-2.1 (4H, m), 2.6 (3H, s), 3.7 (2H, br), 3.8 (1H, m), 3.9 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.5 (1H, d), 6.6 (1H, d), 6.9 (1H, s), 7.0 (1H, d), 7.2 (1H, s), 7.3 (1H, d), which was preceded on the column by the 5-amino isomer which was isolated pure following further chromatography, eluting with 99.8:0.2 dichloromethane:methanol (390mg, 3%). MS *m/z* 321 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, partial data): δ = 1.8-2.2 (4H, m), 3.8 (1H,m), 4.0 (1H, m), 6.6 (1H, d), 6.9 (1H, d), 7.0 (1H, d), 7.1 (1H, t), 7.3 (1H, d).

Example 81

Cis-(1S)-N-methyl-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the amine product of Example 80 (0.65g, 0.00202mol) in a mixture of dioxan (8ml), water (2ml) and 1N aqueous sodium hydroxide (2ml), cooled in an ice-water bath, was added a solution of di-tert-butyl dicarbonate (0.442g, 0.00202mol). After 1 hour, the reaction was adjusted to pH 4 using 5% aqueous citric acid solution and extracted with ethyl acetate (2x20ml). The combined organics were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 99.8:0.2 dichloromethane:methanol to give the subtitle compound, (0.33 g, 39%). MS *m/z* 421 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (selected data): δ = 1.5 (9H, s), 1.7 (2H, m), 2.0 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.6 (2H, s), 4.1 (1H, t).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the amine prepared in step (a) (0.32g) and triethylamine (0.328ml) in tetrahydrofuran at room temperature was added methane sulphonic anhydride (0.273g) and the mixture stirred for 1 hour. Water and triethylamine (0.328ml) were added and the mixture extracted with ethyl acetate (x2). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was stirred in a

solution of 1N aqueous sodium hydroxide : dioxan (1:1) for 0.5 hours, extracted into ethyl acetate (x2), the combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound, (0.337g, 89%). MS *m/z* 518 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.56 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.17 (1H, m), 5.41 (1H, m), 6.36 (1H, m), 6.78-7.36 (6H, m, Ar).

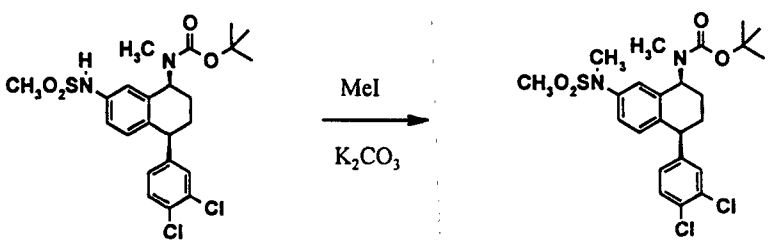
(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (b) (0.12g) in dichloromethane, cooled in an ice-water bath was added trifluoroacetic acid (0.275ml) and the mixture stirred at room temperature for 0.5 hours. Dichloromethane (10ml) was added and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was poured into a cooled solution of 0.880 ammonia : water (1:3) and extracted with ethyl acetate (x2). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 95:5:0.5 dichloromethane: methanol:ammonia to give the title compound (0.06 g, 63%). MS *m/z* 416 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.8-2.0 (4H, m), 2.6 (3H, s), 3.0 (3H, s), 3.8 (1H, m), 4.0 (1H, m), 6.78-7.38 (6H, m, Ar)

Example 82

Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-methyl(methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

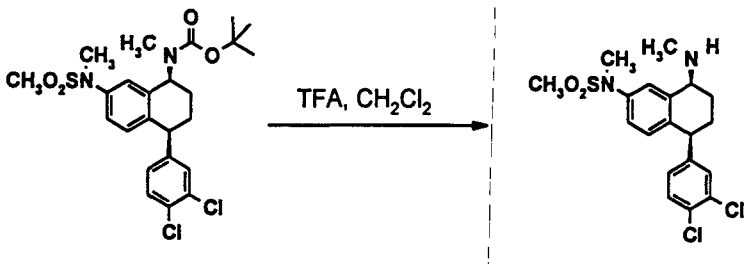
(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(N-methyl(methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the compound of Example 81(b) (0.23g) in acetone (2ml) was added potassium carbonate (0.067g) and methyl iodide (0.09ml) and the reaction heated at reflux

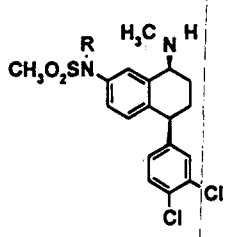
for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure and the residue partitioned between 10% aqueous potassium carbonate and ethyl acetate. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 99.5:0.5 dichloromethane:methanol to give the subtitle compound, (0.15 g, 63%). MS *m/z* 530 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.5 (9H, s), 1.8 (2H, m), 2.0 (1H, m), 2.3 (1H, m), 2.6 (3H, s), 2.9 (3H, s), 3.3 (3H, s), 4.2 (1H, s), 5.5 (1H, m), 6.8-7.3 (6H, m, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-7-(N-methyl(methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the product of step (a) (0.15g) in dichloromethane, cooled in an ice-water bath was added trifluoroacetic acid (0.23ml) and the mixture stirred at room temperature for 0.5 hours. Dichloromethane (10ml) was added and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was poured into a cooled solution of 0.88 ammonia : water (1:1) and extracted with ethyl acetate (x2). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 98:2 dichloromethane:methanol to give the title compound, (0.082 g, 67%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.8-2.0 (4H, m), 2.7 (3H, s), 2.9 (3H, s), 3.2 (3H, s), 3.3 (1H, m), 4.0 (1H, m), 6.8-7.4 (6H, m).

Using the method of Example 82, the following sulphonamides were prepared using the sulphonamide product of Example 81(b) and the appropriate alkylating agent:

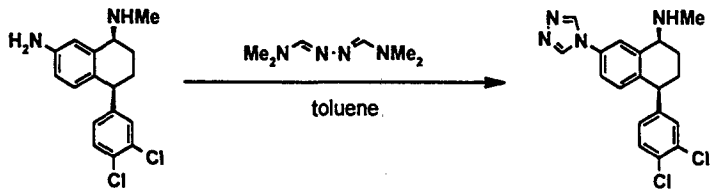


Example No.	R	^{1}H-NMR and mass spectral data
83[1]	$-CH_2CH_2OH$	(d_6-DMSO): δ = 1.92-2.29 (4H, m), 2.64 (3H, m), 3.08 (3H, s), 3.38 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.12 (1H, m), 4.43 (1H, m), 6.78-7.79 (6H, Ar), 9.38 (1H, br), 9.59 (1H, br). MS *m/z* 443 $(MH)^+$.
84[1]	$-CH_2CH_2OCH_3$	(d_6-DMSO): δ = 1.92-2.28 (4H, m), 2.66 (3H, m), 3.08 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.80 (2H, m), 4.16 (1H, m), 4.44 (1H, br), 6.72-7.80 (6H, Ar), 9.47 (1H, br), 9.70 (1H, br). MS *m/z* 457 $(MH)^+$.

1. Hydrochloride salt

Example 85

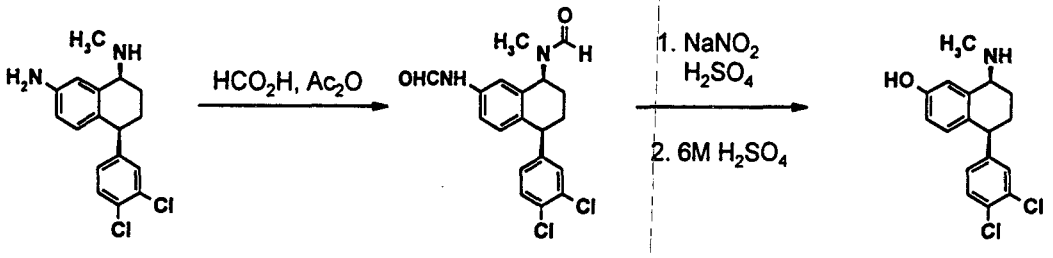
Cis-(1S)-N-methyl-7-(N(4)-1,2,4-triazolyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



To a solution of the product of Example 80 (0.4g, 0.00125mol) in toluene (10ml) was added N'-[(E)-(dimethylamino)methylidene]-N,N-dimethylhydrazonoformamide (J.Chem. Soc. (C)., 1967, 1664) (0.212g) and *p*-toluene sulphonic acid (0.284g) and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled, diluted with ethyl acetate and made basic with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel, eluting with a solvent gradient of 100 : 100 : 5 ethyl acetate : pentane : diethylamine to 100 : 5 : 5 ethyl acetate : methanol : diethylamine to yield the title compound, (0.194g, 42%). MS *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.93 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.78 (1H, t), 4.06 (1H, t), 6.97 (1H, dd), 6.99 (1H, dd), 7.13 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 8.46 (2H, s).

Example 86

Cis-(1S)-N-methyl-7-hydroxy-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-formyl-7-(N-formylamino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

Formic acid (2.45ml) was added to a stirred solution of acetic anhydride (4.9ml), cooled in an ice-water bath. This was heated to 50°C for 0.25h, cooled to 5°C and added to a solution of the product of Example 80 (1.37g) in formic acid (2.6ml). The reaction was stirred at room temperature for 2 hours, ice-water added and the mixture extracted with dichloromethane (x2). The combined organics were washed with 1N aqueous sodium hydroxide solution, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel, eluting with a solvent gradient of 100 : 0 to 95 : 5 dichloromethane : methanol to yield the subtitle compound, (1.1g, 74%). MS *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1.95 (3H, m), 2.30 (1H, m), 2.75 (2H, d), 2.80 (1H, d), 4.20 (1H, m), [4.70 (m), 5.70 (t), 1H], 6.80-8.70 (6H, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-formyl-7-(hydroxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (a) (0.995g) in acetone (28.5ml) was added a mixture of concentrated sulphuric acid (5.7ml) and water (28.5ml), in an ice-water bath. Sodium nitrite (0.217g) was added, stirred in the ice-water bath for 0.5 hours and then allowed to warm to room temperature. The reaction was heated at 75°C for 2 hours, cooled in an ice-water bath and made basic with concentrated aqueous ammonium hydroxide solution. The reaction was extracted with ethyl acetate (x3), the combined organics washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude

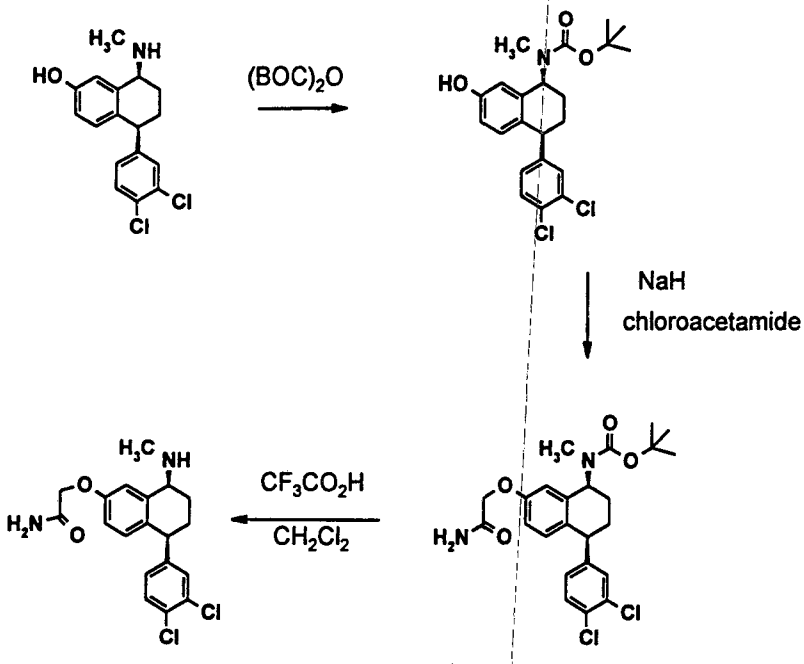
product was purified on silica gel, eluting with a solvent gradient of 100 : 0 dichloromethane : methanol to 95 : 5 dichloromethane : methanol to yield the subtitle compound, (0.66g, 66%). MS *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.00 (4H, m), 2.8 (3H, m), 4.15 (1H, m), [4.70 (m), 5.70 (m), 1H], 6.60-8.3 (6H, Ar).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-hydroxy-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (b) (0.64g) in dioxan (10ml) was added 6M aqueous hydrochloric acid (15ml) and the reaction heated at reflux for 3.5 hours. The reaction was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure and water added. The solution was made basic using concentrated aqueous ammonium hydroxide solution, extracted with ethyl acetate (x3) and the combined organics washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel, eluting with a solvent gradient of 100 : 0 : 0 to 95 : 5 : 0.5 dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia to yield the title compound. MS *m/z* 322 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.80 (1H, m), 2.00 (3H, m), 2.50 (3H, s), 3.70 (1H, t), 3.95 (1H, m), 6.60 (1H, m), 6.65 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.95 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 7.30 (1H, d).

Example 87

Cis-(1S)-N-methyl-7-(carboxamidomethyloxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(hydroxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of Example 86 (0.4g, 0.00124mol) in dichloromethane (15ml) and di-isopropylethylamine (0.23ml), was added di-tert-butyl dicarbonate (0.297g, 0.00136mol). After 22 hours, the reaction was washed aqueous citric acid solution (x3) and water (x3). The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 9 : 1 pentane : ethyl acetate to 5 : 1 pentane : ethyl acetate to give the subtitle compound (0.41 g). MS *m/z* 422 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.53 (9H, s), 1.7 (2H,m), 1.96 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.6 (3H, d), 4.08 (1H, s), 5.38 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.70 (2H, dd), 6.82 (2H, m), 7.04 (1H, d), 7.30 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-7-(carboxamidomethyloxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (a) (0.03g) in tetrahydrofuran (2ml) at room temperature was added sodium hydride (0.0025g, 80% dispersion in oil) and stirred for 10 minutes. Chloroacetamide (0.0072g) was added and the reaction heated at 50-60°C for 2 hours and then stirred at room temperature for 21 hours. Water (15ml) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were washed with water,

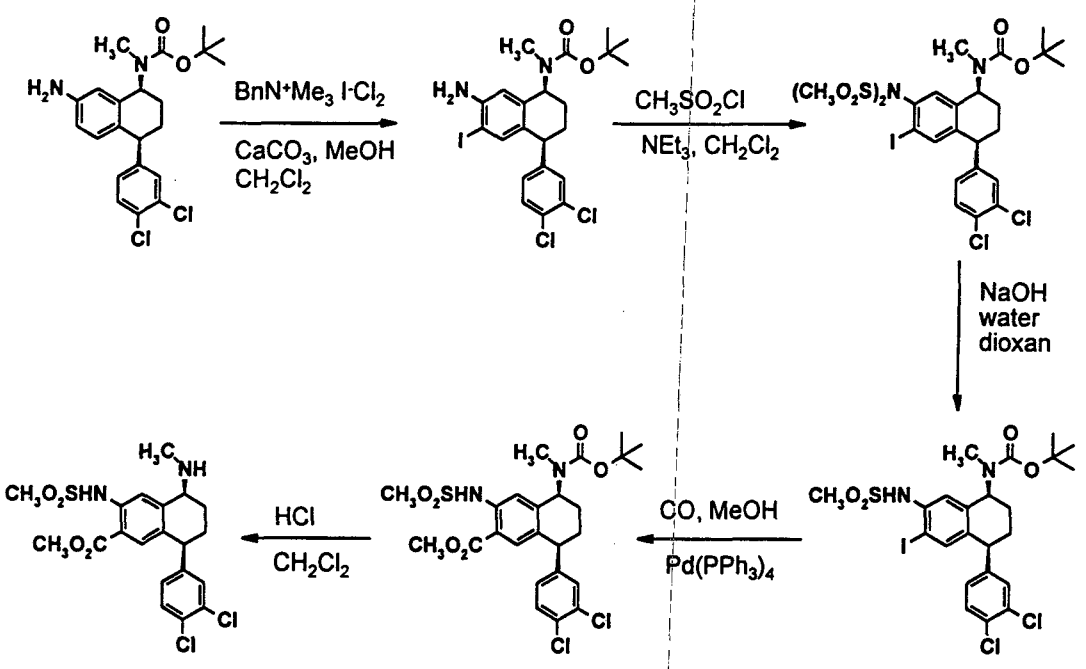
dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound, which was used without further purification. MS *m/z* 496 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR (partial data) ($CDCl_3$): δ = 1.50 (9H, s), 1.74 (2H, m), 2.0 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.62 (3H, s), 4.14 (1H, m), 5.50 (1H, d), 6.78 (2H, m), 6.90 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.35 (1H, d).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-7-(carboxamidomethyloxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

To a solution of the product of step (b) (0.034g) in dichloromethane (0.4ml) was added trifluoroacetic acid (0.054ml). After 1.5 hours, saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added. The aqueous layer was made basic (pH 10) with ammonia solution and extracted with dichloromethane (x2). The combined organics were washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to give the free base, (0.01g). The product was dissolved in ethyl acetate (2ml) and a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo*, triturated with diethyl ether and dried to yield the title compound (16 mg). MS m/z 379 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.82 (1H, m), 1.9 (1H, m), 2.00 (2H, t), 2.52 (3H, s), 3.67 (1H, t), 3.95 (1H, t), 4.51 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.74 (3H, m), 6.95 (2H, dt), 7.20 (1H, s), 7.35 (1H, d).

Example 88

Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxymethyl)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-iodo-7-amino-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of Example 81(a) (1.55g, 0.00368mol) in dichloromethane (35ml) and methanol (14ml) was added calcium carbonate (0.52g, 0.00519mol) and benzyltrimethylammonium dichloroiodate (1.4g, 0.00402mol) and the reaction stirred for 4 hours. The mixture was poured into saturated aqueous sodium thiosulphate solution (50ml) and extracted with dichloromethane (x2). The organic phases were combined, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica eluting with 95 : 5 to 9 : 1 pentane : ethyl acetate to give the subtitle compound, (0.867g, 43%). MS *m/z* 564 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.50 (9H, s), 1.65 (2H, m), 1.93 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.62 (1.8H, s), 2.64 (1.2H, s), 4.06 (3H, m), 5.16 (0.4H, br), 5.36 (0.6H, br), 6.57 (1H, s), 6.83 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.34 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(iodo)-7-((bis-methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the compound of step (a) (0.627g, 0.00115mol) in dichloromethane (10ml), cooled in an ice-water bath was added triethylamine (0.4ml, 0.00287mol) and methane sulphonyl chloride (0.195ml, 0.00252mol) and the reaction stirred for 17 hours.

The mixture was partitioned between dichloromethane (25ml) and water (25ml), the aqueous phase extracted with dichloromethane (15ml) and the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica eluting with 85 : 15 to 4 : 1 pentane : ethyl acetate to give the subtitle compound, (0.705g, 87%). MS *m/z* 720 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.50 (9H, s), 1.77 (2H, br), 1.99 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.64 (3H, s), 3.42 (2.1H, s), 3.49 (0.9H, br), 3.58 (0.9H, br), 3.63 (2.1H, s), 4.15 (1H, m), 5.23 (0.3H, br), 5.39 (0.7H, br), 6.73 (1H, br), 7.16 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.55 (1H, s).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(iodo)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the compound of step (b) (0.705g, 0.001mol) in dioxan (9ml) was added 2M aqueous sodium hydroxide (5ml) and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The dioxan was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between water (40ml) and ethyl acetate (30ml). The aqueous phase was made acid (pH4) by the addition of 10% aqueous citric acid and extracted with ethyl acetate. The organics were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound (0.62g, 99%). MS *m/z* 642 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.53 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.12 (1H, m), 5.25 (0.35H, br), 5.36 (0.65H, br), 6.60 (1H, s), 6.80 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.40 (3H, m).

(d) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(methoxycarbonyl)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (c) (0.283g, 0.00045mol) in methanol (10ml) was added triethylamine (0.095ml), and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.026g) and the reaction heated at 80°C under an atmosphere of carbon monoxide at 690 kPa (100p.s.i.) for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature, the solvent removed *in vacuo* and the residue purified on silica using 3 : 1 pentane : ethyl acetate to give the subtitle compound, (0.235g, 93%). MS *m/z* 574 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.54 (9H, s),

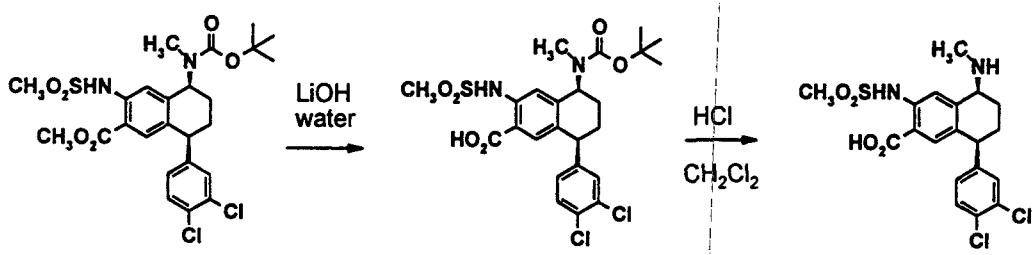
1.77 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.19 (1H, m), 5.27 (0.25H, br), 5.39 (0.75H, br), 6.79 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.63 (1H, s), 10.3 (1H, s).

(e) Cis-(1S)-N-methyl-6-(methoxycarbonyl)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of the product of step (d) (0.037g) in dichloromethane (5ml), cooled in an ice-water bath, for 10 minutes. The reaction was stirred for 40 minutes and the solvent removed under reduced pressure to yield the title compound (0.032g). MS *m/z* 455 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.99 (1H, m), 2.17 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.19 (1H, dd), 4.56 (1H, t), 7.24 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.80 (1H, s).

Example 89

Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxy)-7-((methylsulphony)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

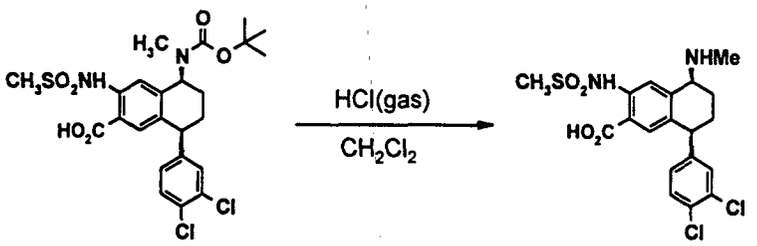


(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(carboxy)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of Example 88(d) (0.185g, 0.00033mol) in tetrahydrofuran (5ml) was added water (5ml) and lithium hydroxide monohydrate (0.03g) and the reaction stirred at room temperature for 16 hours, heated at 50°C for 7 hours and then stirred at room temperature for a further 16 hours. The tetrahydrofuran was removed under reduced pressure, the residue partitioned between dichloromethane (30ml) and water (30ml) and acidified with 10% aqueous citric acid solution. The aqueous layer was washed with dichloromethane and the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the subtitle compound, (0.177g, 98%). MS *m/z*

560 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.55 (9H, s), 1.77 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.67 (0.6H, br), 2.72 (2.4H, s), 3.07 (3H, s), 4.18 (1H, m), 5.34 (1H, br), 6.81 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.53 (1H, br), 7.70 (1H, br), 10.15 (0.2H, br), 10.18 (0.8H, s).

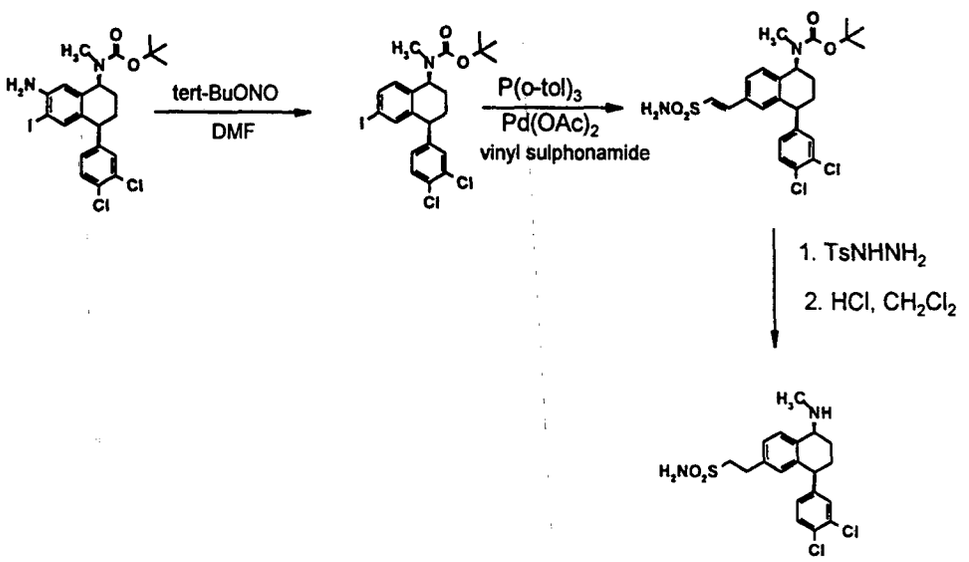
(b) Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxy)-7-((methylsulphonyl)amino)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of the compound of step (a) (0.021g) in dichloromethane (5ml), cooled in an ice-water bath, for 20 minutes. The reaction was stirred for 17 hours and the solvent removed under reduced pressure to yield the title compound (0.017g, 92%). MS *m/z* 443 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.99 (1H, m), 2.26 (3H, m), 2.89 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.18 (1H, m), 4.55 (1H, br), 7.22 (1H, d), 7.50 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.79 (1H, s).

Example 90

Cis-(1S)-N-methyl-6-(2-(sulphonamido)ethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-iodo-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To N,N-dimethylformamide (1ml) at 60°C was added tert-butylnitrite (0.07ml), followed by a solution of the product of Example 88(a) (0.24g, 0.00044mol) in N,N-dimethylformamide (1ml). After 10 minutes, the reaction was cooled to room temperature, and the reaction mixture partitioned between ethyl acetate (50ml) and water (50ml). The organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified on silica eluting with a solvent gradient of 95 : 5 to 9: 1 pentane : ethyl acetate to yield the subtitle compound (0.134g, 57%). MS *m/z* 549 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.51 (9H, s), 1.74 (2H, br), 1.96 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.62 (3H, s), 4.13 (1H, m), 5.21 (0.35H, br), 5.40 (0.65H, br), 6.79 (1H, br), 6.95 (1H, br), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.58 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(2-(sulphonamido)vinyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

The subtitle compound was prepared by the general method described in Example 62(a), using the product of step (a) and vinylsulphonamide. MS *m/z* 528 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.53 (9H, s), 1.75 (2H, br), 2.01 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.63 (3H, s), 4.19 (1H, m), 4.72 (2H, s), 5.28 (0.4H, br), 5.45 (0.6H, br), 6.83 (2H, m), 7.11 (3H, m), 7.35 (3H, m).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(2-(sulphonamido)ethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

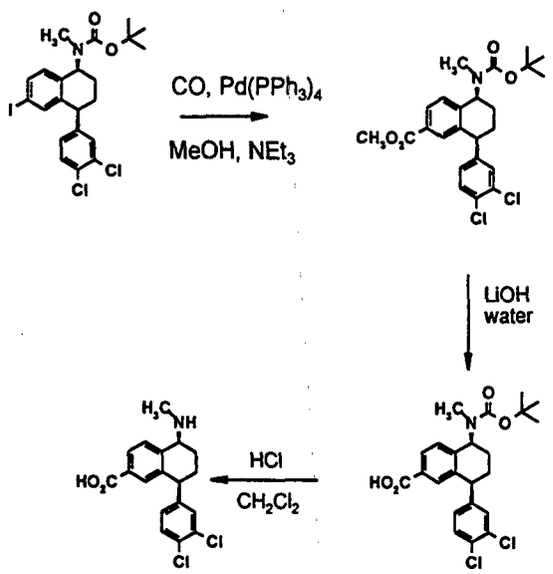
The subtitle compound was prepared by the general method described in Example 62(b), using the compound of step (b). MS *m/z* 530 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.51 (9H, s), 1.73 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.34 (2H, m), 4.16 (1H, br), 4.54 (2H, br), 5.27 (0.3H, br), 5.42 (0.7H, br), 6.80 (2H, br), 7.11 (3H, m), 7.36 (1H, m).

(d) Cis-(1S)-N-methyl-6-(2-(sulphonamido)ethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

The title compound was prepared by the method of Example 89(b), starting with the compound of step (c). MS *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.99 (1H, m), 2.23 (3H, m), 2.83 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.17 (1H, dd), 4.46 (1H, br), 6.83 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.3 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.53 (2H, m).

Example 91

Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(methoxycarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

The subtitle compound was prepared by the method of Example 6(a), starting with the product of Example 90(a). MS *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.50 (9H, s), 1.74 (2H, br), 2.01 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.24 (1H, m), 5.29 (0.4H, br), 5.46 (0.6H, br), 6.78 (1H, br), 7.05 (1H, s), 7.30 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.92 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(carboxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

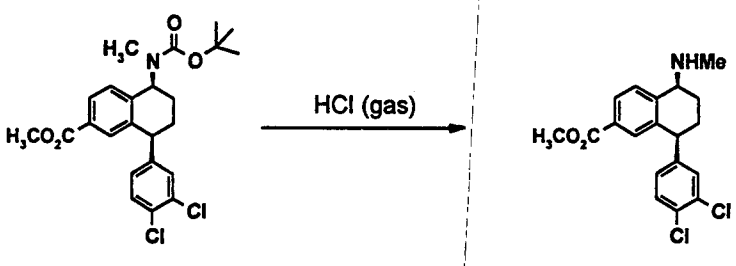
The subtitle compound was prepared by the method of Example 89(a), starting with the compound of step (a). MS *m/z* 467 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.54 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.64 (3H, s), 4.24 (1H, m), 5.31 (0.4H, br), 5.50 (0.6H, br), 6.79 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.33 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7,97 (1H, d).

(c) Cis-(1S)-N-methyl-6-(carboxy)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride

The title compound was prepared by the method of Example 89(b), starting with the product of Example 91(b). MS *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 1.99 (1H, m), 2.25 (3H, m), 2.86 (3H, s), 4.24 (1H, dd), 4.56 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.44 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.99 (1H, d).

Example 92

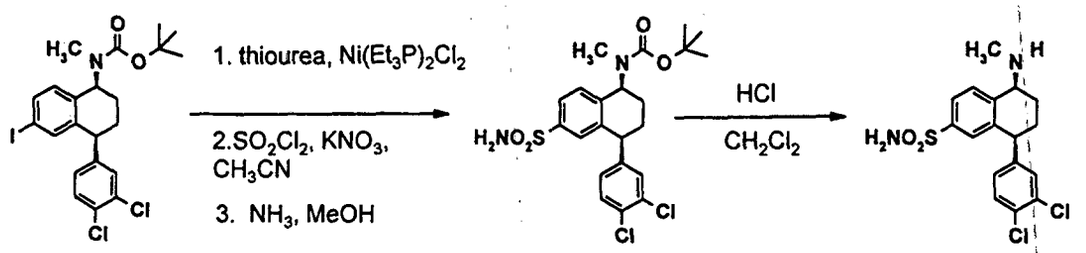
Cis-(1S)-N-methyl-6-(methoxycarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine hydrochloride



The title compound was prepared by the method of Example 89(b), starting with the product of Example 91(a). MS *m/z* 364 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): δ = 2.01 (1H, m), 2.24 (3H, m), 2.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.23 (1H, dd), 4.57 (1H, br), 7.20 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.98 (1H, d).

Example 93

Cis-(1S)-N-methyl-6-sulphonamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine



(a) Cis-(1S)-N-methyl-N-tert-butoxycarbonyl-6-(sulphonamido)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of Example 90(a) (0.522g, 0.001mol) and thiourea (0.114g, 0.0015mol) in N,N-dimethylformamide (2ml) was added bis(triethylphosphine)nickel-dichloride (0.0366g) and sodium cyanoborohydride (1M solution in tetrahydrofuran) (0.15ml). The reaction was heated at 60°C for 4 hours and then stirred at room temperature for 16 hours. A solution of aqueous sodium hydroxide (1N, 5ml) was added, the reaction stirred for 1 hour and made acid using 10% aqueous citric acid solution. The reaction was extracted with ethyl acetate, the organic phase washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure to give a crude thiol (0.49g), which was used without further purification. A solution of the crude thiol (0.1g) in acetonitrile (2ml) was cooled in an ice-water bath and sulphuryl chloride (0.08g) and powdered potassium nitrate (0.06g) added. After 1 hour, saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added and the mixture extracted with diethyl ether. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in saturated ammoniacal methanol solution and allowed to stand for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified on silica eluting with 97.5 : 2.5 dichloromethane : methanol to give the subtitle compound, (0.031g). MS *m/z* 501 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.54 (9H, s), 1.80 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.65 (3H, s), 4.25 (1H, br), 4.80 (2H, br), 5.30 (0.45H, br), 5.47 (0.55H, br), 6.79 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.80 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-methyl-6-sulphonamido-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine

To a solution of the product of step (a) (9.031g) in dichloromethane (5ml) cooled in an ice-water bath, hydrogen chloride gas was added until the solution was saturated. After

stirring for 1 hour, the solvent was removed *in vacuo* and the residue azeotroped with dichloromethane (x2) and triturated with diethyl ether. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified on silica eluting with 93:7:1 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, to give the title compound (0.15g). MS *m/z* 385 $(MH)^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.86 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.07 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.75 (1H, t), 4.04 (1H, t), 4.70 (2H, br), 6.94 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.74 (1H, dd).

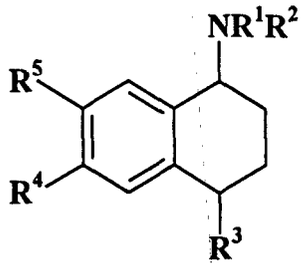
Example 94

Biological activity

A number of compounds were assayed for their ability to inhibit the up-take of serotonin by human serotonin transporters as described in Test A. Compounds having an IC_{50} value ≤ 100 nM included the title compounds of Examples 1-4, 6-31, 33-35, 37, 39-53, 55, 56, 58-68, 70-72, 74, 76-87, 89-91 and 93.

Claims:

1. A compound of formula I,



I

wherein

R^1 and R^2 independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^3 represents phenyl substituted by at least one group selected from halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy; and

R^4 and R^5 independently represent H or $-(CH_2)_n$-A, wherein n represents 0, 1 or 2, provided that at least one of R^4 and R^5 is other than H;

A represents:

$CONR^6R^7$ or $SO_2NR^6R^7$, wherein R^6 and R^7 independently represent H, C_{3-6} cycloalkyl or C_{1-6} alkyl,

the C_{1-6} alkyl group being optionally substituted by one or more groups selected from OH, CO_2H, C_{3-6} cycloalkyl, NH_2, $CONH_2$, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl and a 5- or 6-membered heterocyclic ring (containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O);

in addition, R^6 and R^7 may, together with the N atom to which they are attached, represent a pyrrolidine or piperidine ring (which rings are optionally substituted by OH or $CONH_2$) or a morpholine ring (which is optionally substituted by $CONH_2$);

CO_2R^8, wherein R^8 represents H or C_{1-6} alkyl;

NR^9R^{10}, wherein R^9 and R^{10} independently represent H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by OH or C_{1-6} alkoxy), (C_{1-6} alkyl)SO_2-, (C_{1-6} alkyl)CO-, H_2NSO_2- or H_2NCO-;

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O, optionally substituted by one or more groups selected from C_{1-6} alkyl, NH_2, OH, =O and $CONHCH_3$;

$S(O)_x(C_{1-6}$ alkyl), wherein x represents 0, 1 or 2;

OH;

CN;

NO_2; or

C_{1-6} alkoxy optionally substituted by one or more groups selected from SO_2NH_2 and $CONH_2$;

provided that when NR^1R^2 represents N(H)methyl, R^4 represents H and R^3 represents 4-chlorophenyl, then R^5 does not represent methoxy;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound as claimed in claim 1, wherein NR^1R^2 represents N(H)methyl.

3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2, wherein R^3 represents 3,4-dichlorophenyl.

4. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^4 represents H.

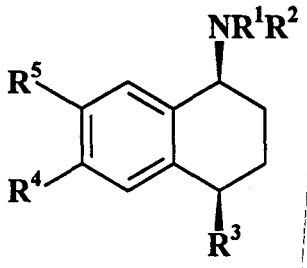
5. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^5 represents $-(CH_2)_n$-A.

6. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein A represents $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$ or NO_2.

7. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein one of R^6 and R^7 represents H, and the other represents H or C_{1-6} alkyl optionally substituted by OH.

8. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein n represents 0.

9. A compound as claimed in claim 1, having the stereochemistry shown in formula Ia,



Ia

wherein R^{1-5} are as defined in claim 1.

10. A compound as defined in claim 1, for use as a pharmaceutical.

11. A pharmaceutical formulation containing a compound as defined in claim 1, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

12. Use of a compound as defined in claim 1, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated.

13. The use as claimed in claim 12, wherein the disorder is depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders or sexual dysfunction including premature ejaculation.

14. Use of N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of premature ejaculation.

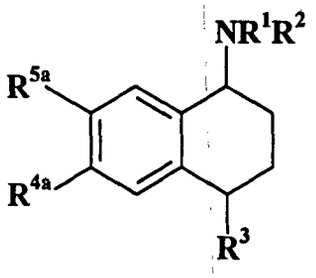
15. A method of treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, comprising the administration of an effective amount of a compound as defined in claim 1 to a patient in need of such treatment or prevention.

16. A method of treatment or prevention of premature ejaculation, comprising the administration of an effective amount of N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a patient in need of such treatment or prevention.

17. A method of increasing ejaculatory latency which comprises the administration of an effective amount of a compound as defined in claim 1, or N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a male desiring increased ejaculatory latency.

18. A process for the production of a compound as defined in claim 1, which includes:

(a) when one of R^4 and R^5 represents $CONR^6R^7$ and the other represents H, reaction of a compound of formula II,



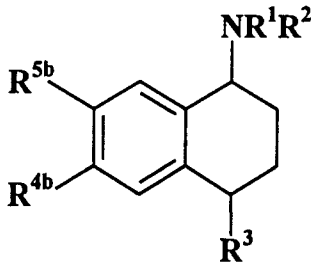
II

wherein R^{1-3} are as defined in claim 1, and one of R^{4a} and R^{5a} represents iodo and the other represents H, with CO and an amine of formula III,

HNR^6R^7 III

wherein R^6 and R^7 are as defined in claim 1, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(b) when one of R^4 and R^5 represents $SO_2NR^6R^7$ and the other represents H, reaction of a compound of formula IV,

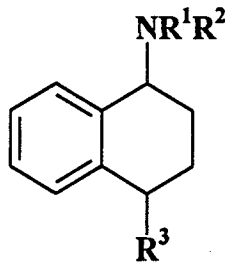


IV

wherein R^{1-3} are as defined in claim 1, and one of R^{4b} and R^{5b} represents SO_2Cl and the other represents H, with an amine of formula III, as defined above;

(c) when one of R^4 and R^5 represents $CO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with CO and a C_{1-6} alkanol in the presence of a Pd(0) catalyst;

(d) when one of R^4 and R^5 represents NO_2 and the other represents H, reaction of a compound of formula V,

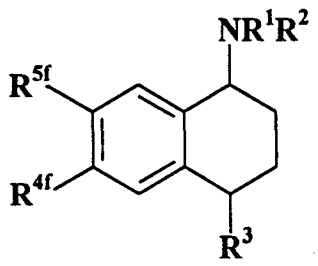


V

wherein R^{1-3} are as defined in claim 1, with an alkali metal nitrate and a sulphonic acid;

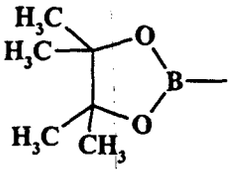
(e) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a N atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula II as defined above, with a heterocyclic compound containing an NH group in the ring, in the presence of a copper catalyst;

(f) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a C atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula VI,



VI

wherein R^{1-3} are as defined in claim 1, and one of R^{4f} and R^{5f} represents a group of formula



and the other represents H, with a heterocyclic compound containing an C-Br or C-I group in the ring, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(g) when one of R^4 and R^5 represents a heterocyclic ring attached to the rest of the molecule by a C atom, and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a heterocyclic compound which is optionally substituted with iodo on the C atom by which the heterocyclic ring will be attached to the rest of the molecule, in the presence of butyl lithium and a Pd(0) catalyst;

(h) when one of R^4 and R^5 represents $S(O)_x(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula VII,

$NaS(C_{1-6}$ alkyl) **VII**

in the presence of a copper or palladium catalyst, followed by oxidation if desired to give compounds in which x is 1 or 2;

(i) when one of R^4 and R^5 represents CN and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with zinc cyanide, in the presence of a Pd(0) catalyst;

(j) when one of R^4 and R^5 represents $CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ or $CH_2CH_2SO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula IX,

CH_2=CHA^k **IX**

wherein A^k represents $SO_2NR^6R^7$ or $SO_2(C_{1-6}$ alkyl) as appropriate, in the presence of a Pd(II) catalyst, followed by reduction of the resulting alkene; or

(k) when one of R^4 and R^5 represents $CH_2CH_2CO_2(C_{1-6}$ alkyl) and the other represents H, reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula X,

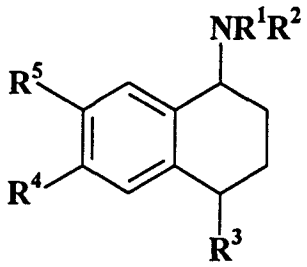
CH_2=CH$CO_2(C_{1-6}$ alkyl) **X**

in the presence of a Pd(II) catalyst, followed by reduction of the resulting alkene;

and where desired or necessary, converting the resulting compound into a pharmaceutically acceptable salt, or vice versa.

19. Compounds of formulae II, IV, VI and VIII as defined in claim 18.

20. A compound of formula B,



B

wherein

R^1 and R^2 independently represent H or C_{1-6} alkyl;

R^3 represents phenyl substituted by at least one group selected from halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy; and

R^4 and R^5 independently represent H or A', wherein A' is a polar group, provided that at least one of R^4 and R^5 is other than H;

provided that when NR^1R^2 represents N(H)methyl, R^4 represents H and R^3 represents 4-chlorophenyl, then R^5 does not represent methoxy;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

21. Use of a serotonin re-uptake inhibitor comprising both a basic amine group and a polar group in the manufacture of a medicament for the treatment of premature ejaculation.

22. The use as claimed in claim 21, wherein the serotonin re-uptake inhibitor is more than 10-fold as potent in the inhibition of serotonin transporters than in the inhibition of both dopamine transporters and noradrenaline transporters.

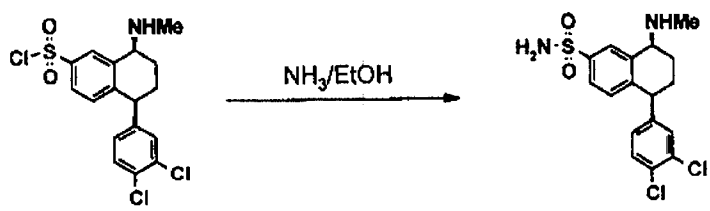
23. The use as claimed in claim 22, wherein the serotonin re-uptake inhibitor is more than 100-fold as potent in the inhibition of serotonin transporters than in the inhibition of both dopamine transporters and noradrenaline transporters.

24. The use as claimed in any one of claims 21-23, wherein the polar group is an aromatic polar group.

25. The use as claimed in any one of claims 21-24, wherein the serotonin re-uptake inhibitor is a derivative or analogue of sertraline, paroxetine, fluoxetine, citalopram, fluvoxamine, norfluoxetine, femoxetine, tomoxetine or venlafaxine.

(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (sertralina, 20 g, 0,0584 moles) en porciones. A esta solución incolora se añadió cuidadosamente ácido clorosulfónico (20 ml, 0,292 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después se añadió una porción más de ácido clorosulfónico (20 ml) y la reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (1 l) y el sólido se retiró por filtración y se secó por succión. El precipitado blanco se disolvió en diclorometano (700 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo (21,1 g, 72%) en forma de una espuma blanca.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del producto de cloruro de sulfonilo de la etapa (a) (0,38 g) en diclorometano (10 ml) se añadió a una solución saturada de etanol amoniacal (10 ml) y la reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La

solución se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto después se destiló azeotrópicamente con diclorometano y éter dietílico dando el compuesto del título (0,117 g). EM *m/z* 385 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,93 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,30 (1H, s), 3,82 (1H, m), 4,13 (1H, t), 6,96 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,95 (1H, s).

Ejemplo 8A

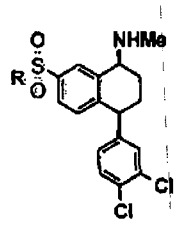
Preparación alternativa de cis-(1S)-N-metil-7-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

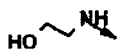
A una solución de clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (375 g, 1,09 moles) en diclorometano (2875 ml) se añadió ácido clorosulfónico (728 ml, 10,9 moles) durante aproximadamente 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después se añadió cloruro de tionilo (158 ml, 2,19 moles) durante aproximadamente 5 minutos y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó lentamente en una solución de agua (3125 ml) y ácido trifluoroacético (232 ml) durante

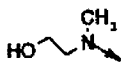
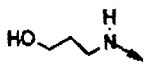
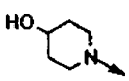
aproximadamente 2 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después, la fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 750 ml.

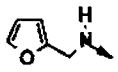
La solución anterior se añadió a una mezcla de amoniaco 0,88 (750 ml) en acetonitrilo (2,5 l), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C (refrigeración con un baño de agua con hielo) y la suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante 16 horas. El sólido se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo (375 ml) y se secó al vacío a 60°C durante 16 horas produciendo el compuesto del título bruto (387 g, 85% p/p, 78%). Este producto se añadió a metanol (1875 ml) y la suspensión se agitó a reflujo durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado blanco se retiró por filtración, se lavó con metanol (375 ml) y se secó a 60°C al vacío durante 4 horas dando el compuesto del título (246 g, 58% en sertralina.HCl).

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8(b), se prepararon las siguientes sulfonamidas mediante reacción del cloruro de sulfonilo producido en el Ejemplo 8(a) y la amina apropiada:

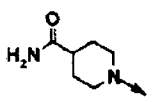
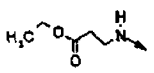


Ej. No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
9	$-NHCH_3$	($CDCl_3$): δ = 1,87 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,55 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 4,45 (1H, s), 6,93 (2H, t), 7,02 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 399 $(MH)^+$.
10	$-N(CH_3)_2$	($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,04 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,75 (6H, s), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, dd), 6,96 (2H, t), 7,23 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,80 (1H, s). EM *m/z* 413 $(MH)^+$.
11		($CDCl_3$): δ = 1,80 (4H, m), 1,86 (1H, m), 2,04 (2H, m), 2,12 (1H, m), 2,55 (3H, m), 3,28 (4H, t), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, dd), 6,94 (2H, dd), 7,24 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,86 (1H, s). EM *m/z* 439 $(MH)^+$.
12		($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,56 (3H, s), 3,12 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,79 (1H, t), 4,00 (1H, t), 6,94 (2H, d), 7,22 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,95 (1H, s). EM *m/z* 429 $(MH)^+$.

13		($CDCl_3$): δ = 0,13 (2H, m), 0,46 (2H, m), 0,88 (1H, m), 1,83 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,56 (3H, s), 2,88 (2H, t), 3,77 (1H, t), 4,02 (1H, t), 4,48 (1H, t), 6,94 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 439 $(MH)^+$.
14		($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,56 (3H, m), 2,88 (3H, s), 3,22 (2H, t), 3,78 (3H, m), 4,01 (1H, dd), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,84 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
15[1]		($CDCl_3$): δ = 1,66 (2H, m), 1,80-2,20 (7H, m), 2,58 (3H, s), 3,16 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,82 (1H, m), 4,02 (1H, t), 6,94 (2H, dd), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,96 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
16		($CDCl_3$): δ = 1,80-2,20 (4H, m), 2,57 (3H, s), 3,04 (4H, m), 3,78 (4H, m), 3,85 (1H, m), 4,04 (1H, t), 7,00 (2H, dd), 7,27 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,86 (1H, s). EM *m/z* 454 $(M)^+$.
17[1]		($CDCl_3$): δ = 1,4-2,20 (10H, m), 2,57 (3H, s), 2,93 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,81 (2H, m), 4,01 (1H, dd), 6,98 (2H, d), 7,26 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,82 (1H, s). EM *m/z* 469 $(MH)^+$.

18		($CDCl_3$): δ = 1,84 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 4,23 (2H, s), 6,09 (1H, d), 6,23 (1H, dd), 6,92 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,87 (1H, s). EM *m/z* 465 $(MH)^+$.
19[2]	$(HOCH_2)_2CHNH$-	($CDCl_3$): δ = 1,90 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,56 (3H, m), 3,35 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,68 (3H, m), 3,82 (1H, m), 4,04 (1H, t), 6,94 (2H, d), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,60 (1H, d), 8,04 (1H, s). EM *m/z* 459 $(MH)^+$.
20	$H_2NCH_2CH_2NH$-	(d_4-MeOH): δ = 1,92 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,49 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,82 (1H, m), 4,16 (1H, t), 7,00 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 428 $(MH)^+$.
21[3]	$H_2NC(O)CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,54 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,80 (1H, m), 4,03 (1H, t), 5,77 (1H, s), 6,33 (1H, s), 6,95 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,95 (1H, s). EM *m/z* 442 $(MH)^+$.
22	(R)- $CH_3CH(OH)CH_2NH$	($CDCl_3$): δ = 1,18 (3H, d), 1,86 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,57 (3H, s), 2,80 (1H, dd), 3,12 (1H, dd), 3,78 (1H, m), 3,93 (1H, m), 4,01 (1H, m), 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,92 (1H, S). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.

23	(R)- $HOCH_2CH(CH_3)NH$	($CDCl_3$): δ = 1,12 (3H, d), 1,90 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,43 (3H, m), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, t), 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,97 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
24	(S)- $HOCH_2CH(CH_3)NH$	($CDCl_3$): δ = 1,08 (3H, d), 1,87 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,56 (3H, s), 3,42 (2H, m), 3,60 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,02 (1H, t), 6,93 (2H, t), 7,19 (s, 1H), 7,38 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,94 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
25	$CH_3CH_2CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 0,90 (3H, t), 1,52 (2H, m), 1,85 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,56 (3H, m), 2,96 (2H, q), 3,77 (1H, m), 4,02 (1H, dd), 4,35 (1H, t), 6,94 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,90 (1H, s). EM *m/z* 427 $(MH)^+$.
26	(S)- $CH_3CH(OH)CH_2NH$	($CDCl_3$): δ = 1,16 (3H, d), 1,87 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,56 (3H, m), 2,83 (1H, dd), 3,10 (1H, dd), 3,77 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,01 (1H, t), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,93 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
27[4]	CH_3CH_2NH-	($CDCl_3$): δ = 1,13 (3H, t), 1,87 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,57 (3H, m), 3,05 (2H, q), 3,75 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 4,30 (1H, t), 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,90 (1H, s). EM *m/z* 413 $(MH)^+$.

28	$CH_3OCH_2CH_2NH$-	($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,57 (3H, m), 3,15 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,42 (2H, t), 3,78 (1H, t), 4,00 (1H, dd), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
29[1]	$(HOCH_2CH_2)_2N$-	($CDCl_3$): δ = 1,95 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,48 (3H, s), 3,30 (4H, m), 3,72 (4H, m), 3,82 (1H, m), 4,17 (1H, t), 7,02 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,92 (1H, s). EM *m/z* 473 $(MH)^+$.
30[5]		($CDCl_3$): δ = 1,70-2,20 (9H, m), 2,50 (5H, m), 3,78 (3H, m), 4,00 (1H, t), 5,40 (2H, s), 6,96 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,80 (1H, s). EM *m/z* 496 $(MH)^+$.
31[6]		($CDCl_3$): δ = 1,24 (3H, t), 2,13 (2H, m), 2,36 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,19 (2H, m), 4,02 (1H, m), 4,12 (2H, q), 4,50 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,68 (1H, d), 8,44 (1H, s). EM *m/z* 485 $(MH)^+$.

459

1. Mezcla de dioxano/diclorometano usada como disolvente.

2. Etanol/diclorometano usados como disolvente. Trietilamina (5 equivalentes) añadida a la reacción.

3. Amina usada como una solución en agua. Trietilamina (5 equivalentes) añadida a la reacción.

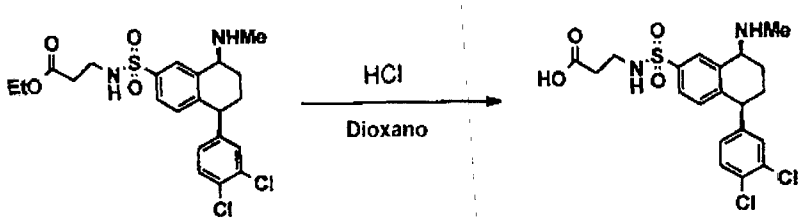
4. Dioxano usado como disolvente.

5. Etanol usado como disolvente.

6. Etanol/diclorometano usados como disolvente. Trietilamina (10 equivalentes) añadida a la reacción. Amina usada como una solución en agua.

Ejemplo 32

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-carboxietil(sulfonamido))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto del Ejemplo 31 (1,3 g, 0,0027 moles) en dioxano (20 ml) se añadió una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (5 ml) y la reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x1) y diclorometano (x5). Se añadió éter dietílico

y la solución se filtró. El sólido se recogió y se secó, dando el compuesto del título (1,07 g, 81%) en forma de un polvo blanco. EM *m/z* 457 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 2,08 (1H, m), 2,16-2,44 (3H, m), 2,52 (2H, t), 2,88 (3H, s), 3,17 (2H, t), 4,26 (1H, m), 4,36 (1H, s), 4,84 (4H, s), 7,14 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,12 (1H, s).

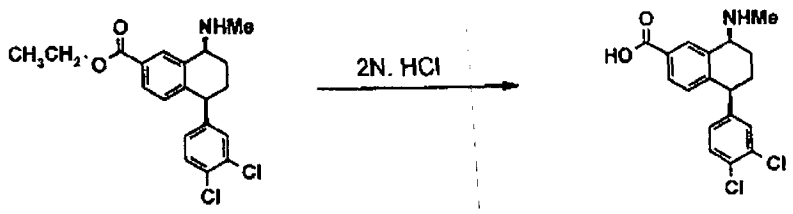
Ejemplo 33

Cis-(1S)-N-metil-7-carboxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(etoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6(a), pero sustituyendo el metanol por etanol.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-carboxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del éster etílico de la etapa (a) (0,14 g, 0,00037 moles) en dioxano (10 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2N (3 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente

se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 80:20:3 a 80:20:5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título (0,121 g, 93%). EM *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,78-2,10 (4H, m), 2,53 (3H, s), 3,98 (1H, a), 4,13 (1H, m), 6,72 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,46 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 34

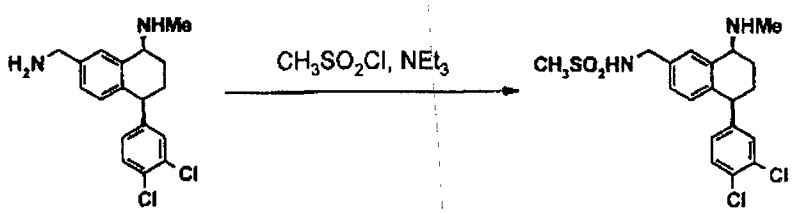
Cis-(1S)-N-metil-7-(metanosulfonamidometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del producto de nitrilo del Ejemplo 1(c) (1,22 g, 0,0037 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (0,42 g, 0,011 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C. Después de 1 hora, la reacción se calentó a 50°C durante 3 horas, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (5 ml). La reacción se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 y el disolvente se eliminó a presión reducida dando una goma que se hizo azeotrópica con diclorometano (3 x 10 ml). El producto se

trató con una solución saturada de gas cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco (0,96 g). EM *m/z* 335 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,94-2,38 (4H, m), 2,85 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,19 (1H, dd), 4,47 (1H, t), 7,00 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,41 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,72 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(metanosulfonamidometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

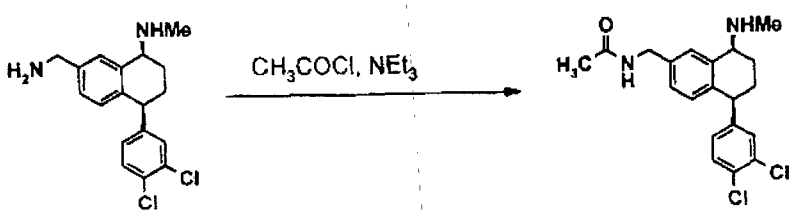


Una solución del producto de amina de la etapa (a) (0,27 g, 0,00066 moles) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y a esta solución se añadió una solución de trietilamina (0,234 g, 0,0023 moles) en diclorometano (10 ml) seguida de una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,076 g, 0,00066 moles) en diclorometano (20 ml) añadida durante 20 minutos. Después de 2 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,155 g, 57%). EM *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82

(1H, m), 2,02 (3H, m), 2,53 (3H, m), 2,93 (3H, s), 3,63 (1H, t), 3,97 (1H, t), 4,30 (2H, s), 6,80 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,36 (2H, m).

Ejemplo 35

Cis-(1S)-N-metil-7-((N-acetil)aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

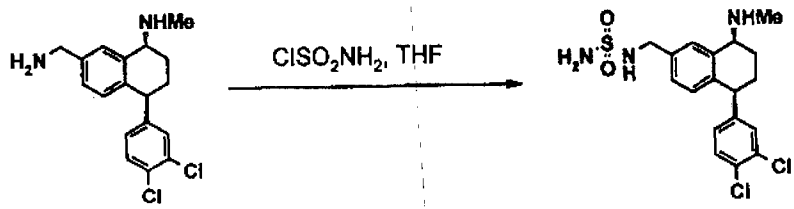


Una solución del producto de amina del Ejemplo 34(a) (0,15 g, 0,00037 moles) en diclorometano (15 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y a esta solución se añadió trietilamina (0,123 g, 0,0012 moles). Después de 5 minutos, se añadió cloruro de acetilo (0,031 g, 0,00039 moles). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 68 horas. Se añadió diclorometano (20 ml) y la reacción se lavó con agua (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,042 g, 30%). EM *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,97 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,22 (3H, m), 2,84 (3H, s), 4,15 (1H, dd), 4,36 (2H, s), 4,45 (1H, a), 6,86 (1H, d), 7,18

(1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,49 (1H, s).

Ejemplo 36

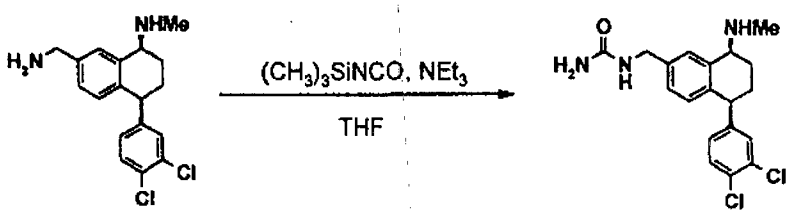
Cis-(1S)-N-metil-7-((N-aminosulfonil)aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto de amina del Ejemplo 34(a) (0,155 g, 0,00046 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de sulfamoílo (Chem. Abstract., 1958, 52, 19655f) (0,051 g, 0,00044 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. La reacción se enfrió, se vertió en una solución acuosa de carbonato potásico al 10% (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,055 g, 29%). EM *m/z* 414 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,83 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,03 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,63 (3H, s), 4,22 (3H, s), 5,10 (1H, dd), 6,95 (2H, m), 7,10 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,59 (1H, s).

Ejemplo 37

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-aminocarboxi)aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



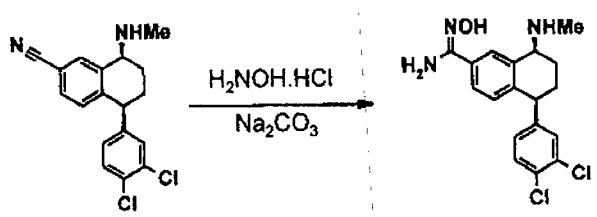
A una suspensión del producto de amina del Ejemplo 34(a) (0,251 g, 0,00061 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió trietilamina (175 μl). Después de 5 minutos, la reacción se enfrió en un baño de hielo, se añadió isocianato de trimetilsililo (80 μl) y la reacción se dejó agitar durante 15 minutos. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (1 ml), la reacción se agitó durante 5 minutos y después se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y solución acuosa de carbonato potásico al 10% (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después el residuo se disolvió en acetato de etilo caliente, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 93:7:1 de

diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material obtenido después se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 96:4 a 94:6 de acetato de etilo:dietilamina y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, este material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y el disolvente se eliminó al vacío dando el compuesto del título (0,055 g, 24%). EM *m/z* 378 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,97 (1H, m), 2,19 (3H, m), 2,80 (3H, s), 4,14 (1H, dd), 4,28 (2H, s), 4,37 (1H, a), 6,86 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,47 (1H, d).

Ejemplo 38

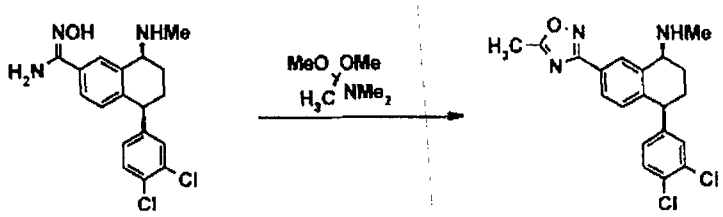
Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(aminooximil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,67 g, 0,024 moles) en agua (30 ml) se añadió carbonato sódico (2,54 g, 0,024 moles). Esta solución después se añadió a una solución del producto de nitrilo del Ejemplo 1(c) (1,06 g, 0,0032 moles) en metanol (60 ml) y la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se enfrió, se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y se secó dando el compuesto del subtítulo (1,1 g), que se usó sin purificación adicional: EM *m/z* 366 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,54 (3H, m), 3,76 (1H, m), 3,99 (1H, m), 4,91 (1H, s), 6,79-6,90 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,40-7,57 (1H, m), 7,66 (0,5H, s), 7,93 (0,5H, s).

(b) <u>Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>



El producto de amidoxima de la etapa (a) (0,4 g,

0,0011 moles) y acetal dimetílico de N,N-dimetilacetamida (2 ml) se calentaron a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió y el exceso de acetal dimetílico de N,N-dimetilacetamida se eliminó al vacío. Después, este material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 97:3:0 a 97:3:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El producto se recogió y el disolvente se eliminó a presión reducida. Este producto se purificó adicionalmente en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título, después de trituración con éter dietílico, en forma de una espuma incolora (0,05 g, 12%). EM *m/z* 388 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,78 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,94 (1H, t), 4,18 (1H, t), 6,86 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,33 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 39

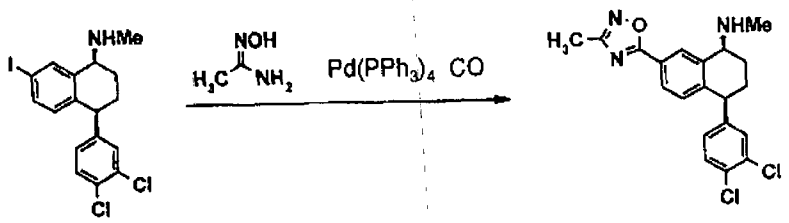
Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) N-Hidroxietanimidamida

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (35 g, 0,5 moles) en etanol (200 ml) se añadió fenolftaleína (0,05 g). Se añadió una solución de etóxido sódico (324 ml, 21% p/v) durante 1 hora. Después de 3 horas, se añadió

acetonitrilo (13,8 g), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a 40°C durante 48 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 48 horas, se añadió metanol (1 litro) y el producto bruto se absorbió en sílice. El producto se purificó sobre una columna de sílice eluyendo con una mezcla 9:1 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del subtítulo, (20,33 g, 81%). ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,60 (3H, s), 5,33 (2H, a), 8,65 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del yoduro del Ejemplo 1(a) (0,3 g, 0,00069 moles), el compuesto de la etapa (a) (0,205 g, 5 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,40 g) y trietilamina (0,24 ml) en tolueno (5 ml), se calentó a reflujo en una atmósfera de monóxido de carbono durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se extrajo con

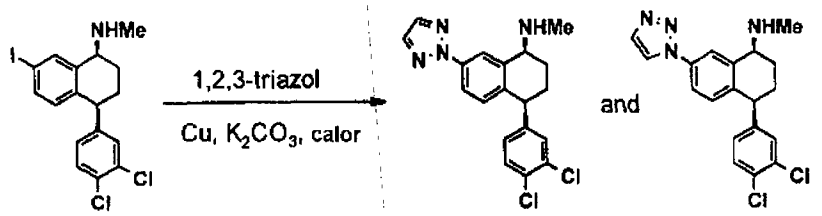
acetato de etilo (15 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de 98:2 a 95:5 de diclorometano:metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto se purificó finalmente sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro después de trituración con éter dietílico (0,083 g, 31%). EM *m/z* 388 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,87 (1H, m), 2,09 (3H, m), 2,47 (3H, m), 2,57 (3H, m), 3,80 (1H, t), 4,03 (1H, dd), 6,98 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,14 (1H, s).

Ejemplos 40 y 41

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(2)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

y

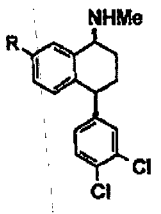
Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(1)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

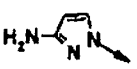
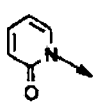


Una mezcla del yoduro del Ejemplo 1(a) (0,432 g, 0,001 moles), 1,2,3-triazol (1,6 g), polvo de cobre (0,064 g) y carbonato potásico (0,138 g) se calentó a 160°C durante 7,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre solución acuosa saturada de la sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 60 ml), se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a presión reducida dando una goma. Después, este material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0 a 95:5 de diclorometano:metanol y después 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. Las fracciones apropiadas que contenían el triazol enlazado a N-2 se concentraron a sequedad a presión reducida, el residuo se recogió en diclorometano (5 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml). El sólido se filtró y se secó a 75°C durante 4 h dando el primer compuesto del título, clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(2)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-

naftalenamina (Ejemplo 40) 9 en forma de un sólido blanco (35 mg). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 3,30 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,20 (1H, m), 4,55 (1H, s), 6,95 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,65 (2H, dd), 7,95 (1H, d), 8,15 (2H, s), 8,3 (1H, s), 9,30 (2H, s a). Este producto salió de la columna seguido del isómero enlazado a N-1. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en diclorometano (5 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml). El sólido se filtró y se secó a 75°C durante 4 h dando el segundo compuesto del título, clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(1)-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (Ejemplo 41) en forma de un polvo blanco (57 mg). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,21 (1H, m), 2,7 (3H, m), 4,25 (1H, m), 4,55 (1H, s), 7,0 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,60 (2H, m), 7,8 (1H, dd), 8,00 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,85 (1H, s), 9,30 (1H, a), 9,55 (1H, a).

Usando el procedimiento general descrito en la preparación de los Ejemplos 40 y 41, se prepararon los siguientes heterociclos enlazados a N mediante reacción del yoduro del Ejemplo 1(a) y el heterociclo apropiado:

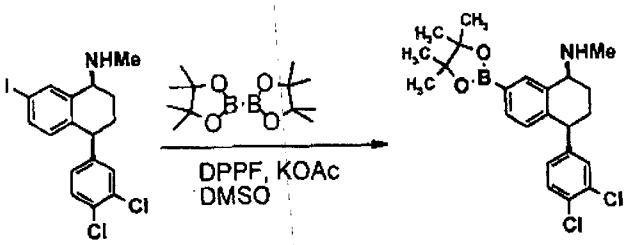


Ej.No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
42		($CDCl_3$) (base libre): δ = 2,0 (4H, m), 2,55 (3H, s), 3,8 (1H, dd), 4,05 (1H, m), 6,95 (2H, m), 7,2 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,80 (1H, d), 8,1 (1H, s), 8,58 (1H, s). EM *m/z* 373 $(MH)^+$.
43		(d_6-DMSO): δ = 2,0 (3H, m), 2,2 (1H, m), 4,2 (1H, m), 4,5 (1H, s), 6,2 (1H, s), 6,85 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,60 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,35 (2H, a), 9,75 (2H, a). EM *m/z* 387 $(MH)^+$.
44		(d_6-DMSO): δ = 2,10 (3H, m), 2,30 (1H, m), 3,70 (3H, d), 4,20 (1H, m), 4,45 (1H, s), 6,35 (1H, m), 6,50 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,4 (2H, m), 7,50 (1H, m), 7,65 (4H, m), 9,30 (2H, s). EM *m/z* 399 $(MH)^+$.

Ejemplo 45

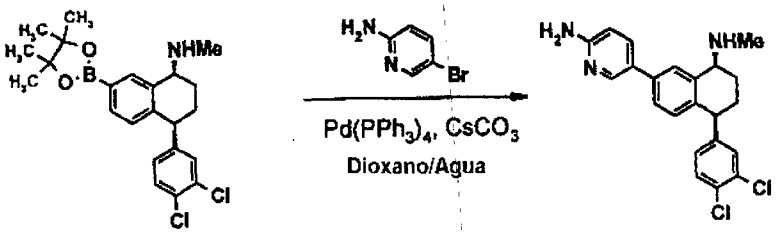
Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(5-(2-amino)piridil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(boronato)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (4,64 g, 0,0107 moles), bis(pinacolato)diboro (3 g), DPPF [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, disponible en Lancaster Synthesis Limited] (0,52 g) y acetato potásico (3,16 g) en dimetilsulfóxido (70 ml), se calentó a 70°C durante 55 minutos. La reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo que se usó sin purificación adicional.

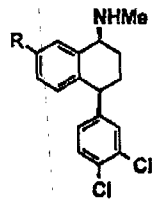
(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(5-(2-amino)piridil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

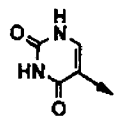
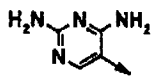
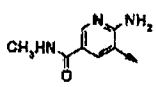


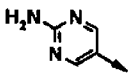
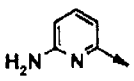
Una solución del éster de boronato de la etapa (a) (0,432 g, 0,001 moles), 2-amino-5-bromopiridina (0,173 g),

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,115 g) y carbonato de cesio (0,65 g) en dioxano (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a 80°C durante 4,5 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El disolvente se eliminó a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título (0,04 g). EM *m/z* 398 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,02 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,66 (1H, t), 4,00 (1H, t), 4,48 (1H, s), 6,58 (1H, d), 6,82 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,25 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 8,30 (1H, s).

Usando el procedimiento general descrito en la preparación del Ejemplo 45, se prepararon los siguientes compuestos mediante reacción del éster de boronato de la etapa (a) y el bromo- o yodo-heterociclo apropiado:



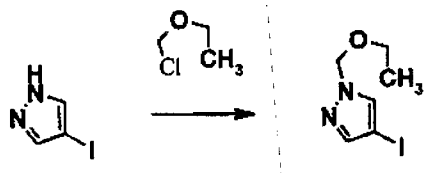
Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
46		($CDCl_3/D_2O$): δ = 1,78 (3H, m), 2,04 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,80 (1H, t), 4,00 (1H, t), 6,82 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,57 (1H, s). EM *m/z* 416 $(MH)^+$.
47		($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,75 (1H, t), 4,00 (1H, t), 4,80 (2H, d), 6,87 (1H, d), 7,02 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,28 (1H, m), 7,38 (2H, dd), 7,8 (1H, s). EM *m/z* 414 $(MH)^+$.
48		($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,75 (1H, s), 4,02 (1H, m), 4,90 (2H, s), 5,30 (1H, t), 6,00 (1H, s), 6,89 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,45 (1H, s). EM *m/z* 455 $(MH)^+$.

49		($CDCl_3$): δ = 1,84 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,77 (1H, t), 4,00 (1H, t), 5,09 (2H, s), 6,86 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,52 (1H, s), 8,52 (2H, s). EM *m/z* 399 $(MH)^+$.
50		($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,1 (3H, m), 2,56 (3H, s), 3,81 (1H, t), 4,01 (1H, m), 4,48 (2H, s), 6,42 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,00 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,23 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,95 (1H, s). EM *m/z* 398 $(MH)^+$.
51		($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,1 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,8 (1H, t), 4,02 (1H, t), 6,98 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,37 (2H, m), 7,61 (1H, s), 8,95 (2H, s), 9,20 (1H, s). EM *m/z* 384 $(MH)^+$.

Ejemplo 52

Cis-(1S)-N-metil-7-(4-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

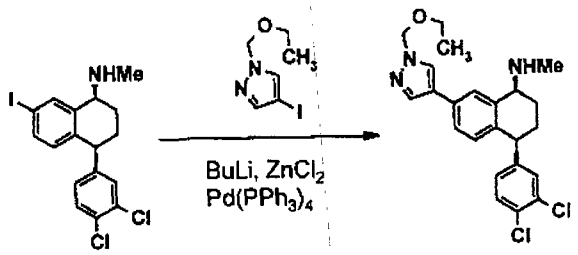
(a) N-1-Etoximetil-4-yodo-pirazol



A una solución de 4-yodopirazol (5 g, 0,026 moles) en acetona (40 ml) se añadió carbonato potásico (3,92 g,

0,0284 moles) y la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió clorometil etil éter (2,66 ml, 0,0284 moles) y la reacción se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (100 ml), la mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml), los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 de pentano:acetato de etilo, dando el compuesto del subtítulo (5,77 g, 85%). EM *m/z* 253 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,18 (3H, t), 3,50 (2H, q), 5,42 (2H, s), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, s).

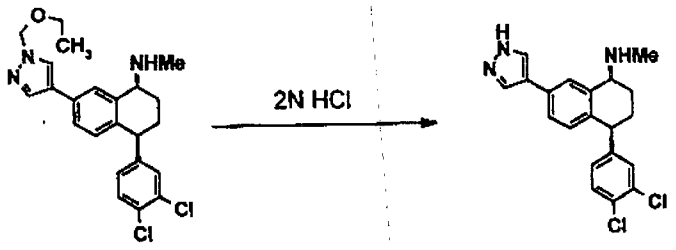
(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(4-(N(1)-etoximetil)pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto de yodopirazol de la etapa (a) (0,635 g, 0,00276 moles) en éter dietílico (10 ml) a -95°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00276 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00276 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 40 minutos, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,106 g) y una solución

del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,4 g, 0,00092 moles) en éter dietílico (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 10:10:0,5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo (0,184 g, 47%). EM *m/z* 430 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,18 (3H, t), 1,85 (1H, m), 2,04 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,58 (2H, q), 3,75 (1H, t), 3,99 (1H, q), 5,46 (2H, s), 6,80 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 7,20 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,68 (1H, dd), 7,84 (1H, s).

(c) Cis-(1S)-N-metil-7-(4-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



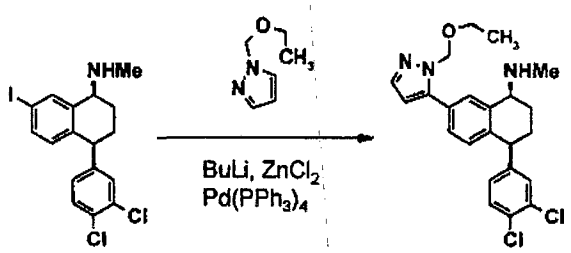
A una solución del producto de pirazol de la etapa (b) (0,184 g, 0,00043 moles) en etanol (8 ml) se añadió una

solución acuosa de HCl 2N (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,074 g, 46%). EM *m/z* 372 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,83 (1H, m), 2,02 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,54 (1H, t), 3,99 (1H, q), 6,80 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,24 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,83 (2H, s).

Ejemplo 53

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

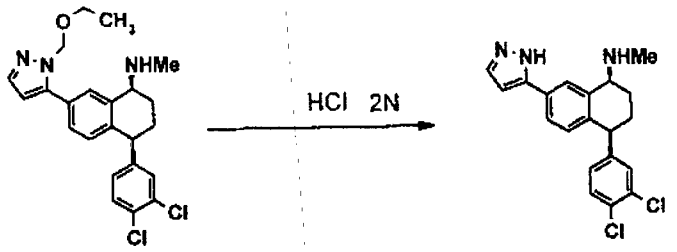
(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(N(1)-etoximetil)pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución de N-etoximetilpirazol (preparada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 52(a), pero partiendo de pirazol) (0,175 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C en una atmósfera de

nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 20 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y el yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 80:20:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo (0,154 g, 78%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 0,90 (3H, t), 1,29 (3H, m), 1,88 (1H, m), 2,04 (3H, m), 3,74 (3H, m), 4,01 (1H, m), 5,44 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,98 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,62 (1H, d).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-pirazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

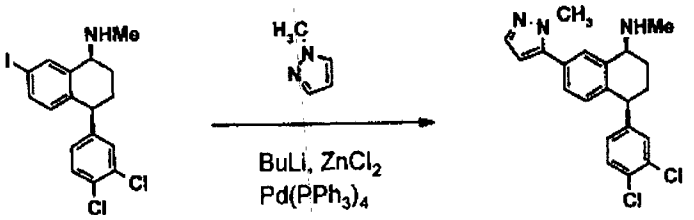


A una solución del pirazol de la etapa (a) (0,15 g, 0,00038 moles) en etanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 2N (2 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La reacción se enfrió, la capa acuosa se eliminó por decantación y el material restante se disolvió en etanol y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 80:20:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina dando el compuesto del título (0,045 g, 32%). El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato. EM *m/z* 372 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,30 (1H, s), 2,01 (1H, m), 2,28 (3H, m), 2,90 (3H, s), 3,30 (1H, s), 4,22 (1H, m), 4,59 (1H, a), 6,98 (1H, a), 7,04 (1H, dd), 7,24 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,04 (1H, s).

Ejemplo 54

Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(N(2)-metil)pirazolil)-4-(3,4-

diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución de N-metilpirazol (0,114 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 45 minutos, la reacción se calentó a 0°C, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,053 g) y una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice dando el compuesto del título (0,015 g). EM *m/z* 386 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,88 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,57 (2H, s), 3,78 (1H, t), 3,90 (3H, s), 4,01 (1, m), 6,30 (1H, d),

6,88 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,51 (1H, d).

Ejemplo 55

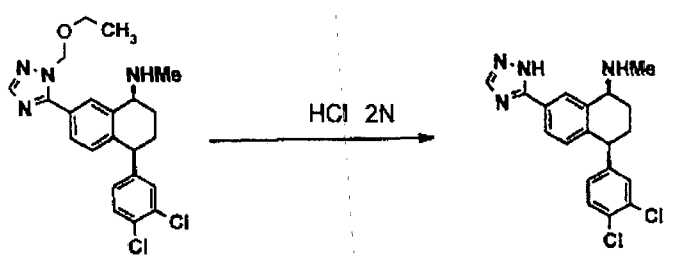
Clorhidrato de Cis-(1S)-N-metil-7-(3-(1,2,4-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(3-((2-etoximetil)-1,2,4-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de N(2)-etoximetil-1,2,4-triazol (preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 52(a), pero partiendo con 1,2,4-triazol) (0,176 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 20 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y el producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron

($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 80:20:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo (0,198 g). EM *m/z* 431 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 0,86 (3H, m), 1,22 (3H, m), 1,88 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,62 (2H, q), 3,80 (1H, q), 4,03 (1H, m), 5,50 (2H, s), 6,92 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,27 (1H, s).

(b) <u>Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-(1,2,4-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

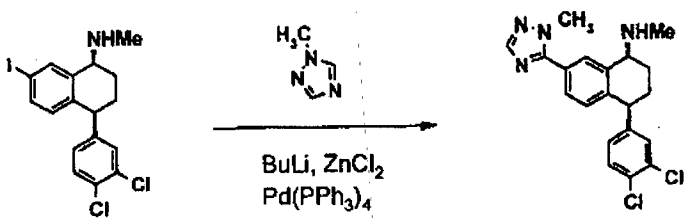


A una solución del producto de pirazol de la etapa (a) (0,193 g, 0,00044 moles) en etanol (8 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N (2 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. La mezcla se neutralizó con carbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto

se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 97:3:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato (0,038 g). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 2,06 (1H, m), 2,32 (3H, m), 2,92 (3H, s), 4,26 (1H, m), 4,65 (1H, a), 7,12 (1H, d), 7,2 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,28 (1H, s), 9,24 (1H, s).

Ejemplo 56

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(3-(N(2)metil-1,2,4-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

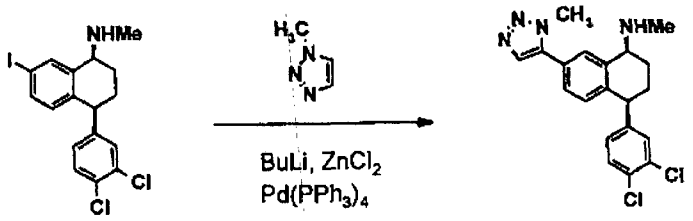


A una solución de N(1)-metil-1,2,4-triazol (preparado por el procedimiento descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 2506) (0,115 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 10 minutos, cloruro de cinc (0,00139

moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Después de 15 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y el producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó en gel de sílice eluyendo con una mezcla 100:100:5 de pentano:acetato de etilo:dietilamina dando el compuesto del título (0,130 g). El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato. EM *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ 2,08 (1H, m), 2,30 (3H, m), 2,9 (3H, s), 3,31 (1H, s), 4,10 (3H, s), 4,30 (1H, m), 4,65 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,65 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 57

Cis-(1S)-N-metil-7-(5-(N(1)metil-1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución de N(1)-metil-1,2,3-triazol (preparada por el procedimiento general descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 2506) (0,115 g, 0,00139 moles) en tetrahidrofurano (2 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 15 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). La reacción se calentó a 0°C, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,053 g) y una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,2 g, 0,00046 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético, la mezcla se agitó durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera y se secó ($MgSO_4$). La solución se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 100:2,5:1 de

diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (0,148 g, 83%). EM *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,90 (1H, m), 2,05 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,77 (1H, t), 4,04 (1H, t), 4,10 (3H, s), 6,93 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,16 (1H, dd), 7,26 (1H, s), 7,38 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,70 (1H, s).

Ejemplo 58

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(4-(1,2,3-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) N(1)-etoximetil-1,2,3-triazol

A una solución de 1,2,3-triazol (10 g, 0,147 moles) en acetona (55 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió gota a gota carbonato potásico (20,3 g, 0,147 moles) seguido de clorometil etil éter (13,4 ml, 0,147 moles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. La acetona se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano (100 ml), se filtró, se secó (Na_2SO_4), se filtró de nuevo y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de 1:1 a 0:100 de hexano:diclorometano, dando el compuesto del subtítulo.

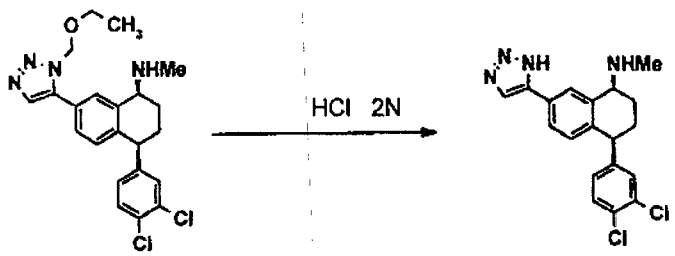
(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(4-(3-(etoximetil)-1,2,3-triazolil))-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-

naftalenamina

A una solución de N(1)-etoximetil-1,2,3-triazol (0,353 g) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) (0,00139 moles) y, después de 15 minutos, cloruro de cinc (0,00139 moles) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). La reacción se calentó a 0°C, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,053 g) y una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,4 g, 0,00093 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético, la mezcla se agitó durante 1 hora, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera y se secó ($MgSO_4$). La solución se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 100:100:5 de acetato de etilo:pentano:dietilamina, dando el compuesto del subtítulo en forma de una espuma amarilla pálida (0,5 g), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 431 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,20 (7H, m), 2,56 (3H, s), 3,56 (2H, q), 3,77 (1H, t), 4,03 (1H, t), 5,67 (2H, s), 6,93 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,27 (1H, s), 7,40 (2H, m),

7,65 (1H, d), 7,79 (1H, s).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(4-(1,2,3-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

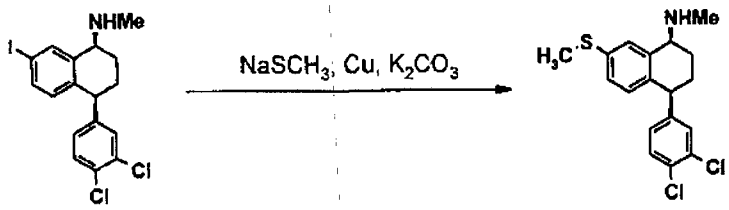


A una solución del triazol de la etapa (b) (0,5 g, 0,00093 moles) en etanol (15 ml), se añadió solución acuosa de HCl 2 N (7 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó al vacío. El residuo se basificó con solución acuosa de hidróxido sódico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo la sal clorhidrato (0,24 g). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, t), 2,20 (1H, m), 2,70 (3H, t), 2,90 (1H, m), 4,18 (1H, t), 4,49 (1H, t), 6,85 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,60 (2H, m), 7,73 (1H, dd), 8,21 (1H,

s), 8,35 (1H, s), 9,25 (1H, d), 9,35 (1H, d).

Ejemplo 59

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(tiometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

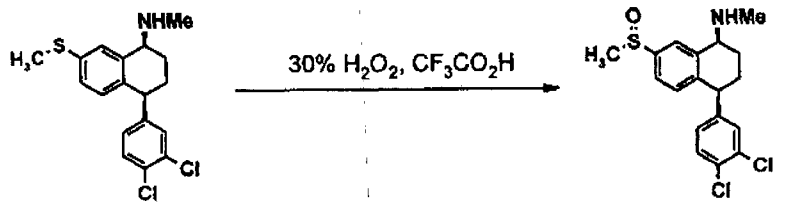


Una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (1,3 g, 0,02 moles), metiltiolato sódico (0,147 g) y polvo de cobre (0,128 g) en etilenglicol (5 ml) se calentó a 150°C durante 30 minutos. Después de 1 hora, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de sal disódica del ácido etildiamino tetraacético, la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (4 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre (0,22 g, 32%). El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío produciendo el compuesto del título. EM

m/z 352 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, s), 2,50 (3H, s), 2,65 (3H, d), 4,10 (1H, m), 4,4 (1H, s), 6,65 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,60 (3H, m).

Ejemplo 60

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(metilsulfinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

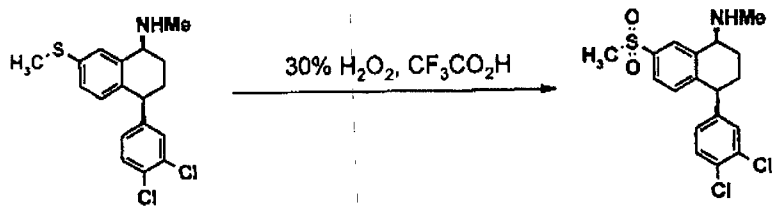


A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 59 (0,154 g) en ácido trifluoroacético (2 ml) se añadieron 0,3 ml de una solución de H_2O_2 al 30% (8,6 ml) que se llevó a 25 ml con ácido trifluoroacético a 0°C. Después de 24 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,05 g). EM *m/z* 368

$(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,70 (3H, d), 2,80 (3H, d), 4,20 (1H, m), 4,50 (1H, s), 6,95 (1H, m), 7,35 (1, d), 7,60 (3H, m), 8,00 (1H, d), 9,40 (2H, d).

Ejemplo 61

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(metilsulfonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



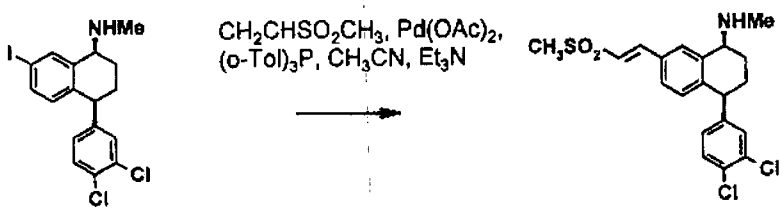
A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 59 (0,282 g) en ácido trifluoroacético (4 ml), se añadieron 2,2 ml de una solución de H_2O_2 al 30% (8,6 ml) que se llevó a 25 ml con ácido trifluoroacético a 0°C. Después de 24 horas a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en

éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,120 g). EM *m/z* 384 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,30 (1H, m), 2,7 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,25 (1H, t), 4,60 (1H, s), 7,00 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,60 (2H, dd), 7,80 (1H, d), 8,30 (1H, s).

Ejemplo 62

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

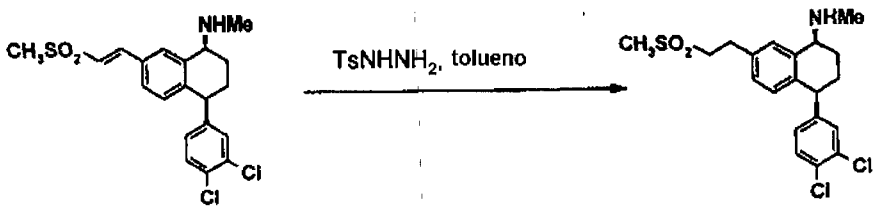
(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(2-(metilsulfonil)vinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (1,3 g, 0,003 moles), metilvinilsulfona (0,478 g, 0,0045 moles), acetato de paladio (0,056 g), tri(o-tolil)fosfina (0,304 g, 0,001 moles) y trietilamina (1,25 ml) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de carbonato potásico al 10%. La fase orgánica se lavó con salmuera, se

secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo el compuesto del subtítulo, (0,9 g, 73%). EM *m/z* 410 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,85 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,75 (1H, m), 4,00 (1H, t), 6,85 (3H, m), 7,25 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,60 (2H, d).

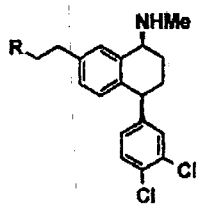
(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-(metilsulfonil)etil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Una solución del producto de vinilsulfona del Ejemplo 62(a) (0,615 g, 0,0015 moles) y tosilhidrazina (1,4 g, 0,0075 moles) en tolueno seco (20 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se

trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título (0,390 g). EM *m/z* 412 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,65 (3H, d), 3,00 (3H, s), 3,05 (3H, m), 3,40 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,70 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,60 (1H, d), 9,05 (2H, s).

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 62, se prepararon las siguientes etilsulfonamidas mediante la reacción del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) y la vinilsulfonamida apropiada:



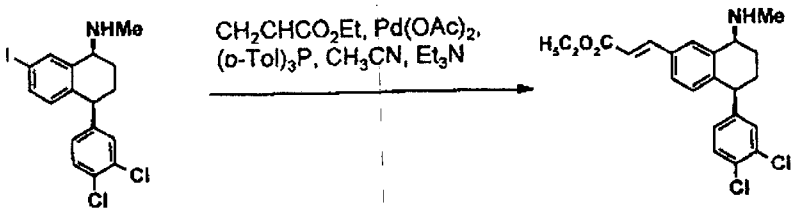
Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas
63	$-SO_2NH_2$	(d_6-DMSO) δ = 2,00 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,65 (3H, s), 3,00 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,65 (1H, d), 6,90 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,60 (3H, m), 9,25 (2H, s). EM *m/z* 413 $(MH)^+$.

64	$-SO_2NHCH_3$	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,60 (3H, d), 2,65 (3H, s), 2,95 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,70 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,60 (2H, d), 9,30 (2H, d). EM *m/z* 427 $(MH)^+$.
65	$-SO_2N(CH_3)_2$	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,65 (3H, d), 2,80 (6H, s), 3,00 (2H, m), 3,35 (2H, m), 4,10 (1H, t), 4,40 (1H, s), 6,65 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,60 (3H, m), 9,20 (1H, s), 9,40 (1H, s). EM *m/z* 441 $(MH)^+$.

Ejemplo 66

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-metilcarbamoiletil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

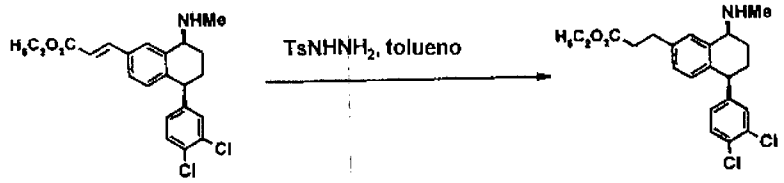
(a) Cis-(1S)-N-metil-7-(2-etoxicarbonilvinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



El compuesto del subtítulo se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6a(a), usando el producto de yoduro del Ejemplo 1(a) y acrilato de etilo (rendimiento = 84%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,33 (3H, t), 1,83

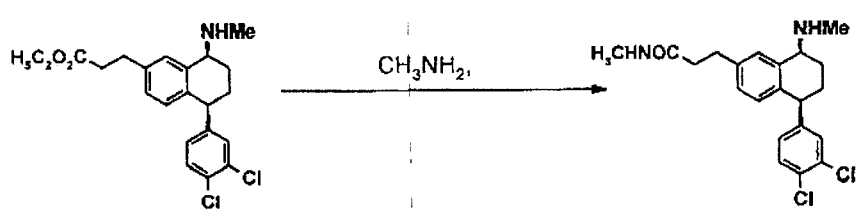
(1H, m), 2,02 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,71 (1H, t), 3,98 (1H, dd), 4,28 (2H, q), 6,42 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,97 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,68 (1H, d). EM *m/z* 404 $(MH)^+$.

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(2-etoxicarboniletil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



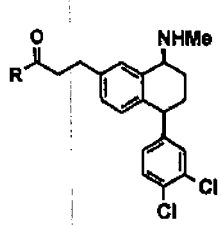
El compuesto del subtítulo se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 62(b), usando el producto de la etapa (a) y tosilhidrazina (rendimiento = 70,4%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,26 (3H, t), 1,82 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,53 (3H, s), 2,61 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,69 (1H, t), 3,94 (1H, dd), 4,14 (2H, q), 6,70 (1H, dd), 6,95 (2H, dt), 7,20 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,34 (1H, d). EM *m/z* 406 $(MH)^+$.

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-metilcarbamoiletil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



El producto de éster de la etapa (b) (0,19 g) y metilamina (5 ml) (solución al 33% en etanol) se calentaron a 100°C durante 16 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 87:12:1 a 95:5:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo la base libre. El producto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,142 g, 68%). ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,21 (1H, m), 2,40 (2H, t), 2,54 (3H, d), 2,67 (3H, s), 2,80 (2H, t), 4,08 (1H, t), 4,35 (1H, a), 6,65 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,80 (1H, d), 9,15 (2H, a). EM *m/z* 391 $(MH)^+$.

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 66(c), se prepararon las siguientes amidas mediante reacción del producto de éster del Ejemplo 66(b) y la amina apropiada:

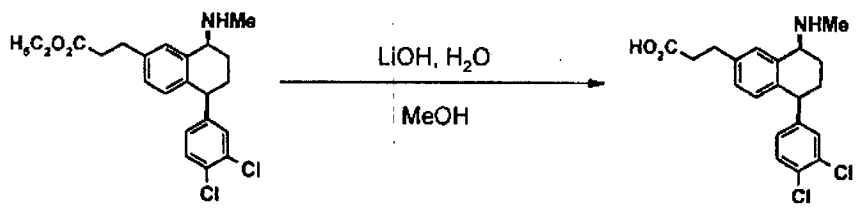


Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y del espectro de masas

67	$-NH(CH_2)_2OH$	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,22 (1H, m), 2,40 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,32 (2H, m), 4,09 (1H, t), 4,36 (1H, a), 4,65 (1H, a), 6,66 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 7,48 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,89 (1H, m), 9,13 (2H, a). EM *m/z* 421 $(MH)^+$.
68	$-NHCH_2CH(OH)$ CH_2OH	(d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,22 (1H, m), 2,42 (2H, t), 2,68 (3H, s), 2,80 (2H, t), 2,96 (1H, m), 3,1-3,5 (4H, m), 4,08 (1H, t), 4,36 (1H, a), 6,67 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 7,31 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,85 (1H, a), 9,08 (2H, a). EM *m/z* 451 $(MH)^+$.

Ejemplo 69

Cis-(1S)-N-metil-7-(2-carboxietil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

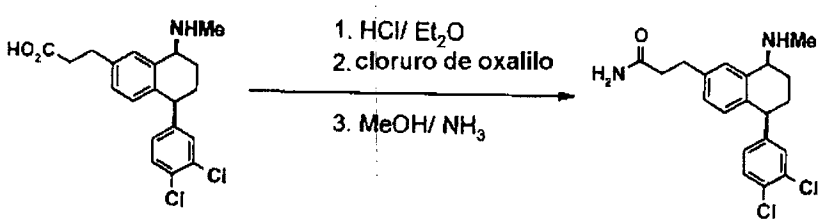


A una solución del producto de éster del Ejemplo 66(b) (1,0 g, 0,0025 moles) en agua (15 ml) y metanol (60 ml) se añadió hidróxido de litio (0,419 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 1,25 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío.

Se añadió agua (30 ml) y el pH se ajustó a 5-6 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La suspensión se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (9:1, x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (x 3), se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se trituró con pentano:éter (19:1) dando el compuesto del título (0,80 g) en forma de un sólido de color crema-blanco. EM *m/z* 400 $(MNa)^+$. ^{1}H-RMN (Datos seleccionados) ($CDCl_3$): δ = 2,44 (3H, s), 2,50 (1H, m), 3,65-3,03 (3H, m), 3,94 (1H, m), 4,29 (1H, m), 6,78 (1H, d).

Ejemplo 70

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(2-propanamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



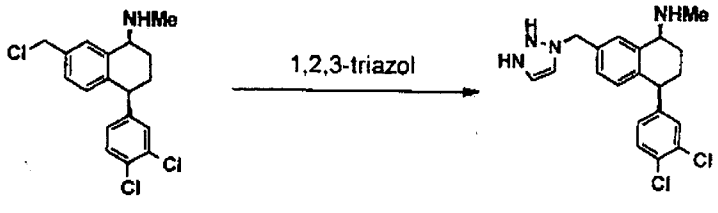
El producto ácido del Ejemplo 69 (0,57 g, 0,0015 moles) se convirtió en la sal clorhidrato usando una solución de HCl en éter y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), se enfrió en un baño de agua con hielo y después se añadieron cloruro de oxalilo (0,2 ml) y N,N-

triazolilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(clorometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de alcohol del Ejemplo 71 (0,34 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml) seguido de cloruro de tionilo (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo, (0,42 g, 100%). EM *m/z* 354 $(M)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,05 (3H, m), 2,27 (1H, m), 2,69 (3H, t), 4,14 (1H, t), 4,43 (1H, a), 4,74 (2H, s), 6,78 (1H, dd), 7,33 (2H, dd), 7,60 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,71 (1H, d), 9,2 (1H, a), 9,3 (1H, a).

(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(N(1)-1,2,3-triazolilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

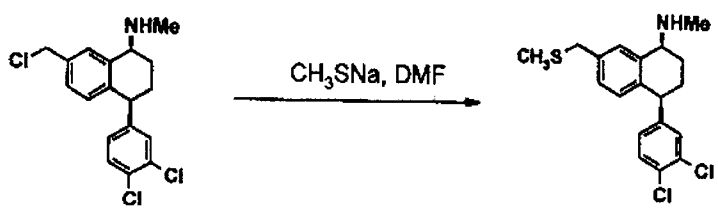


A 1,2,3-triazol (1 g) a 120°C se añadió el compuesto (72a) (0,2 g) durante 10 minutos y la reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se añadió

agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 como disolvente, produciendo la base libre (0,049 g). El producto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título (51 mg, 23%). EM *m/z* 387 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,65 (3H, s), 4,11 (1H, t), 4,39 (1H, a), 5,60 (2H, s), 6,75 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,60 (3H, m), 7,74 (1H, s), 8,25 (1H, s), 9,20 (2H, a).

Ejemplo 73

Cis-(1S)-N-metil-7-((metiltio)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

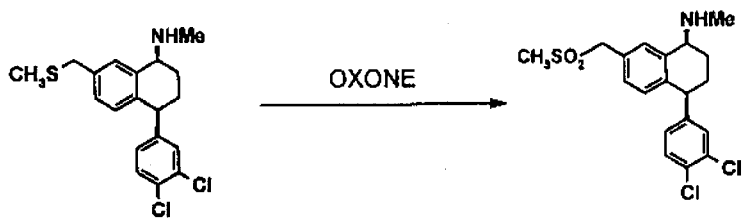


A una solución del producto de cloruro del Ejemplo 72(a) (0,1 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió metiltiolato sódico (0,55 g) y la reacción se calentó a

75°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida produciendo el compuesto del título, (0,08 g). EM *m/z* 366 $(MH)^+$.

Ejemplo 74

Cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfonil)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

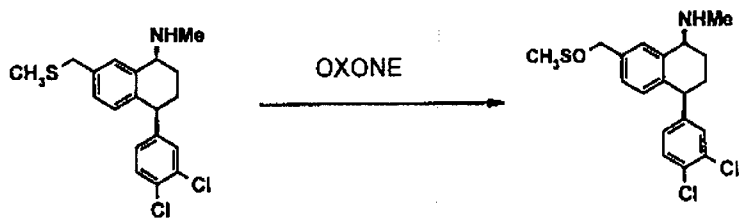


A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 73 (0,073 g, 0,0002 moles) en alcohol isopropílico (2 ml), tetrahidrofurano (0,4 ml) y agua (0,2 ml), enfriada con un baño de agua con hielo, se añadió OXONE® ($2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$, 0,061 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una porción adicional de OXONE® (0,061 g). Después de 20 minutos, se añadieron algunas gotas de amoniaco 0,88 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de

diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (diluido 1:1 con diclorometano) como disolvente, produciendo el compuesto del título (0,06 g, 75%). EM *m/z* 398 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,0 (3H, m), 2,54 (3H, m), 2,80 (3H, s), 3,73 (1H, t), 3,98 (1H, t), 4,2 (2H, t), 6,82-7,42 (6H, m, Ar).

Ejemplo 75

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfinil)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

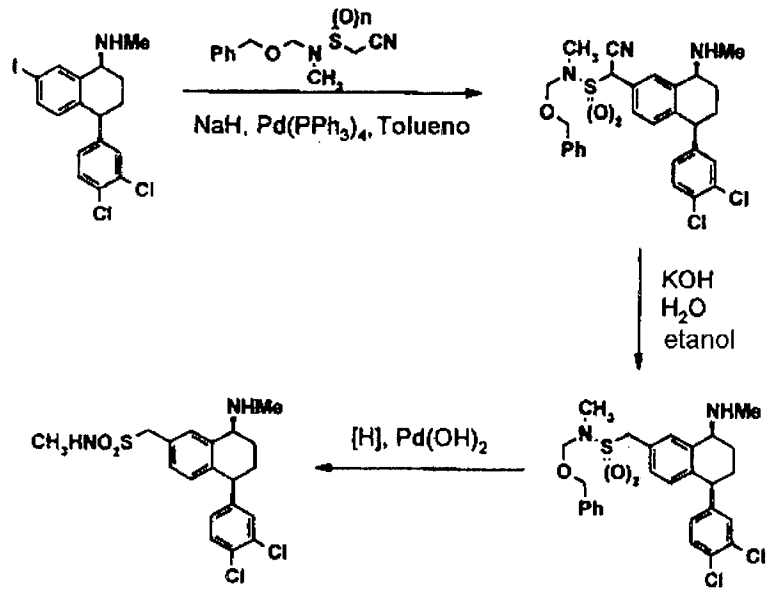


A una solución del producto de sulfuro del Ejemplo 73 (0,290 g, 0,00079 moles) en alcohol isopropílico (8 ml), tetrahidrofurano (1,6 ml) y agua (0,8 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió OXONE® (0,27 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (diluido 1:1 con diclorometano). El producto se disolvió en acetato de etilo

y se añadieron éter dietílico (2 ml) y una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío y se trituró con éter dietílico produciendo el compuesto del título, (0,128 g). EM *m/z* 382 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 2,01 (3H, m), 2,5 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,70 (1H, t), 3,95 (1H, m), 6,8-7,38 (6H, m, Ar).

Ejemplo 76

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilsulfonamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



Etapas (i)-(v): Preparación de N-[(benciloxi)metil]-(ciano)-N-metil-metanosulfonamida

(i) <u>2-(Clorosulfonil)acetato de metilo</u>

A una solución de metiltioglicolato (1,3 kg, 12,25

moles) en diclorometano (9 litros) se añadió hielo (4,5 litros). Se burbujeó lentamente gas cloro a través de la solución, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, hasta que la solución mantuvo una coloración verde clara. La solución se desgasificó con nitrógeno para eliminar el exceso de cloro, se recogió la fase orgánica y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo (1,758 kg, 83%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3,91 (3H, s), 4,63 (2H, s).

(ii) 2-[(Metilamino)sulfonil]acetato de metilo

A una solución del producto de la etapa (i) (75 g) en tetrahidrofurano (150 ml) a 5°C se añadió una solución de metilamina en tetrahidrofurano (solución 2 M, 435 ml) durante una hora. Se dejó que la suspensión amarilla se calentara a temperatura ambiente y, después de una hora, se añadió agua (750 ml). Se añadió acetato de etilo (750 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo (40,2 g), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 2,90 (3H, m), 3,75 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,77 (1H, a).

(iii) 2-{[[(Benciloxi)metil](metil)amino]sulfonil}acetato de metilo

A una solución de t-butóxido potásico (14,76 g) en

tetrahidrofurano (100 ml) a 5°C se añadió una solución del producto de la etapa (ii) (20 g) en tetrahidrofurano (50 ml) durante dos horas. Después de una hora más, se añadió una solución de bencil clorometil éter (34,35 g) en tetrahidrofurano (50 ml) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de una hora, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y los extractos orgánicos se reunieron. El disolvente se eliminó a presión reducida dando el producto bruto que se usó sin purificación adicional.

(iv) 2-{[[(Benciloxi)metil](metil)amino]sulfonil}acetamida

A una solución del producto de la etapa (iii) (60 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió una solución de amoniaco 0,880 (180 ml). Después de 18 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida, se añadió tolueno y la solución se concentró y después se calentó a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se lavó con tolueno y se secó al vacío a 40°C, dando el compuesto del título (30%), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): 2,94 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,50 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,22-7,42 (6H, m), 7,69 (1H, a).

(v) N-[(Benciloxi)metil](ciano)-N-metilmetanosulfonamida

A una solución de N,N-dimetilformamida (4,96 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) a 5°C se añadió cloruro de oxalilo (5,28 ml). Después de 30 minutos, se añadió una solución del producto de la etapa (iv) (15 g, 0,055 moles) en tetrahidrofurano (50 ml), manteniendo la temperatura a 5°C. Después de 30 minutos, se añadió piridina (9,36 ml), la reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se reunieron y el disolvente se eliminó a presión reducida produciendo el compuesto del título (13,11 g), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3,80 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,60 (2H, s), 4,80 (2H, s), 7,30-7,41 (5H, m).

(a) Cis-(1S)-N-metil-7-((N-metil-N-benciloximetil)sulfonamido)cianometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de hidruro sódico (0,24 g) en tolueno (12 ml) y DME (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución del producto de la etapa (v) (0,726 g) en tolueno (3 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,231 g) y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Se añadió una solución del producto de yoduro del Ejemplo 1(a) (0,864 g) en tolueno (3 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 96 horas. La reacción se enfrió,

se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando 100:0 a 95:5 de diclorometano:metanol como disolvente, dando el compuesto del subtítulo, (1,1 g). EM *m/z* 558 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,80 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,15 (1H, m), 3,75 (1H, m), 4,00 (1H, t), 4,60 (4H, m), 6,90-7,70 (11H, m, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(((N-metil-N-benciloximetil)sulfonamido)metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

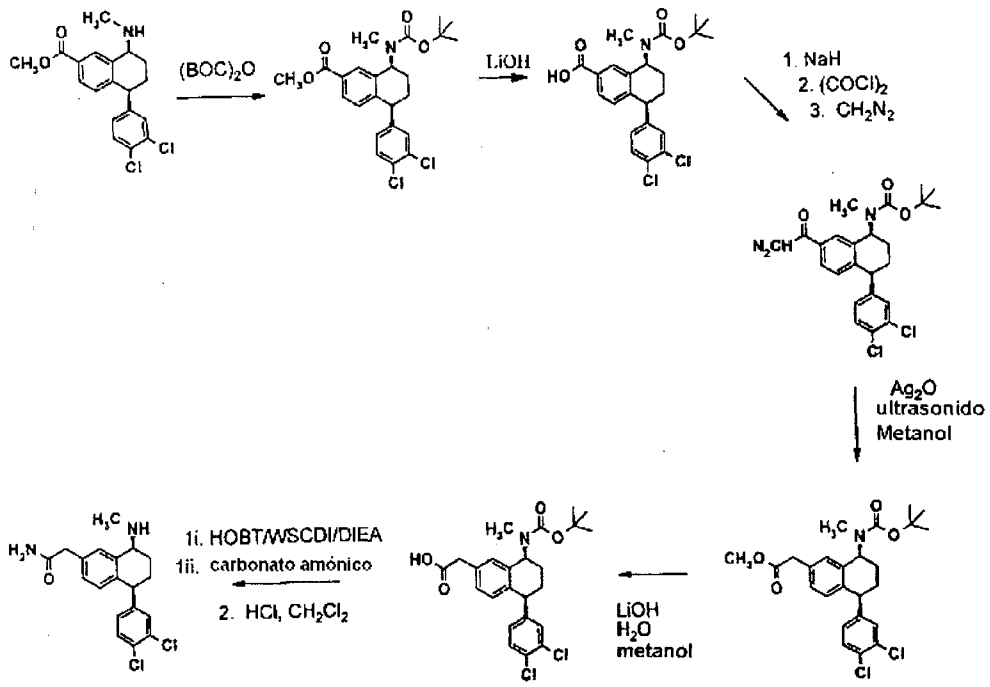
A una solución de hidróxido potásico (0,605 g) en agua (15 ml) se añadió una solución del producto de nitrilo de la etapa (a) (1,0 g) en etanol (15 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 68 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo, (0,8 g), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 533 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,60 (3H, m), 1,80 (1H, m), 2,50 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,70 (1H, m), 3,95 (1H, m), 4,20 (2H, s), 4,50 (4H, s), 6,80-7,70 (11H, m).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilsulfonamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (b) (0,28 g) en metanol (20 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de paladio (0,05 g) y ácido metanosulfónico (0,2 ml) y la reacción se calentó a 60°C en una atmósfera de hidrógeno a 414 kPa durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro Arbacel™. Se añadió agua al filtrado, la solución se hizo básica con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco, produciendo la base libre. El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío, se trituró con éter dietílico y se secó, produciendo el compuesto del título, (0,080 g). EM *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,00 (3H, m), 2,30 (1H, m), 2,55 (2H, d), 3,30 (3H, s), 4,10 (1H, m), 4,25 (2H, q), 4,40 (1H, s), 6,75 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,60 (2H, m), 9,20 (1H, s), 9,30 (1H, s).

Ejemplo 77

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((carboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(metoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de éster producido en el Ejemplo 6(a) (4,3 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y di-isopropiletilamina (1,68 g) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,84 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió tolueno y la solución se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se

eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando 9:1 de pentano:acetato de etilo, produciendo el compuesto del subtítulo (4,4 g, 80%). EM *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,79 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,22 (1H, a), 5,30 (0,45 H, a), 5,49 (0,55H, a), 6,79 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,91 (1H, s).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del carbamato producido en la etapa (a) (2,0 g) en metanol (120 ml) y agua (30 ml), junto con hidróxido de litio monohidrato (0,724 g) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el residuo se disolvió en agua (60 ml) y el pH se ajustó a 3-4 usando una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. La solución se extrajo con diclorometano (x5), los orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo, (1,81 g), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 467 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,55 (9H, s), 1,80 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,66 (3H, s), 4,22 (1H, a), 5,32 (0,45H, a), 5,50 (0,55H, a), 6,80 (1H, dd), 7,05 (1H, dd), 7,10 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,00 (1H, a).

(c) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(diazometilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de la sal sódica de (77b) (8,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C, se añadió N,N-dimetilformamida (cat.) seguido de cloruro de oxalilo (3,2 g, 1,5 eq.) durante 30 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución se enfrió a 0°C, se añadió una solución de diazometano (2 equivalentes) en éter dietílico (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo a 0°C, se añadió una solución de diazometano (2 equivalentes) en éter dietílico (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 1 hora, eliminando el exceso de diazometano y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre éter dietílico y ácido cítrico acuoso al 10%, la fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 3:1 de pentano:acetato de etilo como disolvente, produciendo el compuesto del subtítulo, (3,7 g, 46%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s),

1,79 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,65 (3H, t), 4,21 (1H, a), 5,30 (0,45H, a), 5,48 (0,55H, a), 5,87 (1H, s), 6,79 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,61 (1H, s).

(d) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(metoxicarbonilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del compuesto producido en la etapa (c) (0,173 g) en metanol (4 ml) se añadió trietilamina (1 ml) y óxido de plata (I) (0,024 g) y la mezcla se sonicó en un baño de ultrasonidos durante 35 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla 4:1 de pentano:acetato de etilo como disolvente, produciendo el compuesto del subtítulo, (57%). EM *m/z* 495 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,73 (3H, s), 4,15 (1H, a), 5,30 (0,45H, a), 5,47 (0,55H, a), 6,80 (1H, a), 6,91 (1H, d), 7,09 (3H, m), 7,33 (1H, d).

(e) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(carboximetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del éster producido en la etapa (d) (0,1 g) en metanol (4 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,042 g) y la mezcla se calentó a

reflujo durante 1,25 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua y el pH se ajustó a 2 usando ácido clorhídrico acuoso 2 N. La solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título (96%), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,63 (3H, s), 3,65 (2H, s), 4,15 (1H, a), 5,29 (0,45H, a), 5,46 (0,55H, a), 6,80 (1H, a), 6,93 (1H, d), 7,12 (3H, m), 7,32 (1H, d).

(f) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-((carboxamido)metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del ácido producido en la etapa (e) (0,092 g), hidroxibenzotriazol (0,041 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (0,046 g) y carbonato amónico (0,038 g) en dioxano (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,087 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo (98%),

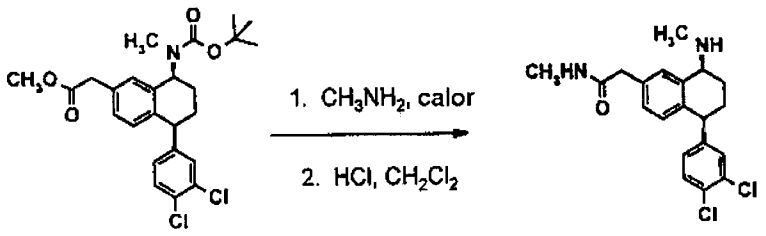
que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 480 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, m), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,56 (2H, s), 4,15 (1H, t), 5,29 (0,45H, a), 5,41 (0,55H, a), 5,50 (1H, a), 5,69 (1H, a), 6,81 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,10 (3H, m), 7,32 (1H, d).

(g) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((carboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del compuesto producido en la etapa (f) (0,091 g) en diclorometano (5 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y la solución se saturó con gas cloruro de hidrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x3) y después se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título, (0,065 g, 91%). EM *m/z* 363 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,98 (1H, m), 2,22 (3H, m), 2,88 (3H, s), 3,58 (2H, s), 4,15 (1H, dd), 4,48 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,24 (2H, dt), 7,45 (2H, s), 7,50 (1H, d).

Ejemplo 78

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilcarboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-((N-metilcarboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del producto de éster del Ejemplo 77(d) (0,043 g) en etanol (0,5 ml) y metilamina en etanol (solución al 33%) (0,5 ml) se calentó a 90°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando 98:2:0,25 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 como disolvente, dando el compuesto del subtítulo (0,033 g, 77%). EM *m/z* 495 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,25 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,80 (3H, d), 3,54 (2H, s), 4,15 (1H, a), 4,29 (0,45H, a), 5,42 (0,55H, a), 6,82 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,08 (3H, m), 7,32 (1H, d).

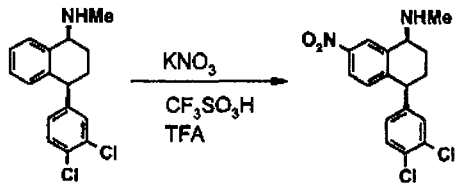
(b) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-((N-metilcarboxamido)metil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Una solución del producto de la etapa (a) (0,033 g) en diclorometano (5 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo

y la solución se saturó con gas cloruro de hidrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x3) y después se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título, (0,023 g, 85%). EM *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 2,06 (2H, m), 2,21 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,72 (3H, d), 3,32 (1H, d), 3,47 (1H, d), 3,95 (1H, a), 4,12 (1H, a), 6,66 (1H, a), 6,83 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,70 (1H, s).

Ejemplo 79

Cis-(1S)-N-metil-7-(nitro)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

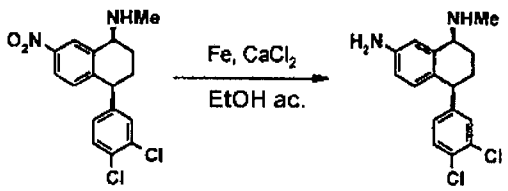


A una solución agitada de clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (7,8 g, 0,0228 moles) en ácido trifluoroacético (70 ml) en un baño de agua con hielo se añadió ácido tríflico (7 ml) seguido de nitrato potásico (2,32 g, 0,0228 moles). Después de 1,5 horas, la reacción se vertió en una mezcla de hielo y amoniaco 0,88 y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Los extractos

orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 99,8:0,2 a 99,2:0,8 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del título (3,8 g, 44%). [que contenía aprox. un 5% del isómero 5-nitro]. EM *m/z* 351 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,1 (4H, m), 2,5 (3H, s), 3,8 (1H, t), 4,1 (1H, m), 6,9 (1H, dd), 7,0 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,9 (1H, dd), 8,3 (1H, s).

Ejemplo 80

Cis-(1S)-N-metil-7-(amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

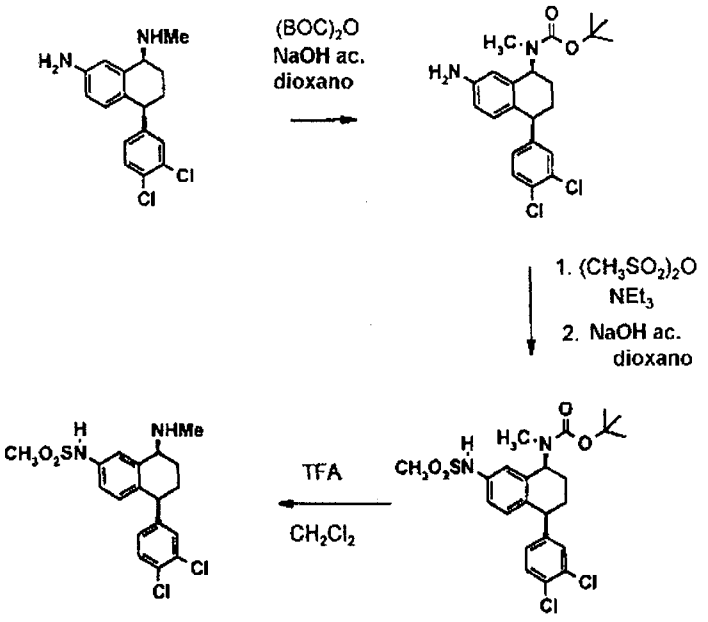


A una solución del producto del Ejemplo 79 (14,7 g, 0,0419 moles) en etanol acuoso al 85% (300 ml) se añadió polvo de hierro (21,1 g, 0,376 moles) y cloruro cálcico (2,1 g, 0,019 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de Arbacel™, eluyendo con acetato de etilo. El filtrado recogido se concentró a presión reducida, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión

reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 98:2 de diclorometano:metanol a 90:10:1 de diclorometano:metanol:amoniaco, dando el compuesto del título (9 g, 67%). EM *m/z* 321 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,1 (4H, m), 2,6 (3H, s), 3,7 (2H, a), 3,8 (1H, m), 3,9 (1H, m), 6,5 (1H, d), 6,6 (1H, d), 6,9 (1H, s), 7,0 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,3 (1H, d), que estaba precedido en la columna por el isómero 5-amino que se aisló en estado puro mediante una cromatografía adicional, eluyendo con una mezcla 99,8:0,2 de diclorometano:metanol (390 mg, 3%). EM *m/z* 321 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, datos parciales): δ = 1,8-2,2 (4H, m), 3,8 (1H, m), 4,0 (1H, m), 6,6 (1H, d), 6,9 (1H, d), 7,0 (1H, d), 7,1 (1H, t), 7,3 (1H, d).

Ejemplo 81

Cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de amina del Ejemplo 80 (0,65 g, 0,00202 moles) en una mezcla de dioxano (8 ml), agua (2 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (2 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,442 g, 0,00202 moles). Después de 1 hora, la reacción se ajustó a pH 4 usando una solución acuosa de ácido cítrico al 5% y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 99,8:0,2 de diclorometano:metanol, dando el

compuesto del subtítulo, (0,33 g, 39%). EM *m/z* 421 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) (datos seleccionados): δ = 1,5 (9H, s), 1,7 (2H, m), 2,0 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,6 (2H, s), 4,1 (1H, t).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución de la amina preparada en la etapa (a) (0,32 g) y trietilamina (0,328 ml) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se añadió anhídrido metanosulfónico (0,273 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua y trietilamina (0,328 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se agitó en una solución de hidróxido sódico acuoso 1 N:dioxano (1:1) durante 0,5 horas, se extrajo en acetato de etilo (x2), los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo, (0,337 g, 89%). EM *m/z* 518 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,56 (9H, s), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,63 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,17 (1H, m), 5,41 (1H, m), 6,36 (1H, m), 6,78-7,36 (6H, m, Ar).

(c) Cis-(1S)-N-metil-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-

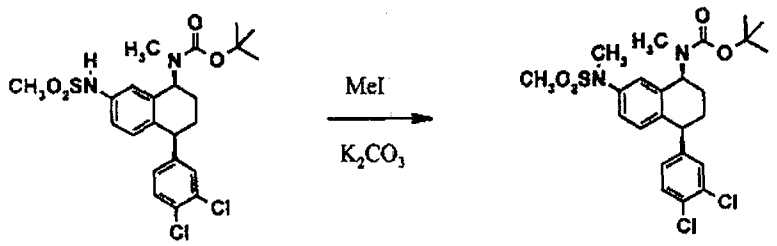
diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (b) (0,12 g) en diclorometano, enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió ácido trifluoroacético (0,275 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se vertió en una solución enfriada de amoniaco 0,880:agua (1:3) y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco, dando el compuesto del título (0,06 g, 63%). EM *m/z* 416 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,0 (4H, m), 2,6 (3H, s), 3,0 (3H, s), 3,8 (1H, m), 4,0 (1H, m), 6,78-7,38 (6H, m, Ar).

Ejemplo 82

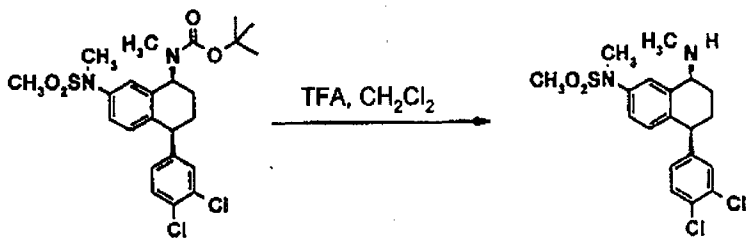
Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metil(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(N-metil(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



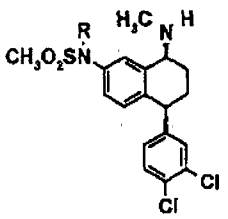
A una solución del compuesto del Ejemplo 81(b) (0,23 g) en acetona (2 ml) se añadió carbonato potásico (0,067 g) y yoduro de metilo (0,09 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre carbonato potásico acuoso al 10% y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 99,5:0,5 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del subtítulo, (0,15 g, 63%). EM *m/z* 530 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,5 (9H, s), 1,8 (2H, m), 2,0 (1H, m), 2,3 (1H, m), 2,6 (3H, s), 2,9 (3H, s), 3,3 (3H, s), 4,2 (1H, s), 5,5 (1H, m), 6,8-7,3 (6H, m, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-metil-7-(N-metil(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



A una solución del producto de la etapa (a) (0,15 g) en diclorometano, enfriada en un baño de agua con hielo se añadió ácido trifluoroacético (0,23 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se vertió en una solución enfriada de amoniaco 0,88:agua (1:1) y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98:2 de diclorometano:metanol, dando el compuesto del título, (0,082 g, 67%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,8-2,0 (4H, m), 2,7 (3H, s), 2,9 (3H, s), 3,2 (3H, s), 3,3 (1H, m), 4,0 (1H, m), 6,8-7,4 (6H, m).

Usando el procedimiento del Ejemplo 82, se prepararon las siguientes sulfonamidas usando el producto de sulfonamida del Ejemplo 81(b) y el agente alquilante apropiado:

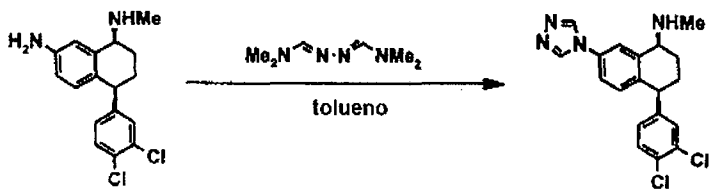


Ejemplo No.	R	Datos de ^{1}H-RMN y espectro de masas
83[1]	$-CH_2CH_2OH$	(d_6-DMSO): δ = 1,92-2,29 (4H, m), 2,64 (3H, m), 3,08 (3H, s), 3,38 (2H, m), 3,66 (2H, m), 4,12 (1H, m), 4,43 (1H, m), 6,78-7,79 (6H, Ar), 9,38 (1H, a), 9,59 (1H, a). EM *m/z* 443 $(MH)^+$.
84[1]	$-CH_2CH_2OCH_3$	(d_6-DMSO): δ = 1,92-2,28 (4H, m), 2,66 (3H, m), 3,08 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,34 (2H, m), 3,80 (2H, m), 4,16 (1H, m), 4,44 (1H, a), 6,72-7,80 (6H, Ar), 9,47 (1H, a), 9,70 (1H, a). EM *m/z* 457 $(MH)^+$.

[1] Sal clorhidrato

Ejemplo 85

Cis-(1S)-N-metil-7-(N-(4)-1,2,4-triazolil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

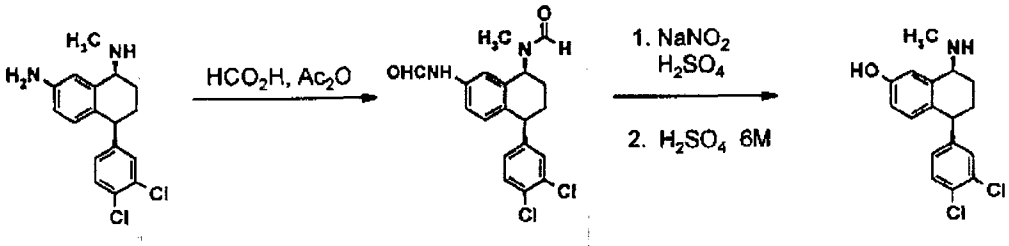


A una solución del producto del Ejemplo 80 (0,4 g, 0,00125 moles) en tolueno (10 ml) se añadió N'-[(E)-(dimetilamino)metilideno]-N,N-dimetilhidrazonoformamida (J. Chem. Soc. (C), 1967, 1664) (0,212 g) y ácido *p*-

toluenosulfónico (0,284 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:100:5 de acetato de etilo:pentano:dietilamina a 100:5:5 de acetato de etilo:metanol:dietilamina, produciendo el compuesto del título, (0,194 g, 42%). EM *m/z* 373 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,93 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,78 (1H, t), 4,06 (1H, t), 6,97 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 7,13 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 8,46 (2H, s).

Ejemplo 86

Cis-(1S)-N-metil-7-hidroxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) <u>Cis-(1S)-N-metil-N-formil-7-(N-formilamino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

Se añadió ácido fórmico (2,45 ml) a una solución

agitada de anhídrido acético (4,9 ml), enfriado en un baño de agua con hielo. Esto se calentó a 50°C durante 0,25 h, se enfrió a 5°C y se añadió a una solución del producto del Ejemplo 80 (1,37 g) en ácido fórmico (2,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió agua con hielo y la mezcla se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:0 a 95:5 de diclorometano:metanol, produciendo el compuesto del subtítulo, (1,1 g, 74%). EM *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,95 (3H, m), 2,30 (1H, m), 2,75 (2H, d), 2,80 (1H, d), 4,20 (1H, m), [4,70 (m), 5,70 (t), 1H], 6,80-8,70 (6H, Ar).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-formil-7-(hidroxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (a) (0,995 g) en acetona (28,5 ml) se añadió una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (5,7 ml) y agua (28,5 ml) en un baño de agua con hielo. Se añadió nitrito sódico (0,217 g), se agitó en el baño de agua con hielo durante 0,5 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 75°C durante 2 horas, se enfrió en un

baño de agua con hielo y se basificó con una solución acuosa concentrada de hidróxido amónico. La reacción se extrajo con acetato de etilo (x 3), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100:0 de diclorometano:metanol a 95:5 de diclorometano:metanol, produciendo el compuesto del subtítulo, (0,66 g, 66%). EM *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 2,00 (4H, m), 2,8 (3H, m), 4,15 (1H, m), [4,70(m), 5,70 (m), 1H], 6,60-8,3 (6H, Ar).

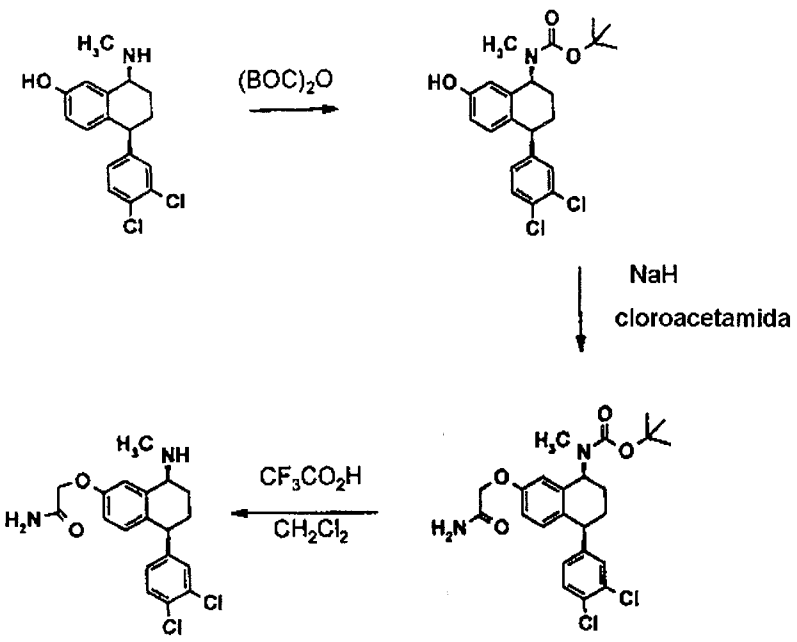
(c) Cis-(1S)-N-metil-7-hidroxi-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (b) (0,64 g) en dioxano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 6 M (15 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua. La solución se basificó usando una solución acuosa concentrada de hidróxido amónico, se extrajo con acetato de etilo (x3) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente

de disolvente de 100:0:0 a 95:5:0,5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo el compuesto del título. EM *m/z* 322 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,80 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,70 (1H, t), 3,95 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,65 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,95 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 7,30 (1H, d).

Ejemplo 87

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(carboxamidometiloxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(hidroxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto del Ejemplo 86 (0,4 g, 0,00124 moles) en diclorometano (15 ml) y di-isopropiletilamina (0,23 ml) se añadió dicarbonato de di-

terc-butilo (0,297 g, 0,00136 moles). Después de 22 horas, la reacción se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (x3) y agua (x3). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 a 5:1 de pentano:acetato de etilo, dando el compuesto del subtítulo (0,41 g). EM *m/z* 422 $(MH)^+$. ^1H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,7 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,6 (3H, d), 4,08 (1H, s), 5,38 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,70 (2H, dd), 6,82 (2H, m), 7,04 (1H, d), 7,30 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-7-(carboxamidometiloxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (a) (0,03 g) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió hidruro sódico (0,0025 g, dispersión al 80% en aceite) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloroacetamida (0,0072 g) y la reacción se calentó a 50-60°C durante 2 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo, que se usó sin

purificación adicional. EM *m/z* 496 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN (datos parciales) ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,74 (2H, m), 2,0 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 4,14 (1H, m), 5,50 (1H, d), 6,78 (2H, m), 6,90 (1H, d), 7,07 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,35 (1H, d).

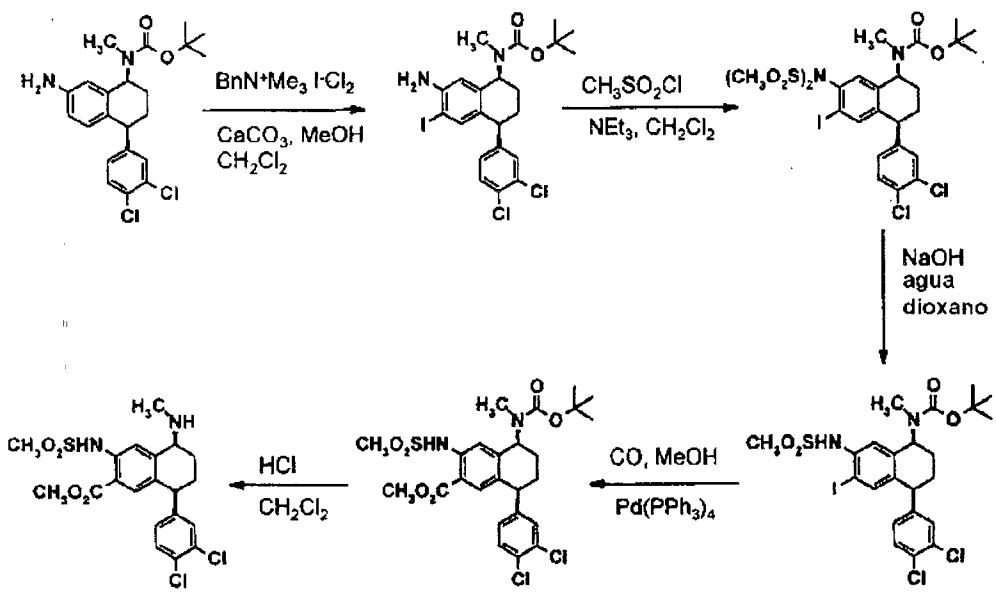
(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-7-(carboxamidometiloxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (b) (0,034 g) en diclorometano (0,4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,054 ml). Después de 1,5 horas, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se basificó (pH 10) con solución de amoniaco y se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando la base libre (0,01 g). El producto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El disolvente se eliminó al vacío, se trituró con éter dietílico y se secó, produciendo el compuesto del título (16 mg). EM *m/z* 379 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,82 (1H, m), 1,9 (1H, m), 2,00 (2H, t), 2,52 (3H, s), 3,67 (1H, t), 3,95 (1H, t), 4,51 (2H, s), 5,59

(1H, s), 6,53 (1H, s), 6,74 (3H, m), 6,95 (2H, dt), 7,20 (1H, s), 7,35 (1H, d).

Ejemplo 88

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboximetil)-7-(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-yodo-7-amino-4-(3,4-(diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto del Ejemplo 81(a) (1,55 g, 0,00368 moles) en diclorometano (35 ml) y metanol (14 ml) se añadió carbonato cálcico (0,52 g, 0,00519 moles) y dicloroyodato de benciltrimetilamonio (1,4 g, 0,00402 moles) y la reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla se

vertió en solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (50 ml) y se extrajo con diclorometano (x2). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla 95:5 a 9:1 de pentano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del subtítulo (0,867 g, 43%). EM *m/z* 564 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ 1,50 (9H, s), 1,65 (2H, m), 1,93 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,62 (1,8H, s), 2,64 (1,2H, s), 4,06 (3H, m), 5,16 (0,4H, a), 5,36 (0,6H, a), 6,57 (1H, s), 6,83 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,34 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(yodo)-7-((bis-metilsulfonil)amino)-4-(3,4-(diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del compuesto de la etapa (a) (0,627 g, 0,00115 moles) en diclorometano (10 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió trietilamina (0,4 ml, 0,00287 moles) y cloruro de metanosulfonilo (0,195 ml, 0,00252 moles) y la reacción se agitó durante 17 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano (25 ml) y agua (25 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla 85:15 a 4:1 de pentano:acetato de etilo, dando el compuesto

del subtítulo, (0,705 g, 87%). EM *m/z* 720 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,77 (2H, a), 1,99 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,64 (3H, s), 3,42 (2,1H, s), 3,49 (0,9H, a), 3,58 (0,9H, a), 3,63 (2,1H, s), 4,15 (1H, m), 5,23 (0,3H, a), 5,39 (0,7H, a), 6,73 (1H, a), 7,16 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,55 (1H, s).

(c) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(yodo)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del compuesto de la etapa (b) (0,705 g, 0,001 moles) en dioxano (9 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El dioxano se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se acidificó (pH 4) mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título (0,62 g, 99%). EM *m/z* 642 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,12 (1H, m), 5,25 (0,35H, a), 5,36 (0,65H, a), 6,60 (1H, s), 6,80 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,40 (3H, m).

(d) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-

(metoxicarbonil)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (c) (0,283 g, 0,00045 moles) en metanol (10 ml) se añadió trietilamina (0,095 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,026 g) y la reacción se calentó a 80°C en una atmósfera de monóxido de carbono a 690 kPa durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó sobre sílice usando una mezcla 3:1 de pentano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del subtítulo (0,235 g, 93%). EM *m/z* 574 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,01 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,19 (1H, m), 5,27 (0,25H, a), 5,39 (0,75H, a), 6,79 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,63 (1H, s), 10,3 (1H, s).

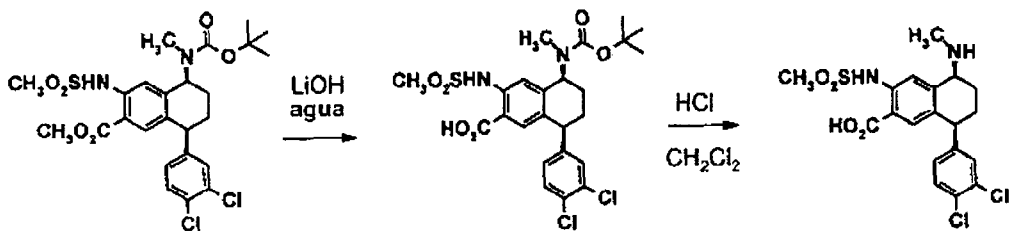
(e) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(metoxicarbonil)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución del producto de la etapa (d) (0,037 g) en diclorometano (5 ml), enfriada con un baño de agua con hielo, durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 40 minutos y el disolvente se eliminó a presión reducida produciendo el compuesto del título (0,032 g). EM *m/z* 455

$(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,17 (3H, m), 2,88 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,19 (1H, dd), 4,56 (1H, t), 7,24 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,80 (1H, s).

Ejemplo 89

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

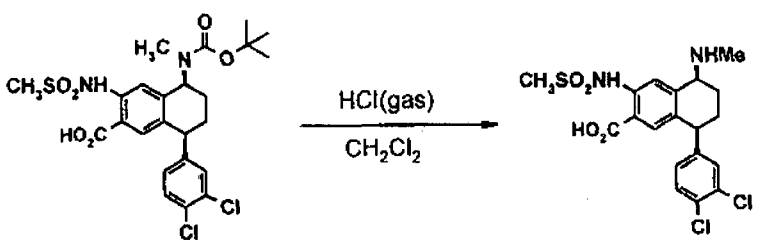


(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(carboxi)-7-((metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto del Ejemplo 88(d) (0,185 g, 0,00033 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió agua (5 ml) e hidróxido de litio monohidrato (0,03 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se calentó a 50°C durante 7 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida, el residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml) y se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico al 30%.

La capa acuosa se lavó con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo (0,177 g, 98%). EM *m/z* 560 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,55 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,01 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,67 (0,6H, a), 2,72 (2,4H, s), 3,07 (3H, s), 4,18 (1H, m), 5,34 (1H, a), 6,81 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,53 (1H, a), 7,70 (1H, a), 10,15 (0,2H, a), 10,18 (0,8H, s).

(b) <u>Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-7-(metilsulfonil)amino)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

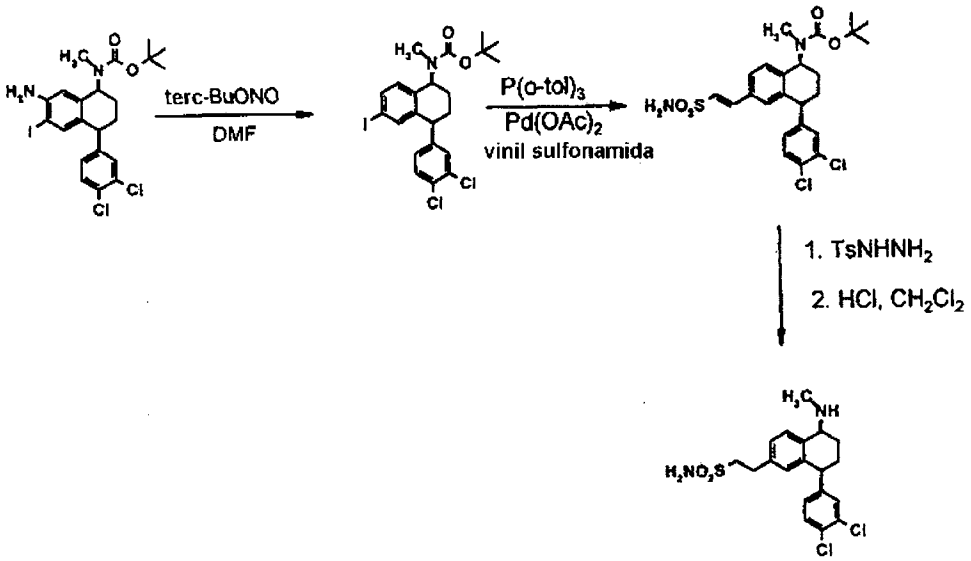


Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución del compuesto de la etapa (a) (0,021 g) en diclorometano (5 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, durante 20 minutos. La reacción se agitó durante 17 horas y el disolvente se retiró a presión reducida produciendo el compuesto del título (0,017 g, 92%). EM *m/z* 443 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,26 (3H, m), 2,89 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,18 (1H, m), 4,55 (1H, a),

7,22 (1H, d), 7,50 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,79 (1H, s).

Ejemplo 90

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(2-(sulfonamido)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-yodo-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A N,N-dimetilformamida (1 ml) a 60°C se añadió nitrito de terc-butilo (0,07 ml), seguido de una solución del producto del Ejemplo 88(a) (0,24 g, 0,00044 moles) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de 10 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente

de disolventes de 95:5 a 9:1 de pentano:acetato de etilo, produciendo el compuesto del subtítulo (0,134 g, 57%). EM *m/z* 549 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,51 (9H, s), 1,74 (2H, a), 1,96 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,62 (3H, s), 4,13 (1H, m), 5,21 (0,35H, a), 5,40 (0,65H, a), 6,79 (1H, a), 6,95 (1H, a), 7,10 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,58 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(2-sulfonamido)vinil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento general descrito en el Ejemplo 62(a), usando el producto de la etapa (a) y vinilsulfonamida. EM *m/z* 528 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75 (2H, a), 2,01 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,63 (3H, s), 4,19 (1H, m), 4,72 (2H, s), 5,28 (0,4H, a), 5,45 (0,6H, a), 6,83 (2H, m), 7,11 (3H, m), 7,35 (3H, m).

(c) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(2-(sulfonamido)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento general descrito en el Ejemplo 62(b), usando el compuesto de la etapa (b). EM *m/z* 530 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,51 (9H, s), 1,73 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,07 (2H, m), 3,34 (2H, m), 4,16 (1H, a), 4,54 (2H, a), 5,27 (0,3H, a), 5,42 (0,7H, a), 6,80

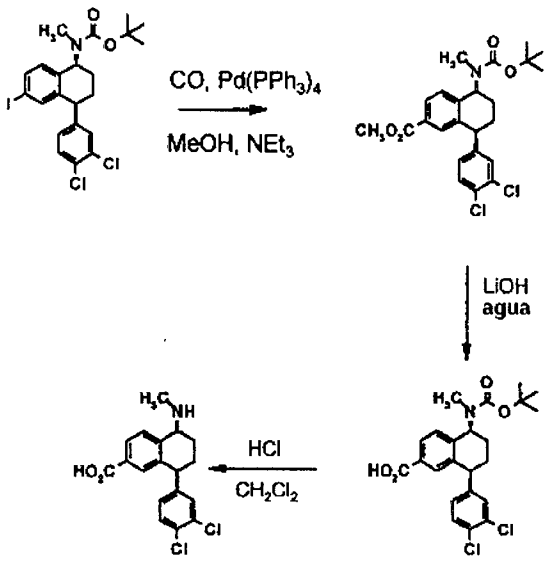
(2H, a), 7,11 (3H, m), 7,36 (1H, m).

(d) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(2-(sulfonamido)etil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(b), partiendo del compuesto de la etapa (c). EM *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,23 (3H, m), 2,83 (3H, s), 3,01 (2H, m), 3,22 (2H, m), 4,17 (1H, dd), 4,46 (1H, a), 6,83 (1H, s), 7,18 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,53 (2H, m).

Ejemplo 91

Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(metoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-

1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento del Ejemplo 6(a), partiendo del producto del Ejemplo 90(a). EM *m/z* 481 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,74 (2H, a), 2,01 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,24 (1H, m), 5,29 (0,4H, a), 5,46 (0,6H, a), 6,78 (1H, a), 7,05 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,92 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

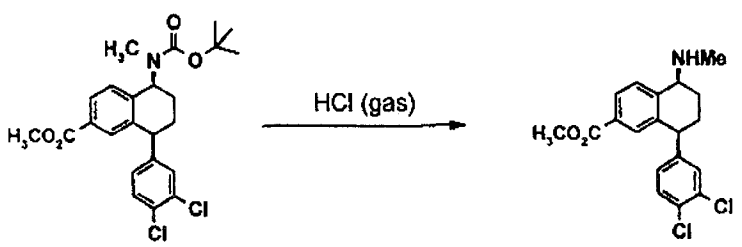
El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(a), partiendo del compuesto de la etapa (a). EM *m/z* 467 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,76 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,64 (3H, s), 4,24 (1H, m), 5,31 (0,4H, a), 5,50 (0,6H, a), 6,79 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,97 (1H, d).

(c) Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(carboxi)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(b), partiendo del producto del Ejemplo 91(b). EM *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 1,99 (1H, m), 2,25 (3H, m), 2,86 (3H, s), 4,24 (1H, dd), 4,56 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,99 (1H, d).

Ejemplo 92

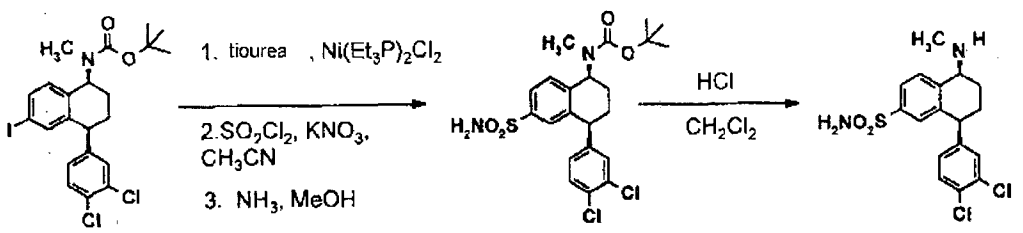
Clorhidrato de cis-(1S)-N-metil-6-(metoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 89(b), partiendo del producto del Ejemplo 91(a). EM *m/z* 364 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_4-MeOH): δ = 2,01 (1H, m), 2,24 (3H, m), 2,86 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,23 (1H, dd), 4,57 (1H, a), 7,20 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,98 (1H, d).

Ejemplo 93

Cis-(1S)-N-metil-6-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) <u>Cis-(1S)-N-metil-N-terc-butoxicarbonil-6-(sulfonamido)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina</u>

A una solución del producto del Ejemplo 90(a) (0,522 g, 0,001 moles) y tiourea (0,114 g, 0,0015 moles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió dicloruro de bis(trietilfosfina)níquel (0,0366 g) y cianoborohidruro sódico (solución 1 M en tetrahidrofurano) (0,15 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 4 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso (1 N, 5 ml), la reacción se agitó durante 1 hora y se basificó usando solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando un tiol bruto (0,49 g), que se usó sin purificación adicional. Una solución del tiol bruto (0,1 g) en acetonitrilo (2 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadieron cloruro de sulfurilo (0,08 g) y nitrato potásico en polvo (0,06 g). Después de 1 hora, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en solución saturada de metanol amoniacal y se dejó en reposo durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla 97,5:2,5 de diclorometano:metanol, dando el

compuesto del subtítulo, (0,031 g). EM *m/z* 501 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,80 (2H, m), 2,06 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,65 (3H, s), 4,25 (1H, a), 4,80 (2H, a), 5,30 (0,45H, a), 5,47 (0,55H, a), 6,79 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,80 (1H, d).

(b) Cis-(1S)-N-metil-6-sulfonamido-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

A una solución del producto de la etapa (a) (9,031 g) en diclorometano (5 ml) enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió gas cloruro de hidrógeno hasta que la solución se saturó. Después de agitar durante 1 hora, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x2) y se trituró con éter dietílico. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con una mezcla 93:7:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, dando el compuesto del título (0,15 g). EM *m/z* 385 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,86 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,07 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,75 (1H, t), 4,04 (1H, t), 4,70 (2H, a), 6,94 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,74 (1H, dd).

Ejemplo 94

Clorhidrato de (5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-6-[(1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)carbonil]-

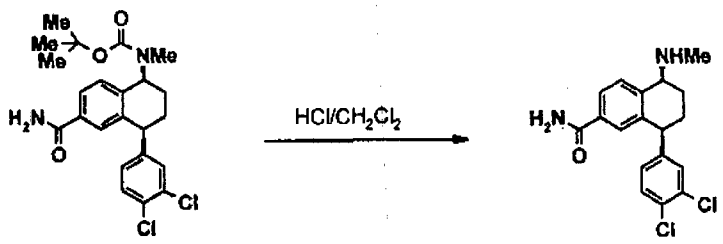
4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 91(b) (0,155 g, 0,00034 moles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) a 0°C se añadió trietilamina (0,055 ml, 0,00039 moles) y TBTU (0,12 g, 0,00037 moles) y la reacción se agitó durante 1 hora.

(b) (1S,4S)-6-(aminocarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

Una porción de la solución preparada en la etapa (a) (0,6 ml) se añadió a una solución agitada de amoniaco 0,88 (1 ml) y la reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (20 ml) y con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (1:1), dando el compuesto del subtítulo, (0,037 g). EM *m/z* 466 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,64 (3H, s), 4,24 (1H, m), 5,30-5,47 (1H, a), 5,63 (1H, a), 5,87 (1H, a), 6,79 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,67 (1H, d).

(c) Clorhidrato de (5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida



Al producto de la etapa (b) (0,037 g) se añadió una solución saturada de HCl en diclorometano a 0°C. Después de 70 minutos, el disolvente se eliminó al vacío produciendo el compuesto del título (0,028 g). EM *m/z* 349 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 2,02 (1H, m), 2,24 (3H, m), 2,87 (3H, s), 4,24 (1H, m), 4,55 (1H, m), 7,19 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,64 (1H, d), 7,83 (1H, d).

Ejemplo 95

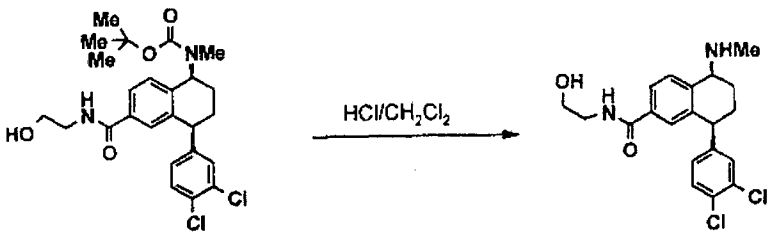
Clorhidrato de (5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-6-{[(2-hidroxietil)amino}carbonil}-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de una porción de la solución producida en el Ejemplo 94(a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(b), pero usando etanolamina como amina en lugar de amoniaco. EM *m/z* 514 $(MNa)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,76 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,27 (2H, m), 2,62 (3H, s), 3,58 (2H, m), 3,80

(2H, t), 4,23 (1H, m), 5,30-5,46 (1H, a), 6,58 (1H, t a), 6,79 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,33 (3H, m), 7,65 (1H, d).

(b) Clorhidrato de (5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 393 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 2,01 (1H, m), 2,25 (3H, m), 2,87 (3H, s), 3,43 (2H, m), 3,64 (2H, t), 4,25 (1H, dd), 4,55 (1H, m), 7,19 (1H, dd), 7,41 (1H, d), 7,46 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,82 (1H, d).

Ejemplo 96

Clorhidrato del ácido 3-[(5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]propanoico

(a) (E)-3-[(5S,8S)-5-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]-8-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]-2-propenoato de etilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 90(a) (0,217 g, 0,00041 moles) en acetonitrilo (10 ml) se añadió

trietilamina (0,17 ml, 0,00122 moles), tri-o-tolilfosfina (0,05 g, 0,00016 moles), acetato de paladio (0,0018 g, 0,00008 moles) y acrilato de etilo (0,05 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 75 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo/pentano [5:95] a acetato de etilo/pentano [7,5:92,5], dando el compuesto del subtítulo (0,163 g). EM *m/z* 522 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,32 (3H, t), 1,54 (9H, s), 1,76 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,63 (3H, s), 4,12 (3H, m), 5,28-5,46 (1H, a), 6,34 (1H, d), 6,79 (1H, a), 7,10 (2H, s), 7,23 (1H, d), 7,78 (1H, d).

(b) 3-[(5S,8S)-5-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]-8-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]propanoato de etilo

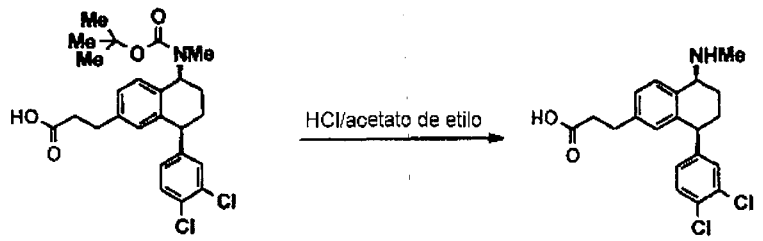
A una solución del producto de la etapa (a) (0,163 g, 0,00032 moles) en tolueno (10 ml) se añadió tosilhidrazina (0,3 g, 0,00161 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió y la solución se decantó y se concentró al vacío dando un residuo que se purificó sobre sílice, eluyendo con solución de acetato de etilo/pentano [7,5:92,5], obteniéndose el compuesto del

subtítulo (0,125 g). EM *m/z* 523 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,20 (3H, t), 1,50 (9H, s), 1,71 (2H, m), 1,95 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,55 (2H, t), 2,60 (3H, s), 2,85 (2H, t), 4,08 (2H, q), 4,15 (1H, m), 5,27-5,43 (1H, m), 6,78 (2H, m), 7,08 (3H, m), 7,33 (1H, d).

(c) Ácido 3-[(5S,8S)-5-[(terc-Butoxicarbonil)metil)amino]-8-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]propanoico

A una solución del producto de la etapa (b) (0,125 g, 0,00025 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió agua (5 ml) e hidróxido de litio (0,025 g, 0,0006 moles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del subtítulo (0,118 g). EM *m/z* 495 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,51 (9H, s), 1,72 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,62 (5H, m), 2,87 (2H, t), 4,16 (1H, m), 5,28-5,43 (1H, m), 6,80 (2H, m), 7,10 (2H, m), 7,33 (1H, d).

(d) Clorhidrato del ácido 3-[(5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]propanoico



Se burbujeó gas HCl a través de una solución del producto de la etapa (c) (0,02 g) en acetato de etilo (5 ml) a 0°C durante 15 minutos. Después de 45 minutos, la reacción se concentró al vacío dando el compuesto del título. EM *m/z* 378 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 1,96 (1H, m), 2,20 (3H, m), 2,48 (2H, t), 2,81 (5H, m), 4,16 (1H, m), 4,44 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,24 (1H, s), 7,41 (2H, m), 7,48 (1H, d).

Ejemplo 97

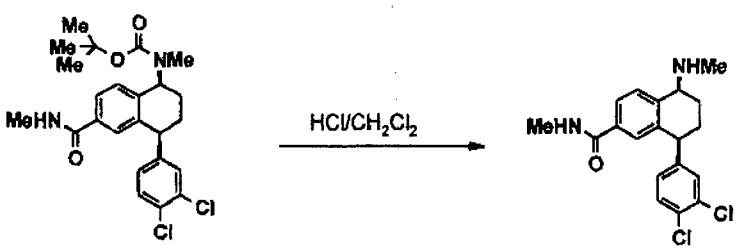
Clorhidrato de (5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-N-metil-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-6-[(metilamino)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de una porción de la solución preparada en el Ejemplo 94(a) (0,6 ml, 0,000083 moles), usando el procedimiento del Ejemplo 94(b), pero usando metilamina (1 ml, solución 2M en tetrahidrofurano) como amina en lugar de amoniaco. Rendimiento = 0,035 g. EM *m/z* 480 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$):

δ = 1,51 (9H, s), 1,76 (2H, m), 2,01 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,96 (3H, d), 4,22 (1H, m), 5,30-5,48 (1H, m), 6,03 (1H, s), 6,79 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,27 (1H, m), 7,36 (2H, m), 7,64 (1H, d).

(b) Clorhidrato de (5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-N-metil-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 363 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 2,02 (1H, m), 2,24 (3H, m), 2,83 (3H, s), 2,87 (3H, s), 4,24 (1H, m), 4,56 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,41 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,79 (1H, d).

Ejemplo 98

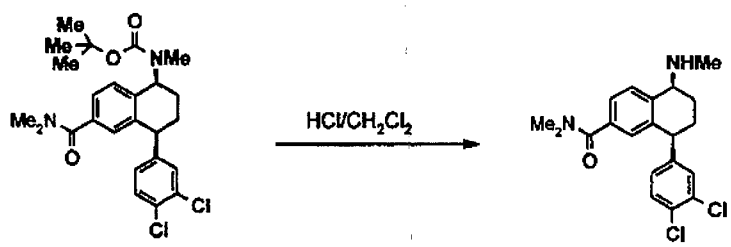
Clorhidrato de (5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetil-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-6-[(dimetilamino)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de una porción de la solución producida en el Ejemplo 94(a) (0,6

ml, 0,000083 moles), usando el procedimiento del Ejemplo 94(b) pero usando dimetilamina (1 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano) como amina en lugar de amoniaco. Rendimiento = 0,033 g. EM *m/z* 494 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, m), 2,01 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,05 (3H, s), 4,19 (1H, m), 5,28-5,47 (1H, m), 6,79 (1H, d), 7,00 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,23 (1H, m), 7,33 (2H, m).

(b) Clorhidrato de (5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetil-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 2,02 (1H, m), 2,26 (3H, m), 2,86 (6H, s), 3,00 (3H, s), 4,22 (1H, m), 4,54 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,22 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,65 (1H, d).

Ejemplo 99

2-{(5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-5-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil}-

1-etanosulfonamida

(a) (1S,4S)-6-[(E)-2-(Aminosulfonil)etenil]-4-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

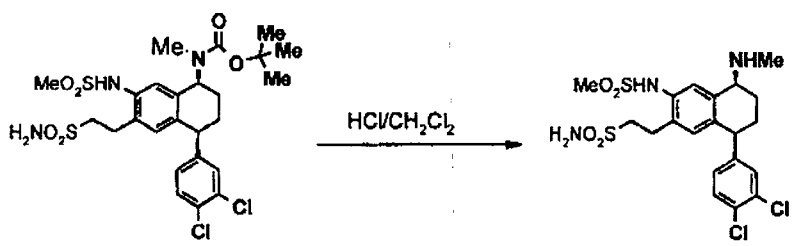
A una solución del producto del Ejemplo 88(c) (0,112 g, 0,00018 moles) en acetonitrilo (5 ml) se añadió trietilamina (0,075 ml, 0,00054 moles), tri-o-tolilfosfina (0,022 g, 0,000072 moles), acetato de paladio (0,0008 g, 0,0000036 moles) y vinilsulfonamida (0,024 g, 0,00022 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/pentano (1:1), dando el compuesto del subtítulo (0,057 g). EM *m/z* 626 $(MNa)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,18 (1H, m), 5,25 (2H, a), 5,40 (1H, m), 6,79 (2H, m), 7,10 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,76 (1H, d).

(b) (1S,4S)-6-[2-(Aminosulfonil)etil]-4-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del producto de la etapa (a) (0,051 g,

0,000084 moles) en tolueno (5 ml) se añadió tosilhidrazina (0,078 g, 0,00042 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 17 horas. La reacción se enfrió y la solución se decantó y se concentró al vacío dando un residuo que se purificó sobre sílice eluyendo con una solución de acetato de etilo/diclorometano [40:60] dando el compuesto del título (0,01 g). EM *m/z* 628 $(MNa)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,51 (9H, s), 1,73 (2H, m), 1,99 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,64 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,18 (2H, m), 3,36 (2H, t), 4,15 (1H, m), 4,94 (2H, a), 5,26-5,38 (1H, m), 6,76 (1H, m), 6,87 (1H, s), 6,93 (1H, a), 7,08 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,36 (1H, d).

(c) 2-{(5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-5-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil}-1-etanosulfonamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (b), usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 94(c). EM *m/z* 506 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 1,98 (1H, m), 2,22 (3H, m), 2,84 (3H, s), 3,13 (5H, m), 3,22 (2H, m), 4,19 (1H, m), 4,48 (1H, m), 6,93 (1H, s),

7,20 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,57 (1H, s).

Ejemplo 100

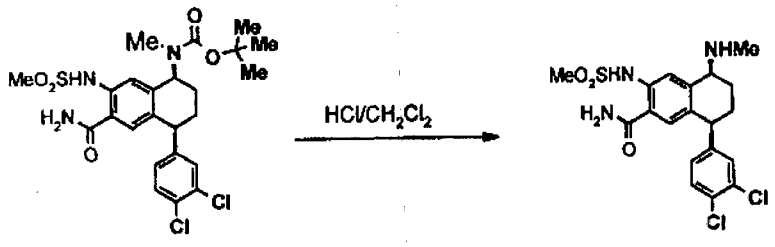
Clorhidrato de (5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-5-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-6-(Aminocarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 89(a) (0,065 g, 0,00012 moles) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (0,025 ml), 0,00018 moles), HOBT (0,022 g, 0,00014 moles), clorhidrato de EDC (0,034 g, 0,00018 moles) y carbonato amónico (0,023 g, 0,00024 moles). Después de 16 horas, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío produciendo un residuo que se purificó sobre sílice usando un gradiente de disolventes de acetato de etilo/pentano [1:1] a acetato de etilo/pentano [3:2], produciendo el compuesto del subtítulo (0,05 g). EM *m/z* 559 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,74 (2H, m), 1,99 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,68 (3H, s), 3,05 (3H, s), 4,08 (1H, m), 5,30 (1H, m), 5,77 (1H, m), 6,19 (1H, a), 6,78 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,35 (1H, d),

7,48 (1H, s), 10,63 (1H, s).

(b) Clorhidrato de (5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-5-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 422 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 1,97 (1H, m), 2,21 (3H, m), 2,87 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,21 (1H, dd), 4,53 (1H, m), 7,18 (1H, dd), 7,40 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,77 (1H, s).

Ejemplo 101

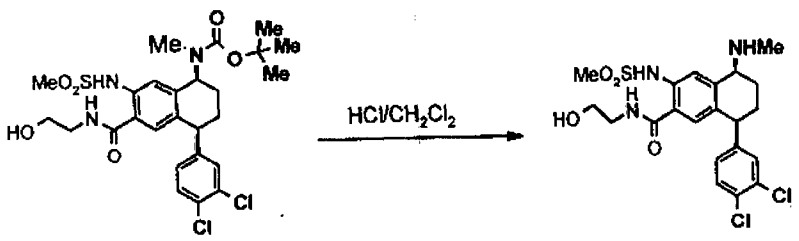
(5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-5-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-6-{[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-7-[(metilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto del Ejemplo 89(a), usando el procedimiento del

Ejemplo 100(a), pero usando etanolamina en lugar de carbonato amónico. EM *m/z* 603 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,52 (9H, s), 1,74 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,10 (1H, a), 2,15 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,53 (2H, m), 3,77 (2H, m), 4,18 (1H, m), 5,27-5,37 (1H, m), 6,58 (1H, t), 6,79 (1H, d), 7,10 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,49 (1H, s), 10,42 (0,3H, a), 10,53 (0,7H, a).

(b) (5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-5-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 486 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 1,98 (1H, m), 2,20 (3H, m), 2,87 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,61 (2H, t), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,33 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,75 (1H, s).

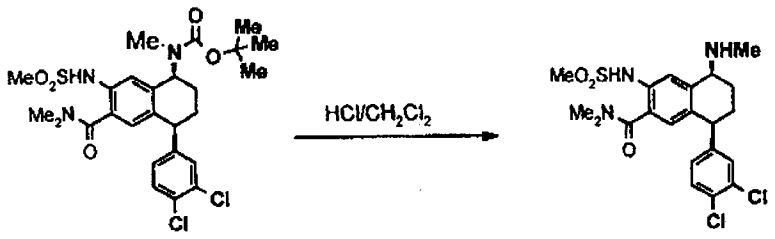
Ejemplo 102

(5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-N,N-dimetil-5-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-6-[(dimetilamino)carbonil]-7-[(metilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto del Ejemplo 89(a), usando el procedimiento del Ejemplo 100(a) pero usando una solución de dimetilamina en etanol en lugar de carbonato amónico. EM *m/z* 587 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,98 (6H, a), 3,07 (3H, s), 4,14 (1H, m), 5,28-5,41 (1H, m), 6,78 (1H, d), 6,85 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,40 (1H, s), 8,04 (1H, a).

(b) (5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-N,N-dimetil-5-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 470 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 1,96 (1H, m), 2,26 (3H, m), 2,79 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,08 (3H, s), 4,19 (1H, dd), 4,50 (1H, dd), 6,82 (1H, s), 7,20 (1H, dd),

7,44 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,67 (1H, s).

Ejemplo 103

Clorhidrato de 3-[(5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]propanamida

(a) (1S,4S)-6-[3-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-iloxi)-3-oxopropil]-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

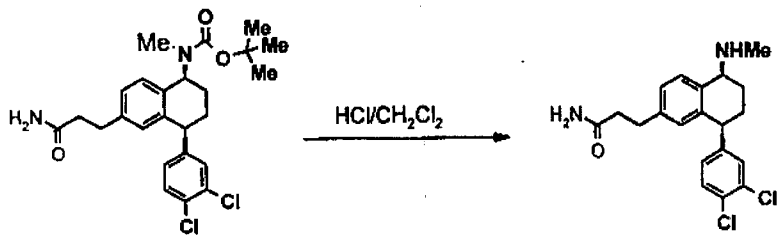
A una solución del compuesto del Ejemplo 96(c) (0,098 g, 0,0002 moles) en acetonitrilo (3 ml) en un baño de agua con hielo se añadió clorhidrato de EDC (0,045 g, 0,00023 moles) y HOBT (0,035 g, 0,00023 moles). Después de 5 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas.

(b) (1S,4S)-6-(3-Amino-3-oxopropil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una porción de la solución producida en la etapa (a) (1 ml) se añadió una solución de amoniaco 0,88 (1 ml) y clorhidrato de EDC (0,02 g, 0,0001 moles) y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% (20 ml) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/pentano [3:1] a acetato de

etilo puro, dando el compuesto del título (0,03 g). EM *m/z* 494 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,70 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,45 (2H, t), 2,60 (3H, s), 2,87 (2H, t), 4,13 (1H, m), 5,27-5,40 (2H, m), 5,53 (1H, a), 6,80 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,10 (2H, m), 7,32 (1H, d).

(c) Clorhidrato de 3-[(5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]propanamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (b), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 377 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 1,95 (1H, m), 2,20 (3H, m), 2,40 (2H, t), 2,81 (5H, m), 4,16 (1H, dd), 4,44 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,16 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,50 (1H, d).

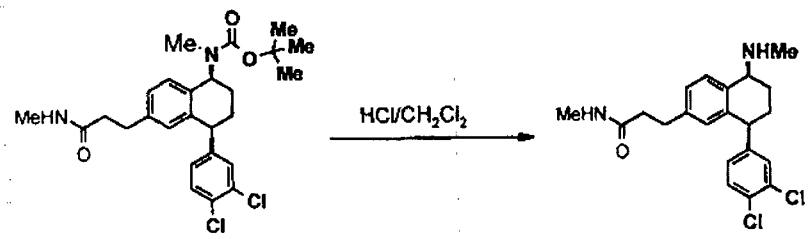
Ejemplo 104

Clorhidrato de 3-[(5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]-N-metilpropanamida

(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-6-[3-(metilamino)-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 103(a) (1 ml) se añadió una solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano (1 ml) y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (20 ml) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:pentano (1:1) a (3:1) de acetato de etilo:pentano, dando el compuesto del título, (0,017 g). EM *m/z* 509 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,70 (2H, m), 1,97 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,39 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,71 (3H, d), 2,87 (2H, m), 4,13 (1H, m), 5,27-5,42 (2H, m), 6,78 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,11 (2H, m), 7,33 (1H, d).

(b) <u>Clorhidrato de 3-[(5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]-N-metilpropanamida</u>



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 391 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 1,97

(1H, m), 2,20 (3H, m), 2,35 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,80 (5H, m), 4,16 (1H, m), 4,43 (1H, m), 6,75 (1H, s), 7,18 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,47 (3H, m).

Ejemplo 105

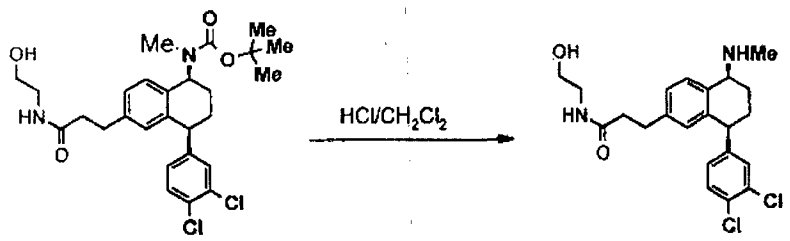
3-[(5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-5-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]-N-(2-hidroxietil)propanamida

(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-60{3-[(2-hidroxietil)amino]-3-oxopropil}-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 103(a) (1 ml) se añadió tetrahidrofurano (1 ml) y etanolamina (0,1 ml, 0,00166 moles) y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (20 ml) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:pentano (9:1) a acetato de etilo al 100%, dando el compuesto del subtítulo, (0,022 g). EM *m/z* 521 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,49 (9H, s), 1,70 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,23 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,87 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,61 (2H, m), 4,12 (1H, m), 5,25-5,38 (1H, m), 5,78 (1H, a), 6,78 (2H, m), 7,07 (3H, m), 7,32 (1H, d).

(b) 3-[(5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-5-(metilamino)-

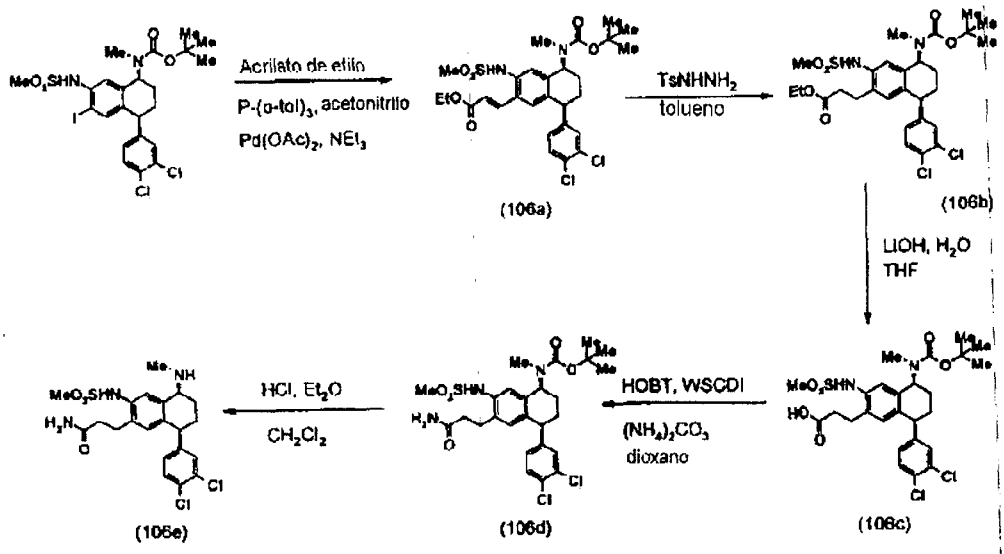
5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]-N-(2-hidroxietil)propanamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 421 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 1,93 (1H, m), 2,20 (3H, m), 2,36 (2H, t), 2,80 (5H, m), 3,18 (2H, t), 3,50 (2H, t), 4,13 (1H, dd), 4,44 (1H, m), 6,79 (1H, s), 7,17 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,41 (2H, m), 7,49 (1H, d).

Ejemplo 106

Clorhidrato de 3-{(5S,8S)-8-(3,4-Diclorofenil)-5-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil}propanamida



(a) (E)-3-{(5S,8S)-5-[(Terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-8-(3,4-diclorofenil)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil}-2-propenoato de etilo

A una solución del producto del Ejemplo 88(c) (0,2 g, 0,32 moles) en acetonitrilo (10 ml) se añadió trietilamina (135 µl), tri-o-tolilfosfina (38 mg), acetato de paladio (14 mg) y acrilato de etilo (40 µl, 0,37 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo/pentano [25:75] a [35:65], produciendo el

compuesto del subtítulo (172 mg, 90%). EM *m/z* 614 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,25 (3H, t), 1,51 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,65 (3H, s), 3,03 (3H, s), 4,21 (3H, m), 5,27-5,40 (1H, m), 6,26 (1H, d), 6,80 (2H, m), 7,10 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,33 (1H, m), 7,84 (1H, m).

(b) 3-{(5S,8S)-5-[(Terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-8-(3,4-diclorofenil)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil}propanoato de etilo

A una solución del producto de la etapa (a) (172 mg, 0,29 mmoles) en tolueno (10 ml) se añadió tosilhidrazina (300 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se colocó en un congelador durante 16 horas. La solución se separó del precipitado por decantación y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo/diclorometano [5:95] a [7,5:92,5]. EM *m/z* 616 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,20 (3H, t), 1,72 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,61 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,84 (2H, m), 3,05 (3H, s), 4,10 (3H, m), 5,23-5,40 (1H, m), 6,78 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,24 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,85 (1H, m).

(c) Ácido 3-{(5S,8S)-5-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-8-(3,4-diclorofenil)-3-[(metilsulfonil)amino]-6,7,8-tetrahidro-2-

naftalenil}propanoico

A una solución del producto de la etapa (b) (124 mg, 0,21 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (solución 1 M, 2 ml) y la reacción se agitó a 45°C durante 22 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y agua y se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del subtítulo (105 mg, 89%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,48 (9H, s), 1,97 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,62 (5H, m), 2,76-3,03 (5H, m), 4,12 (1H, m), 5,14-5,40 (1H, m), 6,78 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,83 (1H, a).

(d) (1S,4S)-6-(3-Amino-3-oxopropil)-4-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del producto de la etapa (c) (37 mg, 0,065 mmoles) en dioxano (3 ml) se añadió hidroxibenzotriazol (11 mg), clorhidrato de EDC (19 mg) y carbonato amónico (19 mg) y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente

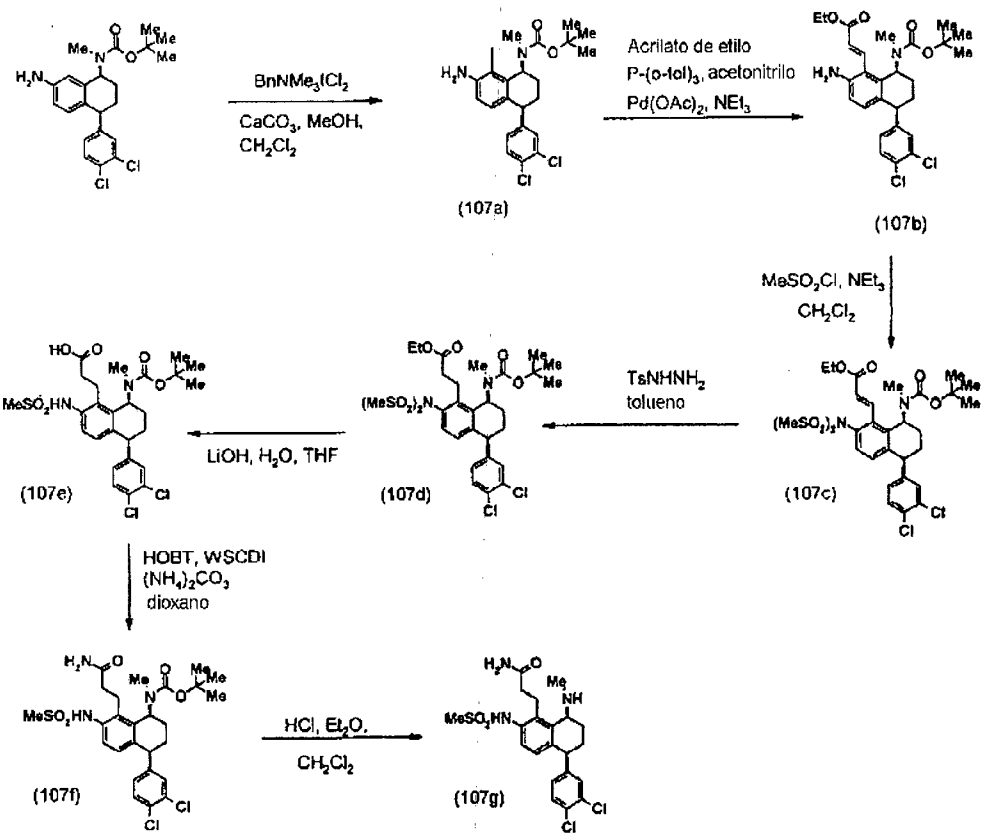
se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo/pentano [1:1] a acetato de etilo puro, dando el compuesto del subtítulo (62%). EM *m/z* 592 $(MNa)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,71 (2H, m), 1,97 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,76-3,95 (2H, m), 3,04 (3H, s), 4,10 (1H, m), 5,23-5,40 (1H, m), 5,56 (1H, a), 5,63 (1H, a), 6,75 (1H, s), 6,80 (1H, dd), 7,06 (1H, s), 7,25 (1H, m), 7,35 (1H, d), 8,79 (1H, a).

(e) Clorhidrato de {(5S,8S)-8-(3,4-diclorofenil)-5-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil}propanamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (d), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 470. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 1,94 (1H, m), 2,22 (3H, m), 2,43 (2H, t), 2,85 (5H, m), 3,07 (3H, s), 4,16 (1H, dd), 4,44 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,19 (1H, dd), 7,43 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,55 (1H, s).

Ejemplo 107

Clorhidrato de 3-{(5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-8-(metilamino)-2-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil}-propanamida



(a) (1S,4S)-7-amino-4-(3,4-diclorofenil)-8-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 81(a) (24,85 g, 59 mmoles) en diclorometano (500 ml) y metanol (200 ml), enfriado en un baño de agua con hielo, se añadió carbonato cálcico (11,4 g, 114 mmoles) y dicloroyodato de benciltrimetilamonio (30,8 g, 88,5 mmoles). Después de 6 h, la reacción se vertió en solución acuosa de tiosulfato sódico al 5% (800 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de tiosulfato al 5%, se secó ($MgSO_4$), se

filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con éter dietílico:pentano, dando el compuesto del subtítulo. EM *m/z* 547 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50-1,57 (9H, m), 1,77 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,61 (3H, m), 3,90 (1H, m), 4,24 (2H, s), 5,00-5,14 (1H, m), 6,62 (2H, m), 6,95 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,38 (1H, dd).

(b) (E)-3-[(5S,8S)-2-Amino-8-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-2-propenoato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el procedimiento del Ejemplo 106(a), partiendo del producto de la etapa (a) anterior. Rendimiento = 69%. EM *m/z* 519 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,32 (3H, m), 1,43-1,51 (9H, m), 1,84 (2H, m), 1,97 (1H, m), 2,03 (1H, m), 2,53-2,56 (3H, m), 3,94 (3H, m), 4,22 (2H, m), 5,19-5,37 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,67 (1H, m), 6,94 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,62 (1H, m).

(c) (E)-3-[(5S,8S)-2-[Bis(metilsulfonil)amino]-8-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-2-propenoato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa (b) anterior, usando el procedimiento del Ejemplo 88 (b). EM *m/z* 692 $(MH)^+$.

(d) 3-[(5S,8S)-2-[(Bis(metilsulfonil)amino]-8-[(terc-

butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]propanoato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa (c), usando el procedimiento del ejemplo 106(b), usando el compuesto (c) anterior. Rendimiento = 40%. EM *m/z* 699 $(MNa)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,25 (3H, m), 1,52 (9H, m), 1,95 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,62-2,77 (1H, m), 2,93 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,61 (3H, s), 4,01 (1H, m), 4,17 (1H, m), 5,30-5,47 (1H, m), 6,84 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,23 (1H, m), 7,41 (1H, d).

(e) Ácido 3-{(5S,8S)-8-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(3,4-diclorofenil)-2-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil}propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa (d) anterior, usando el procedimiento del Ejemplo 106(c). Rendimiento = 61%. EM *m/z* 593 $(MNa)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,49-1,55 (9H, m), 1,90 (2H, m), 2,03 (1H, m), 2,13 (1H, m), 2,62 (5H, m), 2,87 (1H, m), 3,03 (4H, m), 3,97 (1H, m), 5,17-5,43 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,96 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,37 (2H, m).

(f) (1S,4S)-8-(3-Amino-3-oxopropil)-4-(3,4-diclorofenil)-7-[(metilsulfonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

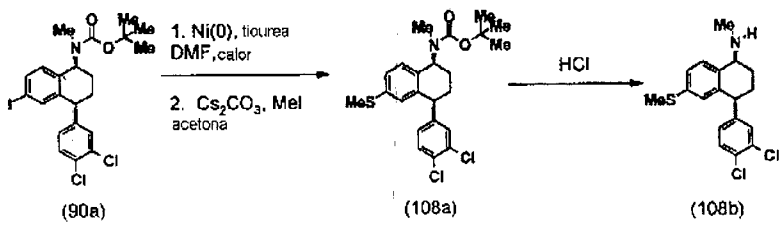
El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa (e) anterior, usando el procedimiento del Ejemplo 106(d). Rendimiento = 22%. EM *m/z* 592 $(MNa)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,49-1,56 (9H, m), 1,92 (2H, m), 2,03 (1H, m), 2,13 (1H, m), 2,37-3,14 (10H, m), 3,97 (1H, m), 5,28-5,41 (1H, m), 5,49-5,72 (2H, m), 6,79 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,23 (1H, m), 7,38 (2H, m), 9,50-9,66 (1H, m).

(g) Clorhidrato de 3-{(5S,8S)-5-(3,4-Diclorofenil)-8-(metilamino)-2-[(metilsulfonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil}-propanamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (f), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). Rendimiento = 100%. EM *m/z* 470 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (CD_3OD): δ = 1,93 (1H, m), 2,14 (2H, m), 2,53 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,17 (3H, m), 4,17 (1H, dd), 4,78 (1H, m), 6,81 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,52 (1H, d).

Ejemplo 108

(1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-6-(metilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-6-(metilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 90(a) (532 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió tiourea (114 mg), $(Et_3P)_2NiCl_2$ (37 mg) seguido de cianoborohidruro sódico (0,15 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano) y la reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (5 ml). Después de 1 h, se añadió ácido cítrico acuoso al 10% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el tiol bruto (490 mg).

A una solución del tiol anterior (343 mg) en acetona (15 ml) se añadió carbonato de cesio (325 mg) seguido de yoduro de metilo (142 mg). Después de 1 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano, dando el compuesto del subtítulo (181 mg, 51%). EM *m/z* 453 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,70 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,62 (3H, s), 4,12 (1H, s), 5,26-5,41 (1H, m), 6,80 (2H,

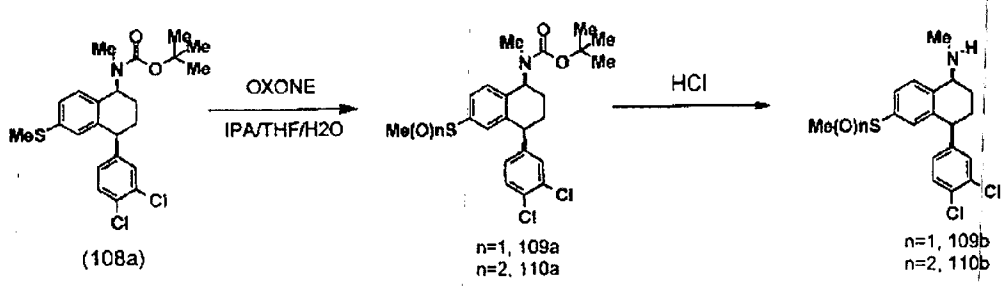
s), 7,13 (3H, m), 7,33 (1H, d).

(b) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-6-(metilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 351 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,81 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,35 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,70 (1H, s), 3,96 (1H, t), 6,70 (1H, s), 6,96 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,28 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,37 (1H, d).

Ejemplo 109

(1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-6-(metilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-6-(metilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 108(a) (60 mg, 0,13 mmoles) en isopropanol:tetrahidrofurano:agua (10:2:1) (3 ml), enfriada en un baño de agua con hielo, se añadió en porciones OXONE™ (peroximonosulfato potásico, 50 mg). Después de 2 horas, se añadió agua y la solución se

basificó con NaOH 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, dando el compuesto del subtítulo (55 mg, 89%). EM *m/z* 485 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,51 (9H, s), 1,79 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,68 (3H, s), 4,26 (1H, m), 5,30-5,50 (1H, m), 6,79 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,2-7,6 (4H, m).

(b) (1S),4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-6-(metilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 368 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,87 (1H, m), 2,06 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,78 (1H, d), 4,05 (1H, q), 6,95 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,23 (1H, s), 7,37 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,59 (1H, m).

Ejemplo 110

(1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto del Ejemplo 108(a), usando el procedimiento del

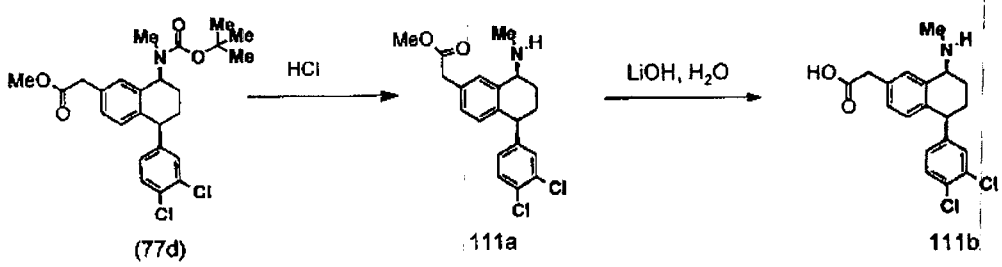
Ejemplo 109(a), pero usando 2 equivalentes de OXONE™, y dejando calentar la reacción a temperatura ambiente. EM *m/z* 501 $(MNH_4)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,80 (2H, m), 2,06 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,67 (3H, s), 3,03 (3H, s), 4,29 (1H, s), 5,32-5,49 (1H, a), 6,78 (1H, d), 7,07 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,82 (1H, d).

(b) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 384 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,89 (1H, m), 2,08 (3H, m), 2,56 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,80 (1H, t), 4,08 (1H, t), 6,94 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,77 (1H, d).

Ejemplo 111

Ácido 2-[(5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]acético



(a) 2-[(5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]acetato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del

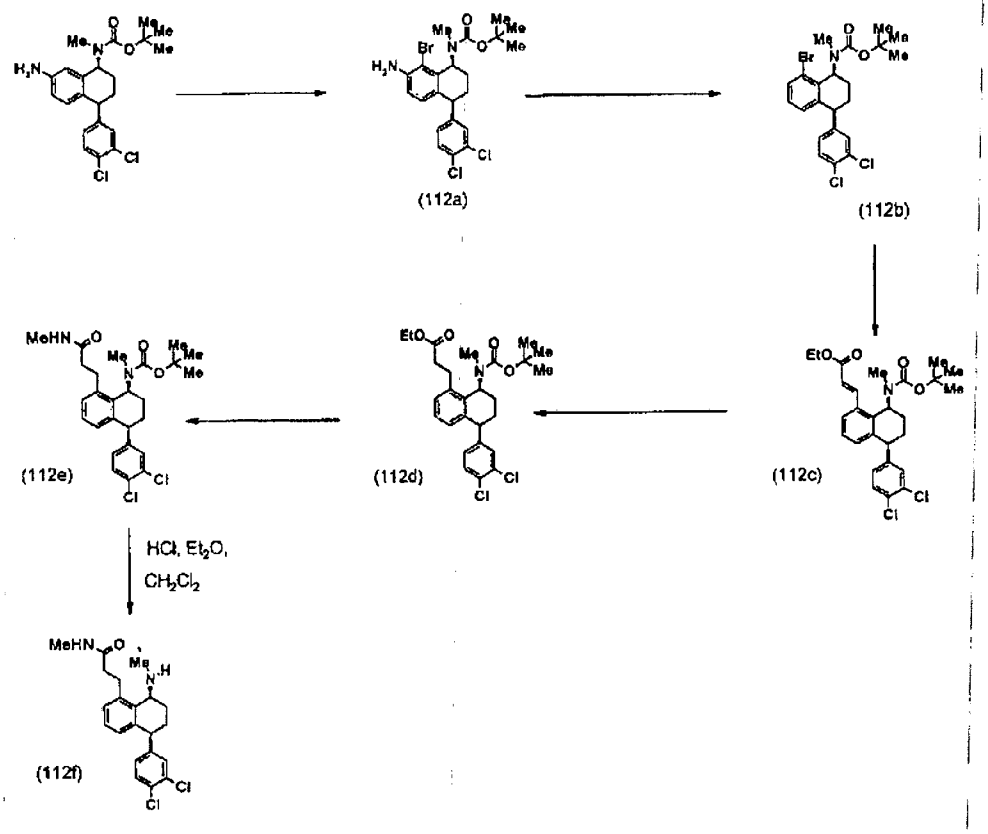
producto del Ejemplo 77(d), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 379 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,81 (1H, m), 2,00 (3H, m), 2,53 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,70 (4H, s), 3,94 (1H, dd), 6,75 (1H, d), 6,95 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,26 (2H, m), 7,34 (1H, d).

(b) Ácido 2-[(5S,8S)-5-(3,4-Diclorofenil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]acético

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 77(e). EM *m/z* 365 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,73 (1H, m), 1,92 (3H, m), 2,39 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,68 (1H, d), 4,03 (1H, dd), 6,60 (1H, d), 6,99 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,52 (1H, d).

Ejemplo 112

3-[(5S,8S)-5-(3,4-Diclorofenil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-*N*-metilpropanamida



(a) (1S,4S)-7-Amino-8-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 81(a) (632 mg, 1,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) enfriada en una baño de agua con hielo se añadió una solución de N-bromosuccinimida (280 mg, 1,05 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con Et_2O (10 ml) y EtOAc (10 ml), se lavó con H_2O y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice,

eluyendo con hexano:EtOAc, dando el compuesto del subtítulo (300 mg, 40%). EM *m/z* 500 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,53 (9H, s), 1,75-2,02 (3H, m), 2,18 (1H, a), 2,62 (3H, d), 3,91 (1H, m), 4,19 (2H, s), 5,19-5,30 (1H, a), 6,61 (2H, m), 6,98 (1H, t), 7,22 (1H, d), 7,37 (1H, d).

(b) (1S,4S)-8-Bromo-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución de nitrito de t-butilo (35 μl) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 60°C se añadió una solución del compuesto de la etapa (a) (100 mg, 0,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano, dando el compuesto del subtítulo. Este material, contaminado con aproximadamente un 30% del producto de eliminación 3,4-deshidro, podría usarse sin purificación adicional.

Para obtener una muestra pura, se burbujeó gas HCl a través de una solución del bromuro bruto anterior (269 mg) en diclorometano, enfriado en un baño de agua con hielo, hasta que la solución se saturó. La reacción se agitó durante 30 minutos, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano. Este producto se purificó sobre gel de

sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco, dando 8-bromosertralina (107 mg, 50%). EM *m/z* 383 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,55 (1H, t), 1,72 (1H, a), 1,84 (1H, a), 2,11 (2H, a), 2,41 (3H, s), 3,70 (1H, s), 4,08 (1H, m), 6,66 (1H, d), 7,01 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,57 (1H, d).

La amina anterior después se convirtió en 112(b) usando $(BOC)_2O$ (1,5 eq.), DMAP (0,1 eq.) y di-isopropiletilamina (1,5 eq.) en tetrahidrofurano (75%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,54 (9H, s), 1,90 (2H, m), 2,04 (1H, a), 2,19 (1H, a), 2,60 (3H, s), 3,99 (1H, a), 5,25-5,35 (1H, a), 6,83 (1H, d), 6,96 (1H, m), 7,02 (1H, t), 7,23 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,44 (1H, d).

(c) <u>(E)-3-[(5S,8S)-8-[(Terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-2-propenoato de etilo y (Z)-3-[(5S,8S)-8-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-2-propenoato de etilo</u>

Los compuestos del subtítulo se prepararon a partir del producto de la etapa (b), usando el procedimiento del Ejemplo 106(a). EM *m/z* 503 $(MH)^+$.

(d) <u>3-[(5S,8S)-8-[(Terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]propanoato de etilo</u>

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de los

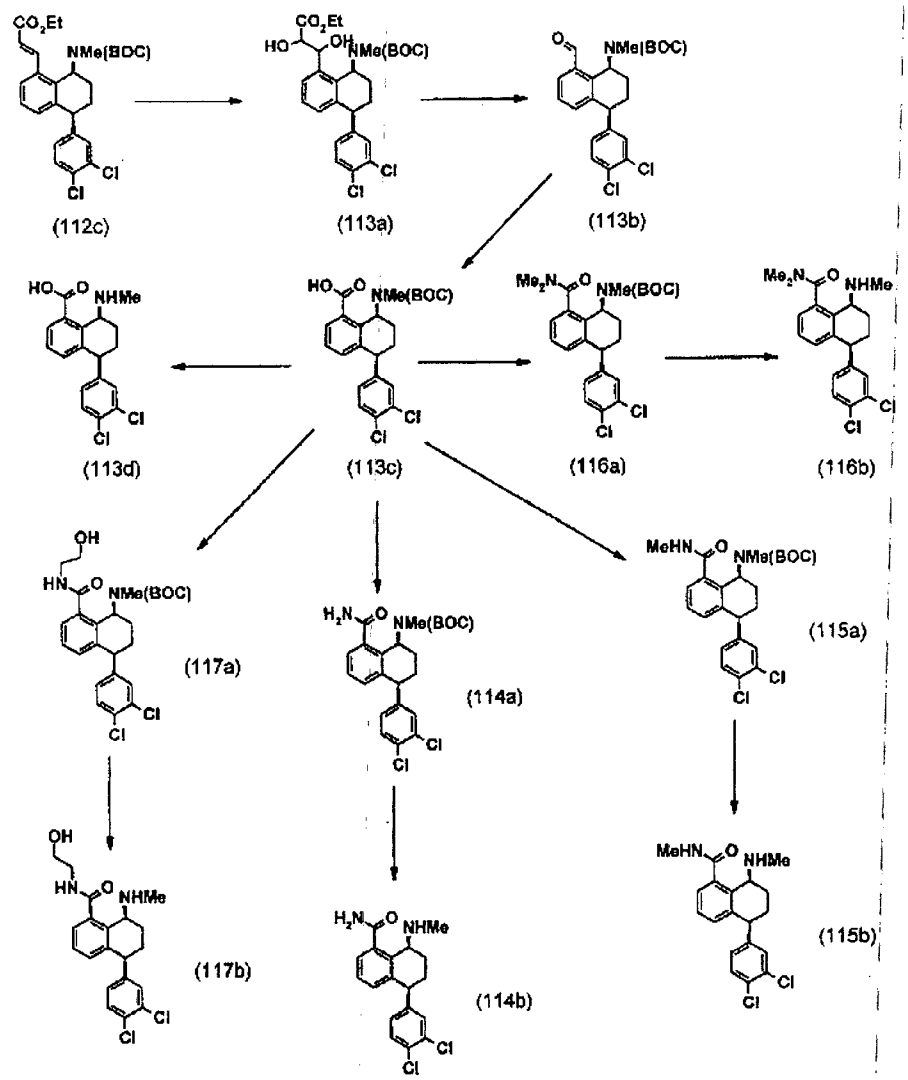
productos de la etapa (c), usando el procedimiento del Ejemplo 106(b). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,26 (3H, t), 1,55 (9H, s), 1,92 (2H, m), 2,08 (2H, a), 2,55 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,84-3,00 (2H, m), 4,01 (1H, a), 4,13 (2H, q), 5,32-5,46 (1H, m), 6,75 (1H, d), 6,96 (1H, t), 7,11 (2H, m), 7,23 (1H, m), 7,37 (1H, d).

(e) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-8-[3-(metilamino)-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 112(d) (110 mg) en solución de metilamina al 33% en etanol (2,5 ml) se calentó a 110°C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexano, dando el compuesto del subtítulo (73 mg). EM *m/z* 490 $(MH)^+$.

(f) 3-[(5S,8S)-5-(3,4-Diclorofenil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil-*N*-metilpropanamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (e), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c), usando el compuesto (e) anterior. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,66 (1H, t), 1,95 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,28 (1H, d), 2,56 (3H, s), 2,62 (2H, q), 2,77 (3H, s), 3,04 (2H, t), 3,86 (1H, s), 3,95 (1H, m), 6,20 (1H, a), 7,00 (1H, d), 7,07 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,35 (12H, d).



Ejemplo 113

Ácido (5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxílico

(a) 3-[(5S,8S)-8-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil}-2,3-dihidroxipropanoato de etilo

A una solución del producto del Ejemplo 112(c) (745 mg, 1,48 mmoles) en acetona (21 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de N-metilmorfolina-N-óxido (520 mg, solución al 10% en peso) y después tetróxido de osmio (15 mg, 4% en peso en H_2O) y la reacción se agitó durante 48 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el diol intermedio (774 mg, 97%) que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 539 $(M)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,08-1,40 (3H, m), 1,40-1,65 (9H, m), 1,80-2,25 (4H, m), 2,63 (3H, d), 3,22-3,34 (1H, m), 3,95-4,43 (4H, m), 5,05-5,60 (2H, m), 6,87 (1H, t), 6,98 (1H, m), 7,26 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,52-7,68 (1H, m).

(b) <u>(1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-8-formil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo</u>

A una solución del producto de la etapa (a) (774 mg, 1,44 mmoles) en dioxano (12,7 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de peryodato sódico (338 mg, 1,58 mmoles) en agua (4,3 ml) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/pentano, dando el compuesto del subtítulo (503 mg,

81%). EM *m/z* 437 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,50 (9H, s), 1,80-2,02 (3H, m), 2,18 (1H, a), 2,52 (3H, s), 4,19 (1H, s), 5,78-5,98 (1H, a), 6,90 (1H, d), 7,16 (2H, m), 7,37 (1H, t), 7,38 (1H, d), 7,75 (1H, d), 10,16 (1H, s).

(c) Ácido (5S,8S)-8-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxílico

A una solución del producto de la etapa (b) (382 mg, 0,88 moles) en terc-butanol (22 ml) y 2-metil-2-buteno (6 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota durante 10 minutos una solución de $NaClO_2$ (856 mg, 10,75 eq.) y KH_2PO_4 (970 mg, 8,1 eq.) en H_2O (9 ml). Después, la reacción se agitó durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se repartió entre EtOAc y H_2O y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2:MeOH, dando el compuesto del subtítulo (423 mg, 94%). EM *m/z* 450. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,49 (9H, s), 1,78-2,00 (3H, a), 2,14 (1H, a), 2,58 (3H, s), 4,12 (1H, m), 5,50-5,82 (1H, a), 6,94 (1H, a), 7,06 (1H, d), 7,34 (2H, a), 7,35 (1H, d), 7,60 (1H, s).

(d) Ácido (5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (c), usando el procedimiento del

Ejemplo 94(c). EM *m/z* 350 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,94 (2H, m), 2,25 (1H, q), 2,41 (1H, d), 2,76 (3H, s), 4,20 (1H, m), 4,95 (1H, a), 6,97 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,59 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,42 (0,5H, a), 8,76 (0,5H, a).

Ejemplo 114

Clorhidrato de (5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-8-(Aminocarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 113(c) (88 mg, 0,2 mmoles) en dioxano (1,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió HOBT (41 mg, 1,5 eq.), N,N-diisopropiletilamina (87 µl, 2,5 eq.), clorhidrato de EDC (46 mg, 1,2 eq.) y carbonato amónico (39 mg, 1,2 eq.) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O, la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CH_2Cl_2:MeOH, dando el compuesto del subtítulo (71 mg, 81%). EM *m/z* 449 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,42 (9H, s), 1,81 (2H, a), 1,96 (1H, a), 2,17 (1H, a), 2,69 (3H, a), 4,13 (1H, m), 5,38-5,80 (3H, a), 6,87-7,02 (2H, m), 7,22 (2H, m), 7,35 (2H, m).

(b) Clorhidrato de (5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-8-

(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxamida

Se burbujeó gas HCl a través de una solución del producto de la etapa (a) (69 mg) en diclorometano (5 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo hasta que la solución se saturó. Después de 1,5 h, el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del título (54 mg, 91%). EM *m/z* 340 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,90 (2H, a), 2,12 (1H, q), 2,40 (1H, d), 2,93 (3H, s), 4,16 (1H, m), 4,42 (1H, a), 6,86 (1H, d), 7,38 (2H, m), 7,52 (1H, d), 7,64 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,52 (1H, d), 7,64 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,44 (1H, s), 9,02 (1H, a), 9,32 (1H, a).

Ejemplo 115

Clorhidrato de (5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-N-metil-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-8-[(metilamino)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto del Ejemplo 113(c), usando el procedimiento del Ejemplo 114(a), pero usando metilamina en THF en lugar de carbonato amónico y una mezcla de disolventes 1:0,5 de CH_2Cl_2:THF, dando el compuesto del subtítulo. (52%). EM *m/z* 463 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,44 (9H, s), 1,83 (3H, a), 1,96 (1H, a), 2,18 (1H, a), 2,70 (3H, a), 2,95 (3H, d),

4,12 (1H, m), 5,73 (2H, m), 6,90 (2H, m), 7,19 (3H, m), 7,35 (1H, m).

(b) Clorhidrato de (5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-N-metil-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c) (Rendimiento = 100%). EM *m/z* 353 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,93 (2H, m), 2,16 (1H, q), 2,40 (1H, d), 2,70 (3H, s), 2,92 (3H, s), 4,17 (1H, m), 4,39 (1H, a), 6,87 (1H, d), 7,38 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,68 (1H, s), 8,96 (1H, m), 9,04 (1H, a), 9,12 (1H, a).

Ejemplo 116

Clorhidrato de (5S,8S)-5-(3,4-Diclorofenil)-N,N-dimetil-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-8-[(dimetilamino)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto del Ejemplo 113(c), usando el procedimiento del Ejemplo 115(a), pero usando clorhidrato de dimetilamina en lugar de metilamina (rendimiento = 80%). EM *m/z* 477 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,48 (9H, s), 1,63-2,13 (4H, m), 2,58-2,83 (5H, a), 2,99 (3H, m), 3,10 (1H, m), 4,11 (1H, m), 5,42 (1H, m), 6,90 (2H, m), 7,15 (3H, m), 7,35 (1H, d).

(b) Clorhidrato de (5S,8S)-5-(3,4-Diclorofenil)-N,N-

dimetil-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxamida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c) (rendimiento = 57%). EM *m/z* 378 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,96 (2H, m), 2,12 (1H, q), 2,39 (1H, d), 2,70 (3H, s), 2,87 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,16 (1H, m), 4,30 (1H, a), 6,79 (1H, d), 7,33 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,72 (1H, s), 8,78 (1H, a), 9,21 (1H, a).

Ejemplo 117

(5S,8S)-5-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxamida

(a) (1S,4S)-4-(3,4-Diclorofenil)-8-{[2-hidroxietil)amino]carbonil}-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

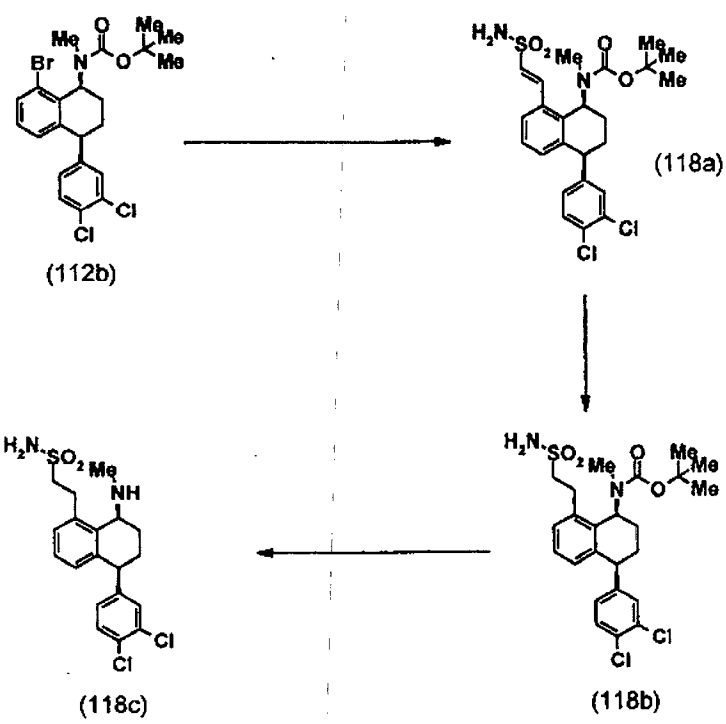
El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto del Ejemplo 113(c), usando el procedimiento del Ejemplo 115(a), pero usando etanolamina en lugar de metilamina (rendimiento = 80%). EM *m/z* 493 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,37 (9H, m), 1,64 (1H, a), 1,73 (1H, a), 1,87 (1H, a), 2,05 (1H, m), 3,29 (2H, m), 3,47 (2H, m), 4,25 (1H, m), 4,56 (1H, m), 5,55 (1H, a), 6,92 (1H, d), 7,00-7,40 (4H, m), 7,57 (1H, t), 8,06 (1H, d).

(b) (5S,8S)-5-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-hidroxietil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenocarboxamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c) (rendimiento = 100%). EM *m/z* 393 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 1,92 (2H, m), 2,16 (1H, q), 2,40 (1H, d), 2,71 (3H, s), 3,37 (2H, m), 3,56 (2H, m), 4,15 (1H, m), 4,36 (1H, a), 4,84 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,37 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,68 (1H, s), 8,96 (1H, s), 9,10 (1H, a), 9,24 (1H, a).

Ejemplo 118

Clorhidrato de 2-[(5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-8-metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-1-etanosulfonamida



(a) (1S,4S)-8-[(E)-2-(Aminosulfonil)etenil]-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto del Ejemplo 112(b), usando el procedimiento del Ejemplo 106(a), pero usando vinilsulfonamida en lugar de acrilato de etilo (rendimiento = 227 mg, 89%). EM *m/z* 528 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,58 (9H, s), 1,73 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,40 (3H, s), 4,12 (1H, m), 5,14 (2H, s), 5,39 (1H, m), 6,66 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,10 (1H, s), 7,25 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,65 (1H, d).

(b) (1S,4S)-8-[2-(Aminosulfonil)etil]-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil(metil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa (a), usando el procedimiento del Ejemplo 106(b).

(c) Clorhidrato de 2-[(5S,8S)-5-(3,4-diclorofenil)-8-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil]-1-etanosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa (b), usando el procedimiento del Ejemplo 94(c). EM *m/z* 413 $(MH)^+$. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,73 (1H, m), 1,85 (1H, q), 2,00 (1H, m), 2,32 (1H, d), 2,57

(3H, s), 3,26 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,88 (1H, s), 3,95 (1H, m), 6,67 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,10 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,38 (1H, d).

Ejemplo 119

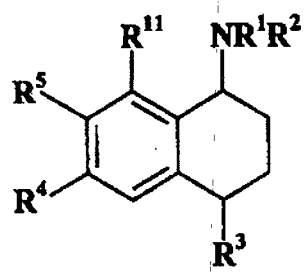
Actividad Biológica

Se ensayaron varios compuestos con respecto a su capacidad de inhibir la captación de serotonina por transportadores de serotonina humanos como se describe en el Ensayo A. Los compuestos que tenían un valor de CI_{50} menor o igual a 100 nM incluían los compuestos del título de los Ejemplos 1-4, 6-31, 33-35, 37, 39-53, 55, 56, 58-68, 70-72, 74, 76-87, 89-91 y 93.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4, R^5 y R^{11} representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A$, representando n 0, 1 ó 2, con la condición de que al menos uno de R^4, R^5 y R^{11} sea distinto de H;

A representa:

$CONR^6R^7$ o $SO_2NR^6R^7$, en los que R^6 y R^7 representan independientemente H, cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6}, estando el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre OH, CO_2H, cicloalquilo C_{3-6}, NH_2, $CONH_2$, alcoxi C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6} y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (que contiene 1,

2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O);

además, R^6 y R^7, junto con el átomo de N al que están unidos, pueden representar un anillo de pirrolidina o piperidina (anillos que están opcionalmente sustituidos con OH o $CONH_2$) o un anillo de morfolina (que está opcionalmente sustituido con $CONH_2$);

CO_2R^8, en el que R^8 representa H o alquilo C_{1-6};

NR^9R^{10}, en el que R^9 y R^{10} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-6})SO_2-, (alquilo C_{1-6})CO-, H_2NSO_2- o H_2NCO-;

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6}, NH_2, OH, =O y $CONHCH_3$;

$S(O)_x$(alquilo C_{1-6}), en el que x representa 0, 1 ó 2;

OH;

CN;

NO_2; o

alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre SO_2NH_2 y $CONH_2$;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5

no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que NR^1R^2 representa NH(alquilo C_{1-6}).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^3 representa fenilo disustituido con halo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 representa H.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^5 representa $-(CH_2)_n-A$.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{11} representa H.

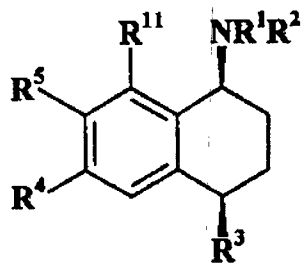
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A representa $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$ o NO_2.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, en el que uno de R^6 y R^7 representa H y el otro representa H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n representa 0.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estereoquímica mostrada en la fórmula Ia,



Ia

en la que R^{1-5} y R^{11} son como se definen en la reivindicación 1.

11. Un compuesto según se define en la reivindicación 1, para su uso como producto farmacéutico.

12. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto según se define en la reivindicación 1 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. El uso de un compuesto según se define en la

reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función transportadora de monoamina.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno es depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de abuso de sustancias o disfunción sexual, incluyendo la eyaculación precoz.

15. El uso de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la eyaculación precoz.

16. Un procedimiento de tratamiento o prevención de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la reivindicación 1 a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

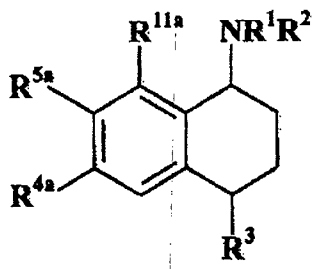
17. Un procedimiento de tratamiento o prevención de la

eyaculación precoz, que comprende la administración de una cantidad eficaz de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención.

18. Un procedimiento para aumentar la latencia de la eyaculación, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la reivindicación 1, o de N-metil-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un hombre que desea aumentar la latencia de la eyaculación.

19. Un procedimiento para la producción de un compuesto según se define en la reivindicación 1, que incluye:

(a) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa $CONR^6R^7$, la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

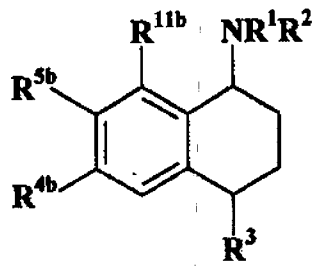
en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1, el grupo R^{4a}, R^{5a} o R^{11a} correspondiente representa yodo y

los demás grupos representan H o $-(CH_2)_n$-A, siendo n y A como se han definido en la reivindicación 1; con CO y una amina de fórmula III,

$$HNR^6R^7 \qquad \text{III}$$

en la que R^6 y R^7 son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(b) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa $SO_2NR^6R^7$, la reacción de un compuesto de fórmula IV,

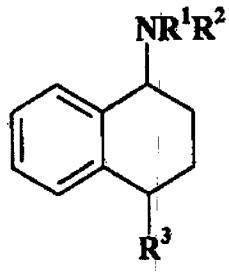


IV

en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1, el grupo R^{4b}, R^{5b} o R^{11b} correspondiente representa SO_2Cl y los demás grupos representan H o $-(CH_2)_n$-A, siendo n y A como se han definido en la reivindicación 1; con una amina de fórmula III, como se ha definido anteriormente;

(c) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa CO_2(alquilo C_{1-6}), la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con CO y un alcanol C_{1-6} en presencia de un catalizador de Pd(0);

(d) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa NO_2, la reacción de un compuesto de fórmula V,

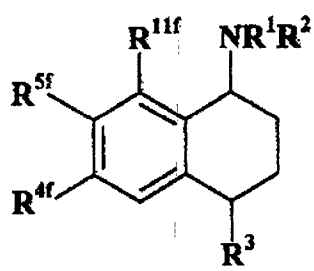


V

en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1; con un nitrato de metal alcalino y un ácido sulfónico;

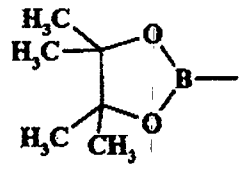
(e) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de N, la reacción de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente; con un compuesto heterocíclico que contiene un grupo NH en el anillo, en presencia de un catalizador de cobre;

(f) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de C, la reacción de un compuesto de fórmula VI,



VI

en la que R^{1-3} son como se han definido en la reivindicación 1, el grupo R^{4f}, R^{5f} o R^{11f} correspondiente representa un grupo de fórmula F,



F

y los demás grupos representan H o $-(CH_2)_n-A$, siendo n y A como se han definido en la reivindicación 1; con un compuesto heterocíclico que contiene un grupo C-Br o C-I en el anillo, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(g) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa un anillo heterocíclico unido al resto de la molécula por un átomo de C, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto heterocíclico que está opcionalmente sustituido con yodo sobre el átomo de C mediante el cual el anillo heterocíclico se unirá al resto de la molécula, en presencia de butil litio y un catalizador de Pd(0);

(h) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa $S(O)_x$(alquilo C_{1-6}), la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula VII,

NaS(alquilo C_{1-6}) **VII**

en presencia de un catalizador de cobre o paladio, seguido de oxidación, si se desea, para dar compuestos en los que x es 1 ó 2;

(i) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa CN, la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente;

con cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de Pd(0);

(j) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa $CH_2CH_2SO_2NR^6R^7$ o $CH_2CH_2SO_2$(alquilo C_{1-6}), la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula IX,

$$CH_2=CHA^k \qquad \text{IX}$$

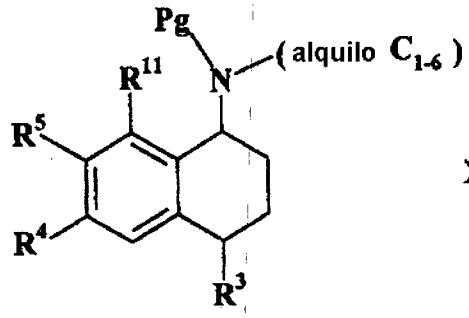
en la que A^k representa $SO_2NR^6R^7$ o SO_2(alquilo C_{1-6}) según sea apropiado, siendo R^6 y R^7 como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante;

(k) cuando R^4, R^5 o R^{11} representa $CH_2CH_2CO_2$(alquilo C_{1-6}), la reacción de un compuesto de fórmula II, como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula X,

$$CH_2=CHCO_2\text{(alquilo } C_{1-6}\text{)} \quad \text{X}$$

en presencia de un catalizador de Pd(II), seguido de reducción del alqueno resultante; o

(l) cuando uno de R^1 y R^2 representa alquilo C_{1-6} y el otro representa H, la eliminación del grupo protector de un compuesto de fórmula XI,



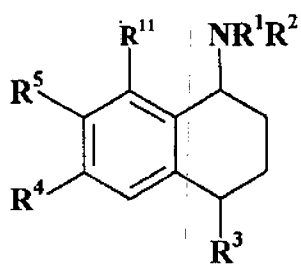
XI

en la que R^{3-5} y R^{11} son como se han definido en la reivindicación 1 y Pg es un grupo protector;

y cuando se desee o sea necesario, la conversión del compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable o viceversa.

20. Los compuestos de fórmulas II, IV, VI y XI como se definen en la reivindicación 19.

21. Un compuesto de fórmula B,



B

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y

alcoxi C_{1-6}; y

R^4, R^5 y R^{11} representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A'$, siendo A' un grupo polar y representando n 0, 1 ó 2, con la condición de que al menos uno de R^4, R^5 y R^{11} sea distinto de H;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

22. El uso de un inhibidor de la recaptación de la serotonina que comprende un grupo amino básico y un grupo polar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la eyaculación precoz.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el inhibidor de la recaptación de la serotonina es más de 10 veces más potente en la inhibición de los transportadores de la serotonina que en la inhibición tanto de los transportadores de la dopamina como de los transportadores de la noradrenalina.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 22 ó 23, en el que el grupo polar está unido directamente a un anillo aromático.

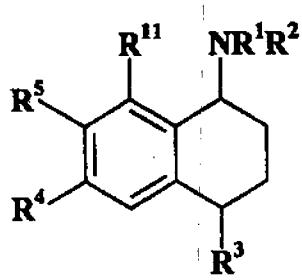
25. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22-24, en el que el grupo polar tiene un valor π más negativo que -0,1.

26. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22-25, en el que el inhibidor de la recaptación de la serotonina es un derivado o análogo de sertralina, paroxetina, fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, femoxetina, tomoxetina o venlafaxina.

COMPUESTOS DE 1,2,3,4-TETRAHIDRO-1-NAFTALENAMINA ÚTILES EN TERAPIA

Resumen

La invención proporciona compuestos de fórmula I,



I

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente H o alquilo C_{1-6};

R^3 representa fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre halo, CF_3, OCF_3, CN, OH, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

R^4, R^5 y R^{11} representan independientemente H o $-(CH_2)_n-A$, representando n 0, 1 ó 2, con la condición de que al menos uno de R^4, R^5 y R^{11} sea distinto de H;

A representa $CONR^6R^7$ o $SO_2NR^6R^7$, en los que R^6 y R^7 representan independientemente H, cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6}, estando el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y además, R^6 y R^7, junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo que está opcionalmente sustituido; CO_2R^8, en el que R^8 representa H o alquilo C_{1-6}; NR^9R^{10}, en el que R^9 y R^{10} representan

independientemente H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido), (alquilo C_{1-6})SO_2-, (alquilo C_{1-6})CO-, H_2NSO_2- o H_2NCO-; un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, que está opcionalmente sustituido; $S(O)_x$(alquilo C_{1-6}), en el que x representa 0, 1 ó 2; OH; CN; NO_2; o alcoxi C_{1-6} que está opcionalmente sustituido;

con la condición de que cuando NR^1R^2 representa N(H)metilo, R^4 representa H y R^3 representa 4-clorofenilo, entonces R^5 no representa metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de una diversidad de trastornos, incluyendo aquellos en los que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014852 00000000
Fecha (AMD): 2000-03-01 17:27:22 Folios: 615
Tramite : 082 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Concordancia: 2020 DIVISION DE NUEVOS SOLICITUDES

611 616

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 106 [ ]
- Reivindicaciones 597 [ ]
- Resumen 610 [ ]
- Comprobante de Pago 3 y 4 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No
Conmutad
Fax: 281 31
Santa F
N° 27-00 Pisos 5° y 1
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colom

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

613
618

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-03-02

EXPEDIENTE 0-014852
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [ ] **NO [x] *** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS: * El doctor Carlos R. Olarte no figura como apoderado del solicitante en el poder protocolizado bajo el número 14.575, así como tampoco se allegó sustitución a su favor dentro de la solicitud.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,2 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

614

formade.344

Folio 619

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-04-24

CONCEPTO TECNICO 619
EXPEDIENTE 00 014.852
IPC A 61 K 31/135

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Abril 24, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

615

Folio ~~620~~

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

372
2000-04-24

CONCEPTO TECNICO	619
EXPEDIENTE	00 014.852
IPC	A 61 K 31/135

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

2. Para que se mantenga el principio de la unidad de invención, la reivindicación 21 debería depender de la reivindicación 1. Hacer la aclaración respectiva.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Santa Fe de Bogotá, D. C.
Abril 24, 2000

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

616

EXPEDIENTE 0-014852

AUTO 0607

430
2000-05-04

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor xxxx, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 2 MAY 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 4 MAY 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia