

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD

No de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Japón

Departamento o Estado

Dirección

1-1, Doshomachi 4-Chome, Chuo-Ku,

Ciudad

Osaka 541-0045

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 no 72-35 piso 4o,

Ciudad

BOGOTÁ COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

1- Kaneyoshi KATO 2- Jun TERAUCHI 3- Masaaki MORI
4- Nobuhiro SUZUKI 5- Yukio SHIMOMURA 6- Shiro TAKEKAWA
7- Yuji ISHIHARA

Identificación

1- 2-40 Maruyamadai 2-chome, Kawanishi Hyogo 666-0152
2- 3-5-204 Hachizuka 3-chome, Ikeda Osaka 563-0024
3- 7-9-702 Kasuga 1-chome Tsukuba Ibaraki 305-0821
4- 1077-50 Oazayatabe Tsukuba, Ibaraki 305-0861
5- 12-1-410 Matsushiro 3-chome Tsukuba Ibaraki 305-0035
6- 5-3-8305 Umezono 2-chome Tsukuba, Ibaraki 305-0045
7- 12-30-305 Ninomiya 1-chome Tsukuba Ibaraki 305-0051
Japón, respectivamente

Dirección

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(73) Título de la Invención

ANTAGONISTA DE LA HORMONA
CONCENTRADORA DE LA MELANINA

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País

Fecha

No. Solicitud

JP

20 de Septiembre de 1999

266298/1999

JP

16 de Diciembre de 1999

357889/1999

JP

20 de Abril de 2000

126272/2000

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

Colo 1763-801-007-8

1) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

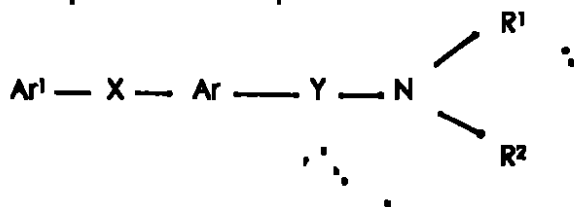
IC/Mm-31

Convención de París

A61 K31/13/31/395

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención describe un antagonista de la hormona concentradora de la melanina el cual comprende un compuesto de la fórmula



En la cual Ar¹ es un grupo cíclico el cual puede tener sustituyentes

X es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos

Y es un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos

Ar es un anillo aromático monocíclico que puede estar condensado con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros y que puede tener otros sustituyentes

R¹ y R² son en forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo que pueden tener sustituyentes R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno adyacente puede formar un anillo hétero con contenido de nitrógeno que puede tener sustituyentes R² puede formar un anillo espiro junto con Ar o R² con el átomo de nitrógeno adyacente e Y pueden formar un anillo hétero que puede tener sustituyentes o una sal del mismo

El cual resulta de utilidad como agente para la prevención o el tratamiento de la obesidad etc

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	☒
Recibo de la tasa respectiva <i>por el/la de \$ 608.000</i>	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en 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 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

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

FIRMA

Emilio Ferrero

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC 438.019-de Usaquén - T P No. 31.929

105605

DESCRIPCIÓN**Antagonista de la hormona concentradora de la melanina****CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se relaciona con un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual resulta de utilidad como un agente destinado a la prevención o al tratamiento de la obesidad, etc

ARTE PREVIO

La conducta en la alimentación constituye una acción esencial para muchos seres vivientes, entre los que se incluyen los seres humanos. Por lo tanto, si se producen irregularidades en la conducta en la alimentación, es frecuente que se susciten trastornos, a menudo relacionados con enfermedades, en las actividades normales que mantienen la vida. Junto con los cambios recientes operados en nuestro entorno de la dieta, la obesidad se está convirtiendo actualmente en un problema social. Por otro lado, la obesidad no solo constituye un serio factor de riesgo para las enfermedades que se relacionan con el estilo de vida, como por ejemplo, la diabetes, la hipertensión y la arteriosclerosis, también resulta ampliamente conocido que el mayor peso corporal redundará en cargas excesivas sobre las articulaciones, como por ejemplo, las articulaciones de las rodillas, lo cual

causa artritis y dolor.

El “boom” de la dieta, etc. demuestra que existe un porcentaje potencialmente elevado de la población que desea reducir el peso de su cuerpo; por otra parte, se ha dado cuenta de muchos casos de problemas en la alimentación, tales como los excesos en las comidas, que se producen por motivos tales como la neurosis hereditaria o la neurosis causada por el estrés.

Por lo tanto, se han llevado a cabo una investigación y un desarrollo exhaustivo de los agentes destinados a la prevención o al tratamiento de la obesidad o de los agentes para inhibir el apetito, durante largo tiempo.

El fármaco anorexígeno que actúa a nivel central, mazindol, hoy en día se comercializa en plaza.

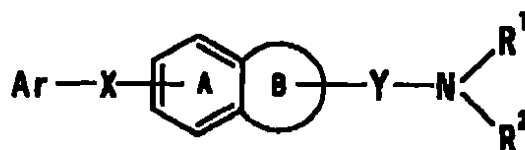
En los últimos tiempos se han descubierto muchos de los factores para controlar el apetito, tales como la leptina, y el desarrollo de agentes de anti-obesidad o agentes anorexígenos que regularán las funciones de estos factores para el control del apetito está avanzando.

En particular, es sabido que la hormona concentradora de la melanina (en adelante, también abreviada como “MCH”, del inglés *Melanine-Control Hormone*) se origina en el hipotálamo y tiene una acción orexigénica. Por otro lado, se ha informado que a pesar de que el comportamiento de los ratones *knock-out* de la MCH fue normal, la

cantidad de ingestas alimentarias por parte de estos ratones *knock-out* de la MCH fue significativamente menor y que tenían menos peso que los ratones normales [Nature, Vol 396, p 670, 1998] Esto indica que si se produjera un antagonista de la MCH, sería de esperar que fuera un excelente agente anorexígeno o agente anti-obesidad, pero en la actualidad no existe un compuesto conocido, en especial compuestos del tipo peptídico, que posean acciones antagonicas del MCH

Por otro lado, los siguientes compuestos se conocen como derivados de amina

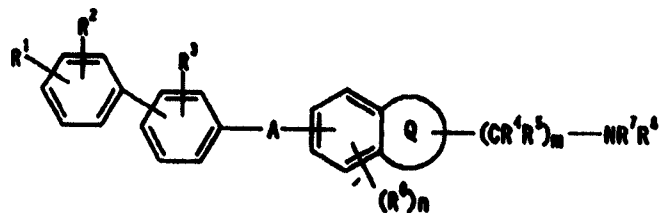
1) la WO 98/38156 describe un compuesto de la fórmula



en la cual Ar es un grupo aromático de un ensamble de anillo opcionalmente sustituido o un grupo aromático condensado, opcionalmente sustituido, X es un enlace, etc, Y es un grupo de hidrocarburos alifático C₁₋₆, bivalente opcionalmente sustituido, que puede tener un átomo de azufre o de oxígeno interviniente, R¹ y R² son, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior, o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo hetero que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido, el Anillo A es un anillo de benceno que puede tener otros sustituyentes, además de los grupos de la fórmula -X-Ar, en la cual cada

símbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, el Anillo B es un anillo de 4 a 8 miembros que puede tener otros sustituyentes, además del grupo de la fórmula $-Y-NR^1R^2$ en la cual, símbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, con la condición de que el anillo condensado formado por el anillo A y el anillo B sea un anillo de indol, el grupo de la fórmula $-X-Ar$, en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad se sustituye en la posición 4-, 6-, ó 7- del anillo de indol, o su sal, que tiene una acción de inhibición de la producción y secreción de la proteína β -amiloide

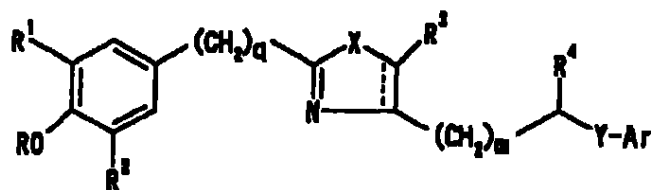
2) La WO 95/32967 describe un compuesto de la fórmula



en la cual A es CONR, donde R es hidrogeno o alquilo C_{1-6} . Q es un anillo hetero de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cual contiene de 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre nitrogeno o azufre R^1 es hidrogeno, halogeno, etc, R^1 y R^2 son, en forma independiente, hidrogeno, halógeno, etc R_4 y R_5 son, en forma independiente, hidrogeno o alquilo C_{1-6} , R^6 es halogeno, hidroxil, etc, R_7 y R_8 son, en forma independiente, hidrogeno, alquilos C_{1-6} , etc, m es de 0 a 4, n es 1 o 2 o su sal, que tiene una actividad antagonista de la 5HT1D y puede esperarse que mejore la

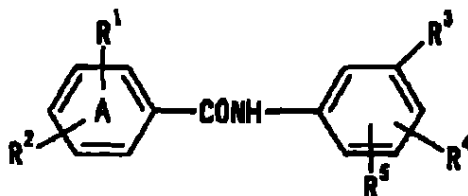
anorexia

3) La WO 98/15274 describe un compuesto de la formula



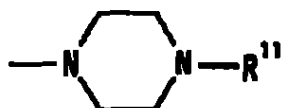
en la cual Ar es fenilo, etc , X es -O- o -S-, Y es $CR^5R^{5'}$ - donde R^5 es H y $R^{5'}$ es -H, etc , Z es $-CH_2-$ o -N-, R es H o -alquilo (C_1-C_6), R^1 y R^2 son, en forma independiente, -alquilo (C_1-C_6), etc , R^3 es H etc , R^4 es hidrogeno, eta , m es un numero entero comprendido entre 0 y 2 q es 0 o 1 n es un numero entero comprendido entre 0 y 4, p es un numero entero comprendido entre 1 y 6, t es un numero entero comprendido entre 1 y 4, el cual tiene una actividad anti-oxidante y puede esperarse que mejore el mal de Alzheimer

4) EP 533 266



en la cual R^1 es halogeno, etc R^2 es fenilo opcionalmente sustituido

por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halogeno, etc R^1 es

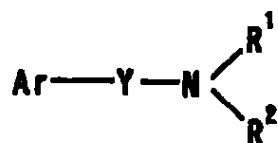


R^4 y R^5 son, en forma independiente, hidrogeno, halógeno, etc , R^{11} es hidrogeno o alquilo C_{1-6} , que tiene una actividad antagonista de 5HT1D y que puede esperarse que mejore la anorexia

Se ha buscado intensamente el desarrollar un antagonista de la hormona concentradora de la melanina que resulte de utilidad como un agente destinado a la prevención o al tratamiento de la obesidad, que sea excelente en la absorbencia oral y seguro

REVELACIÓN DE LA INVENCION

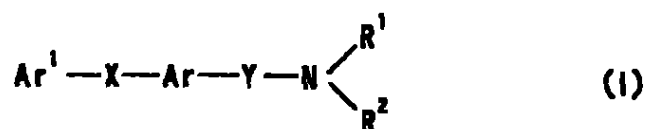
Como resultado de los estudios intensivos sobre los compuestos con una accion antagonica de la MCH, los presentes inventores hallaron un derivado que se obtiene mediante la introducción de un grupo de la formula Ar^1-X- donde cada simbolo tiene el significado que se define en la presente con posterioridad, en un compuesto de la fórmula



en la cual cada simbolo tiene el mismo significado que se definirá en la presente con posterioridad, tiene excelentes acciones antagonicas de la MCH, para completar esta invención

A saber, la presente invencion se relaciona con

(1) Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende un compuesto de la formula



en la cual Ar^1 es un grupo ciclico, el cual puede tener sustituyentes,

X es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

Y es un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

Ar es un anillo aromatico monociclico que puede estar condensado

con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, ó R^2 con el átomo de nitrógeno adyacente e Y pueden formar un anillo hétero que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

(2) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual Y es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos de carbono, R^1 y R^2 son, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, ó R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar

(3) Un antagonista de acuerdo con el punto 2 anterior, en el cual Ar^1 es un grupo aromático que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es "alquilo C_{1-6} , que puede tener sustituyentes"

(4) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual el grupo cíclico para Ar^1 es un grupo de hidrocarburos aromáticos

monocíclico o condensado policíclico C_{6-14}

(5) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual el grupo cíclico para Ar^I es un grupo formado al eliminar un átomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillo aromático, en el cual 2 o 3 grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclico o condensado policíclico C_{6-14} están enlazados directamente mediante enlaces simples

(6) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual el grupo cíclico para Ar^I es un grupo formado al eliminar un átomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillo aromático, en el hidrocarburo aromático monocíclico o condensado policíclico C_{6-14} y el anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros están enlazados directamente mediante enlaces simples

(7) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual Ar^I es fenilo, bifenilo, fenil-piridilo, fenil-furilo, fenil-isoxazolilo, difenil-oxazolilo, piridil-fenilo, fenil-pirimidinilo, benzofuranil-fenilo, furil-fenilo, terfenilo, tienil-fenilo, indolilo, naftil-oxadiazolilo, benzofuranil-oxadiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, fluorenilo, piridil-pirrolilo o tioxantenilo,

cada uno de los cuales puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, nitro, alquilendioxi C_{1-3} , alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxil-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6}

opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxí, aralquilo C_{7-19} , que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14} , que puede tener sustituyentes, amino, mono-alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , amino cíclico saturado, con 5 a 7 miembros, el cual puede tener sustituyentes y puede estar condensado con un anillo de benceno, grupos heterocíclicos no aromaticos, con 5 a 7 miembros, que pueden tener sustituyentes, formilo, carboxí, arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquilo C_{1-6} -carboxamida opcionalmente halogenada, arilo C_{6-14} -carboxamida que puede tener sustituyentes, aralquilo C_{7-19} -carboxamida que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes, N-(arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} , arilamino C_{6-14} -carbonilamino que puede tener sustituyentes, arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aril-carbonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, oxo, carboxí-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo C_{1-6} , aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-alcoxi C_{1-6} , y ciano

(8) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual Ar^1 es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dihidropiridilo o tetrahidropiridilo, cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, arilo C_{6-14} , que puede tener sustituyentes, hidroxí, aralquilo C_{7-19} -carbonilo y aralquilo C_{7-19}

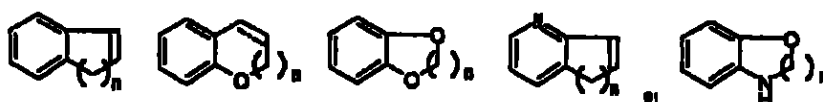
(9) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual el

“espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos” para X e Y es un grupo bivalente, que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸- (R⁸ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ - carbonilo opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ -sulfonilo opcionalmente halogenado) , y un grupo de hidrocarburos no cíclico C₁₋₆ bivalente, que puede tener sustituyentes

(10) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual X es -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- ó -SO₂NR^{8c}-, donde R^{8c} es un átomo de hidrogeno o un alquilo C₁₋₆

(11) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual Y es un grupo de hidrocarburos no cíclico C₁₋₆ bivalente, opcionalmente halogenado

(12) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual Ar es un grupo de la formula



en la cual - - - - constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un numero entero comprendido entre 1 y 4

(13) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual

el R^1 y R^2 constituyen un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , que puede tener sustituyentes, o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo hetero con contenido de nitrógeno, de 3 a 8 miembros

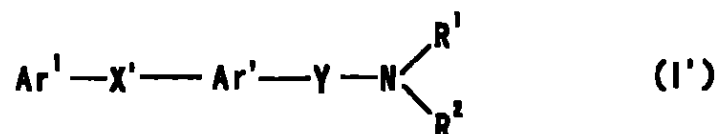
(14) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, el cual es un agente para la prevención o el tratamiento de las enfermedades producidas por una hormona concentradora de la melanina

(15) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, el cual es un agente para la prevención o el tratamiento de la obesidad

(16) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, el cual es un agente anorexígeno

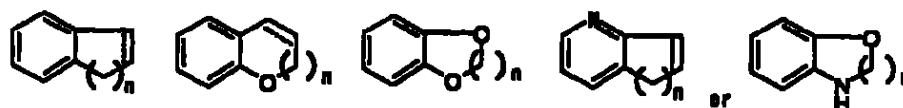
(17) Un producto farmacéutico, el cual comprende un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, en combinación con al menos una de las especies seleccionadas del grupo que consiste en un agente destinado al tratamiento de la diabetes, un agente para tratar la hipertensión y un agente para el tratamiento de la arteriosclerosis

(18) Un compuesto de la fórmula



en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

Ar' es un grupo de la formula



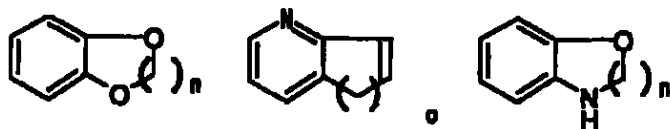
en la cual - - - - constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un numero entero comprendido entre 1 y 4, y cada grupo puede tener sustituyentes,

X' es -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- o -SO₂NR^{8c}-, donde R^{8c} es un atomo de hidrogeno o un alquilo C₁₋₆,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,

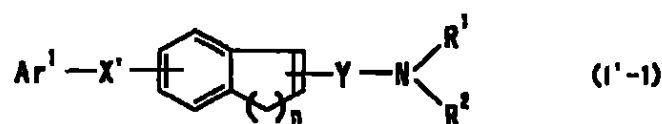
R¹ y R² constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R¹ y R² junto con el atomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o R¹ junto con el atomo de nitrogeno adyacente e Y, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

con la condicion de que Ar' sea un grupo de la formula



en la cual los símbolos tienen los mismos significados que se definieran con anterioridad, y cada grupo puede tener sustituyentes, cuando X' es $-\text{SO}_2\text{NH}-$, y con la condición de que Ar^1 no sea un bifenilo que puede estar sustituido, cuando X' es $-\text{CONH}-$ y Ar^1 sea uno cualquiera de los siguientes benzopirano, dihidrobenzopirano, dihidrobenzo-oxazina, dihidrobenzo-oxazol o tetra-hidrobenzoxazepina, (excluyendo N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida), o una sal del mismo

(19) Un compuesto de la formula



en la cual Ar^1 es un grupo ciclico que puede tener sustituyentes,

----- constituye un enlace simple o un enlace doble,

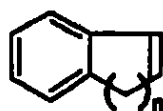
n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,

X' es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ donde R^{sc} es un atomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^1 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

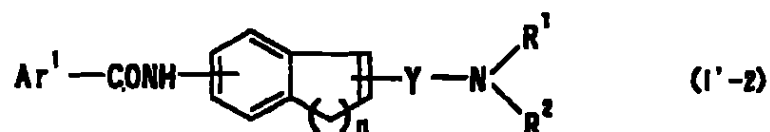
un grupo de la fórmula



en la cual los símbolos tienen los mismos significados que se definieran con anterioridad y pueden tener sustituyentes,

con la condición de que N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida) quede excluida, o una sal del mismo

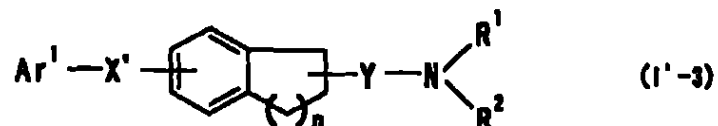
(20) Un compuesto de acuerdo con el punto (19) anterior, el cual tiene la fórmula



en la cual R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, teniendo el resto de los símbolos los mismos significados que se definieran de acuerdo con el punto (19) anterior

(21) Un compuesto de acuerdo con el punto (20) anterior, en el cual Ar^1 es un grupo aromático que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es "un alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

(22) Un compuesto de la fórmula



en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

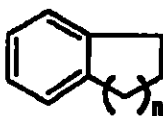
n es un número entero comprendido entre 1 y 4,

X' es $-\text{CONR}^{8c}-$, $-\text{NR}^{8c}\text{CO}-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{8c}-$ donde R^{8c} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, ó R^1 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

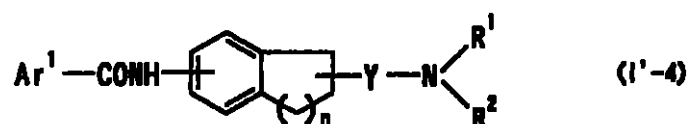
un grupo de la fórmula



en la cual n tiene los mismos significados que se definieran con anterioridad y puede tener sustituyentes,

con la condición de que N -[2-(N,N -dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida) quede excluida, o una sal del mismo

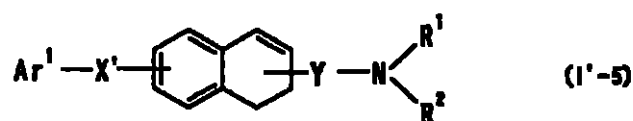
(23) Un compuesto de acuerdo con el punto (22) anterior, el cual tiene la fórmula



en la cual R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hétéro con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, teniendo el resto de los símbolos los mismos significados que se definieran de acuerdo con el punto (22) anterior,

(24) Un compuesto de acuerdo con el punto (23) anterior, en el cual Ar^1 es un grupo aromático que puede tener sustituyentes, y “un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes” para R^1 y R^2 es “un alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes”

(25) Un compuesto de la fórmula



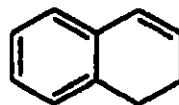
en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

X' es $-\text{CONR}^{8c}-$, $-\text{NR}^{8c}\text{CO}-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{8c}-$ donde R^{8c} es un átomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

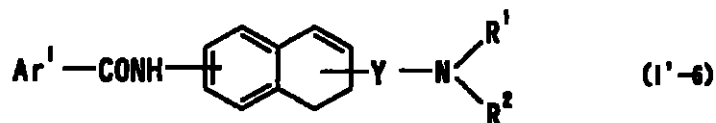
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^1 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

un grupo de la fórmula



que puede tener otros sustituyentes, o una sal del mismo

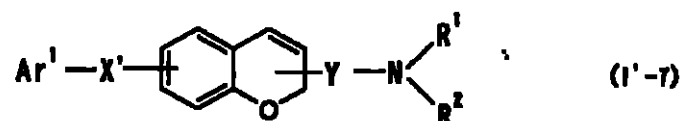
(26) Un compuesto de acuerdo con el punto (25) anterior, el cual tiene la fórmula



en la cual R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hétero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, teniendo el resto de los símbolos los mismos significados que se definieran de acuerdo con el punto (25)

(27) Un compuesto de acuerdo con el punto (26), en el cual Ar^1 es un grupo aromático que puede tener sustituyentes, y “un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes” para R^1 y R^2 es “un alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes”

(28) Un compuesto de la fórmula



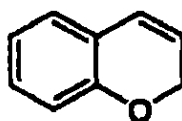
en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

X' es $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH=CH-CONR^{8c}-$ o $-SO_2NR^{8c}-$, donde R^{8c} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, ó R^1 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

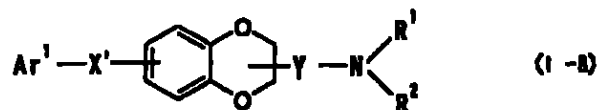
un grupo de la fórmula



que puede tener otros sustituyentes,

con la condición de que Ar^1 no sea un bifenil-ilo que pueda estar sustituido cuando X' es $-CONH-$, o una sal del mismo

(29) Un compuesto de la fórmula



en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

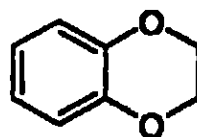
X' es $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH=CH-CONR^{8c}-$ o $-SO_2NR^{8c}-$,

donde R^{8c} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

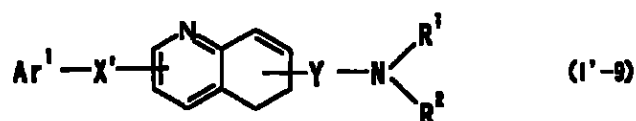
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, ó R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

un grupo de la fórmula



que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

(30) Un compuesto de la formula



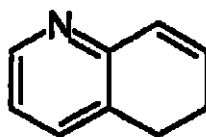
en la cual Ar^1 es un grupo ciclico que puede tener sustituyentes,

X' es $-\text{CONR}^{\text{8c}}-$, $-\text{NR}^{\text{8c}}\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{8c}}-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{8c}}-$,
donde R^{8c} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

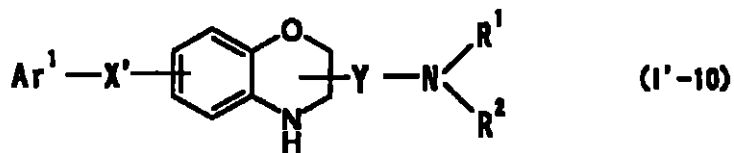
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hétero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, ó R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

un grupo de la fórmula



que puede tener otros sustituyentes, o una sal del mismo

(31) Un compuesto de la fórmula



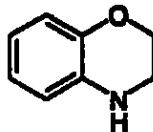
en la cual Ar^1 es un grupo ciclico que puede tener sustituyentes,

X' es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ ó $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{sc}}-$,
donde R^{sc} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

un grupo de la formula



que puede tener otros sustituyentes,

con la condicion de que Ar^1 no sea bifenil-ilo que pueda estar sustituido, cuando X' es $-\text{CONH}-$, o una sal del mismo

(32) Una composicion farmaceutica, la cual comprende un

— — — — —

compuesto de acuerdo con una cualesquiera de los puntos 18, 19, 22, 25, 26, 28, 29, 30 y 31 anteriores

(33) Un profarmaco de un compuesto de acuerdo a como se define en una cualesquiera de los puntos 18, 19, 22, 25, 26, 28, 29, 30 y 31 anteriores

(34) Un compuesto de acuerdo con el punto (18) anterior, el cual es N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-(4'-metoxibifenil-4-il)carboxamida,

4'-fluo-N-[6-(N,N-dimetilamino)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil] [1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-fluo-N-[6-(1-piperidinilmetil)-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil] 4-carboxamida,

4'-fluo-N-[6-(N,N-dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil] [1,1'-bifenil]-4-carboxamida,,

(+)-4'-fluo-N-[6-[(N,N-dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

(-)-4'-fluo-N-[6-(N,N-dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil] [1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-cloro-N-[3-[(N,N-dimetilamino)metil]-2H-cromen-7-il][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-fluo-N-[6-(1-pirrolidinilmetil)-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

N-[3-[(dimetilamino)metil]-2H-cromen-7-il]-4'-fluo[1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-cloro-N-[6-(1-dimetilamino)metil]-5-metil-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

6-(4-metoxifenil)-N-[5-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)-7,8-dihidro-2-naftalenil] nicotinamida,

4'-cloro-N-[7-[(dimetilamino)metil]-5,6-dihidro-3-quinolinil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4-(4-clorofenil)-N-[6-(1-pirrolidinilmetil)-7,8-dihidro-2-naftalenil]-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxamida,

N-[6-[(dimetilamino)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil]-4-(4-fluofenil)-1-piperidinocarboxamida,

4-(4-metoxifenil)-N-[6-(1-pirrolidinilmetil)-5-metil-7,8-dihidro-2-naftalenil]-1-piperidinocarboxamida,

4'-fluo-N-[6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-cloro-N-[6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-cloro-N-[2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4-(4-metoksifenil)-N-[5-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)-7,8-dihidro-2-naftalenil]-1-piperidinocarboxamida,

4-(4-clorofenil)-N-[6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil]-1-piperidinocarboxamida,

4'-cloro-N-[2-[(dimetilamino)metil]-1H-inden-6-il][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-fluo-N-[2-(1-pirrolidinilmetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-fluo-N-[5-metil-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-cloro-N-[5-metil-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-7,8-dihidro-2-

naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida, o

4-(4-clorofenil)-N-[5-metil-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil]-1-piperidincarboxamida

(35) Un metodo destinado a la prevencion o al tratamiento de las enfermedades causadas por una hormona concentradora de la melanina, en un mamifero que lo necesita, el cual comprende la administraci3n al citado mamifero de una cantidad efectiva de un compuesto o de una sal del mismo, segun se define en el punto (1) anterior,

(36) Un metodo destinado a la prevenci3n o al tratamiento de la obesidad en un mamifero que lo necesita, el cual comprende la administracion al citado mamifero de una cantidad efectiva de un compuesto o de una sal del mismo, segun se define en el punto (1) anterior;

(37) El uso de un compuesto o de una sal del mismo, segun se define en el punto (1) anterior, para la fabricacion de una preparacion farmaceutica destinada a la prevenci3n o al tratamiento de la obesidad

Los Ejemplos del "grupo c3clico" en el "grupo ciclico que puede tener sustituyentes" para Ar¹ incluyen los grupos aromaticos, los grupos de hidrocarburos c3clicos no aromaticos, los grupos heterociclicos no aromaticos

Aqui, los ejemplos de los "grupos aromaticos" incluyen los grupos

aromáticos monocíclicos, los grupos aromáticos condensados y los grupos aromáticos con ensambles de anillos.

Los ejemplos de los grupos aromáticos monocíclicos de interés incluyen los grupos univalentes que pueden formarse eliminando un átomo de hidrógeno opcional de un anillo aromático monocíclico. Los ejemplos de los “anillos aromáticos monocíclicos” incluyen un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros

Los ejemplos del “anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros” incluyen un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más (por ejemplo, entre 1 y 3) heteroátomos detectados de entre los siguientes átomos: nitrógeno, azufre y oxígeno, además de un átomo de carbono. Concretamente pueden mencionarse: tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4- oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, furazano, etc.

Los ejemplos concretos de los “grupos aromáticos monocíclicos” incluyen fenilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo, 2-, 4- ó 5-tiazonilo, 2-. 4- ó 5-oxazolilo, 1-, 3- ó 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- ó 4-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isooxazolilo, 1, 2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2.4-oxadiazol-3-ilo.

Los “grupos aromáticos condensados” se refieren a un grupo univalente que puede formarse mediante la eliminación de un átomo de

hidrógeno opcional de los anillos aromáticos policíclicos condensados (con preferencia bicíclicos a tetracíclicos, con mayor preferencia, bicíclicos o tricíclicos). Los ejemplos de los “grupos aromáticos condensados” incluyen los hidrocarburos aromáticos policíclicos condensados, los anillos hétero aromáticos policíclicos condensados.

Los ejemplos de los “hidrocarburos aromáticos policíclicos condensados” incluyen los hidrocarburos aromáticos policíclicos (bicíclicos o tricíclicos) condensados C_{9-14} (por ejemplo, naftaleno, indeno, fluoreno, antraceno, etc.).

Los ejemplos de los “anillos heteroaromáticos policíclicos condensados” incluyen los anillos heteroaromáticos policíclicos condensados, de 9 a 14 miembros, con preferencia, con 9 ó 10 miembros, que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 4 átomos) seleccionados entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, además de los átomos de carbono. Los ejemplos concretos de los “anillos heteroaromáticos policíclicos condensados” incluyen benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, isoquinolina, quinolina, indol, quinoxalina, fenantridina, fenotiadina, fenoxazina, ftaladina, naftilidina, quinazolina, cinolina, carbazol, β -carbolina, acridina, fenazina, ftalimida, tioxanteno.

Los ejemplos concretos de los “grupos aromáticos condensados” incluyen 1-naftilo; 2-naftilo; 2-, 3-, 4-, 5- ú 8-quinolilo; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ú 8-isoquinolilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- indolilo; 1-, 2-, 4- ó 5-

isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- ó 6-benzofuranil 2-, 4- 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3- o 4- fluorenilo, tioxantenilo

El “grupo aromático con ensamble de anillos” se refiere a un grupo que se forma al eliminar un átomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillos aromáticos, donde 2 o más (con preferencia 2 ó 3) anillos aromáticos están enlazados directamente mediante enlaces simples, y donde la cantidad de enlaces que unen directamente a los anillos es igual al número de sistemas de anillos menos uno

Los ejemplos de los ensambles de anillos aromáticos incluyen un ensamble de anillos aromáticos formado por 2 o 3 (con preferencia 2) especies seleccionadas entre hidrocarburos aromáticos policíclicos condensados o monocíclicos C_{6-14} (por ejemplo benceno y naftaleno) y anillos heteroaromáticos de 5 a 10 miembros (con preferencia, de 5 o 6 miembros)

El ejemplo preferido del ensamble de anillos aromáticos incluye el ensamble de anillos aromáticos que comprende 2 ó 3 anillos aromáticos seleccionados entre benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3 4-tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano y pirrol

Los ejemplos concretos de los “grupos aromáticos de ensambles de

anillos" incluyen 2-, 3- o 4-bifenilo, 3-(1-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-benzofuranil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-benzoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(3-indolil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(2-indolil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4-feniltiazol-2-ilo, 4-(2-benzofuranil)tiazol-2-ilo, 4-fenil-1,3-oxazol-5-ilo, 5-fenil-isotiazol-4-ilo, 5-feniloxazol-2-ilo, 4-(2-tienil)fenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 3-(3-piridil)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 6-fenil-3-piridilo, 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 4-(2-naftil)fenilo, 4-(2-benzofuranil)fenilo, 4,4'-terfenilo, 5-fenil-2-piridilo, 2-fenil-5-pirimidinilo, 4-(4-piridil)fenilo, 2-fenil-1,3-oxazol-5-ilo, 2,4-difenil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-fenil-isoxazol-5-ilo, 5-fenil-2-furilo, 4-(2-furil)fenilo, 3-(4-piridil)pirrolilo

Los grupos que se prefieren entre los "grupos aromaticos" antes citados son "los grupos aromaticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} (con preferencia, fenilo, etc)", "un grupo formado mediante la eliminacion de un átomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillos aromáticos donde 2 ó 3 grupos de hidrocarburos aromáticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} estan enlazados directamente mediante enlaces simples (con preferencia, 2-, 3- ó 4-bifenililo, 4,4'-terfenilo, etc)" y "un grupo formado mediante la eliminacion de un átomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillos aromaticos, donde un grupo de hidrocarburos aromatico policiclico condensado o monociclico C_{6-14} y un anillo heteroaromatico de 5 a 10 miembros estan enlazados directamente por un enlace simple (con preferencia, 6-fenil-3-piridilo, 5-fenil-2-piridilo, etc)"

mencionarse los siguientes tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, tetrahidrotiazol, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, hexametilenimina, etc

El "grupo heterocíclico no aromático policíclico condensado" se refiere a un grupo univalente formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno opcional de un anillo hetero no aromático policíclico condensado (con preferencia, bicíclico a tetracíclico, con mayor preferencia, bicíclico o tricíclico) Los ejemplos del "anillo hetero no aromático policíclico condensado" incluyen anillos hetero no aromáticos policíclicos condensados de 9 a 14 miembros, con preferencia, de 9 o 10 miembros, los cuales contienen uno o más (por ejemplo, entre 1 y 4) heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, además de los átomos de carbono

Concretamente se pueden mencionar dihidrobenzofurano, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzoisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, indolina, isoindolina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenoindina, hexahidrofenoazina, tetrahidroftaladina, tetrahidronaftilidina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocínolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro- β -carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenzina, tetrahidrotioxanteno, etc

Entre los "grupos heterociclicos no aromaticos" se prefieren los grupos "heterociclicos no aromaticos monociclicos de 5 a 8 miembros (con preferencia, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, etc)"

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el "grupo ciclico que puede tener sustituyentes" para Ar^I incluyen oxo, atomos de halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente hidrogenado, hidroxí- alquilo C_{1-6} , carboxí-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo C_{1-6} , ariloxi C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenoximetilo, etc), alquilo C_{1-6} -arilo C_{6-14} -alqueno C_{2-6} (por ejemplo, metilfenileténilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, hidroxí, ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14} -carbamoilo, que puede tener sustituyentes, amino, amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), mono-alquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropilaminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), amino ciclico saturado, con

5 a 7 miembros, que puede tener sustituyentes, grupos heterociclicos no aromaticos, con 5 a 7 miembros, que pueden tener sustituyentes, acilo, acilamino, aciloxi, anillo heteroaromatico-alcoxi C_{1-6}

El "grupo cíclico" para Ar^1 puede tener 1 a 5, con preferencia, 1 a 3, de los sustituyentes mencionados con anterioridad, en una posición sustituible en el grupo ciclico Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

También, cuando el "grupo ciclico" para Ar^1 es un grupo ciclico no aromático de hidrocarburos o un grupo heterocíclico no aromatico, el "grupo ciclico" puede tener como sus sustituyentes, arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, y grupos heterociclicos aromaticos de 5 a 10 miembros, que pueden tener sustituyentes

Aqui, los grupos ejemplificados como "sustituyentes" en el "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" que se mencionaran en la presente a continuacion, pueden citarse como "arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes y "grupo heterociclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes por ejemplo, es de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada sustituyente puede ser igual o diferente

Los ejemplos concretos del "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc) que puede tener de 1 a

5, con preferencia entre 1 y 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metilo, clorometilo, difluometilo, triclorometilo, trifluometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoetilo, pentafluoetilo, propilo, 3,3,3-trifluopropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluobutilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluopentilo, hexilo, 6,6,6-trifluohexilo

El alquilo C_{1-6} en el "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" antes citado puede mencionarse como el alquilo C_{1-6} en el antes citado "hidroxi-alquilo C_{1-6} ", "carboxi-alquilo C_{1-6} " y "alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo C_{1-6} " Los ejemplos de alcoxi C_{1-6} en el "alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo C_{1-6} " incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi

Los ejemplos del antes referido "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado" incluyen cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc) que pueden tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-diclorociclohexilo, 2,2,3,3-tetrafluociclopentilo, 4-clorociclohexilo

Los ejemplos del antes citado "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alcoxi C_{1-6} (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, etc) que puede tener de 1 a 5, con preferencia, entre 1 y 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metoxi, difluometoxi, trifluometoxi, etoxi,

2,2,2-trifluoetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi.

Los ejemplos del antes mencionado "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquiltio C_{1-6} (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, etc.) que puede tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.). Los ejemplos concretos incluyen: metiltio, difluometiltio, trifluometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluobutiltio, pentiltio, hexiltio.

Los ejemplos del "aralquilo C_{7-19} " en los antes citados "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" incluyen bencilo, fenetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo. El bencilo se prefiere particularmente.

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" incluyen átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquilen C_{1-3} -dioxi (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, etc.), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} , opcionalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{3-6} opcionalmente halogenado, hidroxilo, amino, mono- alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc.), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc.), amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo,

aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono- alquilamino C_{1-6} alilo C_{1-6} (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6} - alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropilaminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, etc), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, formilamino, alquilo C_{1-6} -carboxamida opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} -carboxamida (por ejemplo, metoxycarboxamida, etoxycarboxamida, propoxycarboxamida, butoxycarboxamida, etc), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilomino, etc), alquilo C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi, etc) mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etc) La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando el numero de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes can puede ser igual o diferente

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" y

"alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden usarse, respectivamente, aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en "el grupo ciclico que puede tener sustituyentes" antes mencionado

Los ejemplos del antes referido "alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, etc) que pueden tener entre 1 y 5, con preferencia de 1 a 3 atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen acetilo, monocloroacetilo, trifluoacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo

Los ejemplos del antes referido "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, tert-butilsulfonilo, etc) que puede tener entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3, atomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen metilsulfonilo, difluometilsulfonilo, trifluometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluobutilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo

Los ejemplos de la antes referida "alquilo C_{1-6} -carboxamida opcionalmente halogenado" incluyen alquilo C_{1-6} -carboxamida (por ejemplo, acetamida, propanamida, butanamida, etc) que puede tener 1 a 5, con preferencia 1 a 3, atomos de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro,

bromo, yodo, etc) Los ejemplos concretos incluyen acetamida, trifluoacetamida, propanamida, butanamida

Los ejemplos de "ariloxi C_{6-14} " en el "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior incluyen feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi

Los ejemplos de "aralquiloxi C_{7-19} " en el "aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes" anterior incluyen benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, trifenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi

Los ejemplos de "arilcarbamoilo C_{6-14} " en el "arilcarbamoilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior incluyen fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo

Como los "sustituyentes" en el "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior, "aralquiloxi C_{7-19} que puede tener sustituyentes" anterior y en el "aril-carbamoilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes" anterior, aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" anterior pueden emplearse

La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos del "amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros" en el

“amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes” anterior, incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazin-1-ilo, piperidino, pirrolidin-1-ilo. El “amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros” puede estar condensado con un anillo de benceno.

Los ejemplos de “sustituyentes” en el “amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes” incluyen oxo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} -carbonilo opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, un grupo heterociclico aromático con 5 a 10 que puede tener sustituyentes, un grupo heterociclico no aromático, monociclico, con 5 a 8 miembros (por ejemplo, piperidino, piperazinilo, pirrolidinilo, dihidropiridilo, etc.) La cantidad de sustituyentes varia, por ejemplo de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente.

Aqui, como “alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado” y “aralquilo C_{1-7} que puede tener sustituyentes”, es posible emplear aquellos ejemplificados como “sustituyentes” en el antes referido “grupo ciclico que puede tener sustituyentes”.

Como “alquilo C_{1-6} - carbonilo opcionalmente halogenado” y “alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado”, es posible emplear aquellos ejemplificados como “sustituyentes” en el antes referido

“aralquilo C₇₋₁₉ que puede tener sustituyentes”

Los ejemplos del “arilo C₁₋₁₄” en el “arilo C₁₋₁₄ que puede tener sustituyentes” incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 2-antrilo. El fenilo se prefiere especialmente.

Como los sustituyentes en el “arilo C₁₋₁₄ que puede tener sustituyentes” es posible emplear aquéllos ejemplificados como “sustituyentes” en el antes citado “aralquilo C₇₋₁₉ que puede tener sustituyentes”.

La cantidad de sustituyentes varia, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente.

Los ejemplos del “arilo C₆₋₁₄-carbonilo” en el “arilo C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener sustituyentes” incluyen benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo.

Como los “sustituyentes” en el “arilo C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener sustituyentes” se pueden usar aquéllos ejemplificados como “sustituyentes” en el antes citado “aralquilo C₇₋₁₉ que puede tener sustituyentes”. La cantidad de sustituyentes fluctua, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente.

Los ejemplos de “grupos heterociclicos aromaticos de 5 a 10

miembros" en los "grupos heterociclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" incluyen los grupos heterociclicos aromaticos (monociclicos o biciclicos) de 5 a 10 miembros, que contienen 1 ó 2 clases, con preferencia de 1 a 4 heteroatomos seleccionados entre los atomos de nitrogeno, azufre y oxígeno, además de los atomos de carbono. Los ejemplos concretos incluyen 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranilo, 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo.

Los ejemplos de los "sustituyentes" en los "grupos heterociclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" incluyen un atomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo y yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, ariloxi C_{6-14} alquilo C_{1-6} , (por ejemplo, fenoximetilo, etc), alquilo C_{1-6} - arilo C_{6-14} - alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, metilfeniletlenilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, hidroxilo, ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, amino, amino-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, etc), mono-

alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), mono-alquilamino C_{1-6} - alquilo C_{1-6} , (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, etc), di-alquilamino C_{1-6} - alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropilaminoetilo, dibutilaminoetilo, etc), amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros, acilo, acilamino, aciloxi La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3

Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes", "ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes", "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes", es posible emplear respectivamente, aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "grupo ciclico que puede tener sustituyentes"

Como un "amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros", es posible el empleo de aquellos ejemplificados como "amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros" con relacion al "amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" que es un "sustituyente" en el antes referido

“amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes”

Los ejemplos del antes referido “acilo” incluyen acilo de las fórmulas $-\text{CO}-\text{R}^3$, $-\text{CO}-\text{OR}^3$, $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CS}-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{3a}$, $-\text{SO}-\text{R}^{3a}$, $-\text{PO}(-\text{OR}^3)-\text{OR}^4$ o $-\text{PO}_2-\text{R}^{3a}$ donde R^3 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, o (iii) un grupo heterocíclico que puede tener sustituyentes, R^{3a} es (i) un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, o (ii) un grupo heterocíclico que puede tener sustituyentes, R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hétero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes

Los ejemplos del “grupo de hidrocarburos” en el “grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes” para R^3 o R^4 incluyen grupos de hidrocarburos cíclicos o de cadena recta (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, etc) Entre estos, los grupos de hidrocarburos cíclicos o de cadena recta C_{1-19} que se muestran a continuación son los que se prefieren

a) C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc)

b) alqueno C_{2-6} (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo, etc),

c) alquino C_{2-6} (por ejemplo, etinilo, propargilo, 2-butinilo, etc),

— — —

d) cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc), el cicloalquilo C_{1-6} puede estar condensado con un anillo de benceno,

e) arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 2-antrilo, etc), con preferencia fenilo,

f) aralquilo C_{7-19} (por ejemplo, bencilo, fenetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,3-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, etc), con preferencia bencilo

Los "grupos de hidrocarburos" con preferencia son alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-19} , etc

Los ejemplos de los "sustituyentes" en los "grupos de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxo C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, etc), nitro, ciano, alcoxo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxilo, amino, mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etilmetilamino, etc), formilo, carboxilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo opcionalmente halogenado, alcoxo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo,

etc), grupos heterociclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes, arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, ariloxi C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, aralquilo C_{7-19} -carbonilo que puede tener sustituyentes, anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes, mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc), di-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo hétero de 5 a 6 miembro-carbamoilo que puede tener sustituyentes, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, formilamino, alquilo C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), arilo C_{6-14} -carboniloxi que puede tener sustituyentes, alcoxi C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), arilo C_{6-14} -carbamoiloxi que puede tener sustituyentes, nicotinoiloxi La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui, como "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes", es posible emplear aquellos ejemplificados como un "sustituyente" en el antes referido "grupo ciclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado" y "alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado", pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyente" en el antes mencionado "aralquilo C₇₋₁₉ que puede tener sustituyentes"

Como los antes citados "grupos heterocíclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" y "arilo C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener sustituyentes", se pueden usar los ejemplificados como "sustituyente" en el antes citado "amino ciclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos de "ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo" en el "ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo

Los ejemplos de "aralquilo C₇₋₁₉-carbonilo" en el "aralquilo C₇₋₁₉-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, difenilmetiloxycarbonilo, trifenilmetiloxycarbonilo, 1-naftilmetiloxycarbonilo, 2-naftilmetiloxycarbonilo, 2,2'-difeniletiloxycarbonilo, 3-fenilpropiloxycarbonilo, 4-fenilbutiloxycarbonil, 5-fenilpentiloxycarbonilo

Los ejemplos de "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo" en el antes referido "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-

furoilo, 3-furoilo, morfolinocarbonilo, pepiridinocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo

Los ejemplos de "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo" en el antes referido "anillo hétero de 5 a 6 miembros-carbamoilo que pude tener sustituyentes" incluyen morfolinocarbamoilo, pepiridinocarbamoilo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo

Los ejemplos "arilsulfonilo C₆₋₁₄" en el antes referido "arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede tener sustituyentes" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo

Los ejemplos de "arilo C₆₋₁₄-carboniloxi" en el antes citado "arilo C₆₋₁₄-carboniloxi que puede tener sustituyentes" incluyen benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi

Los ejemplos de "arilo C₆₋₁₄-carbamoiloxi" en el antes mencionado "arilo C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes" incluyen fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi

Como los "sustituyentes" en el antes mencionado "arililoxi C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener sustituyentes", "aralquiloxi C₇₋₁₉-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoilo que puede tener sustituyentes", "arilsulfonilo C₆₋₁₄ que puede tener

sustituyentes", "arilo C₆₋₁₄-carboniloxi que puede tener sustituyentes" y "arilo C₆₋₁₄-carbamoiloxi que puede tener sustituyentes", pueden mencionarse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C₇₋₁₉ que puede tener sustituyentes". La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia 1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente.

Los ejemplos de los "grupos heterocíclicos" en los "grupos heterocíclicos que puede tener sustituyentes" para R³ o R^{3a} incluyen un anillo hetero de 5 a 14 miembros (monocíclico, bicíclico o tricíclico) que contenga 1 o 2 clases de, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, además de los átomos de carbono. Con preferencia, pueden citarse los grupos univalentes formados mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno opcional de (i) un anillo heteroaromático, (ii) un anillo hetero no aromático de 5 a 10 miembros, o (iii) un anillo puente-hetero de 7 a 10 miembros.

Aquí, los ejemplos del "anillo heteroaromático" incluyen un anillo heteroaromático de 5 a 14 miembros, con preferencia, de 5 a 10 miembros, un anillo heteroaromático que contenga uno o mas heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 4) seleccionados entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, además de los átomos de carbono.

Los ejemplos concretos incluyen anillo heteroaromáticos tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol,

piridina, pirazina, pirimidina, piridazino, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, furazano, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolidina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenazinfenotiadina, fenoxazina, ftalimida, etc , o un anillo formado mediante la condensacion de estos (con preferencia, anillos monociclicos) con uno a multiples (con preferencia entre 1 y 2) anillos aromaticos (por ejemplo, un anillo de benceno, etc)

Los ejemplos de "los anillos hétero no aromáticos de 5 a 10 miembros" incluyen 2- o 3-pirrolina, pirrolidina, 2- o 3- imidazolina, 2-oxazolina, oxazolidina, 2- o 3-pirazolina, pirazolidina, 2-tiazolina, piperidina, piperazina, hexametilenimina, morfolina, tiomorfolina.

Los ejemplos de "anillos hetero-puente de 7 a 10 miembros" incluyen quinucidina, 7-azabicyclo[2 2,1]heptano

Los "grupos heterociclicos", con preferencia, son grupos heterociclicos (monociclicos o biciclicos) de 5 10 miembros, que contienen 1 o 2 clases de, con preferencia de 1 a 4, heteroatomos seleccionados entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono Concretamente, los ejemplos incluyen los grupos heterociclicos aromaticos tales como 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-

pirimidinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- o 4-piridinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzofuranilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-benzothienil 2-, 4-, 5- o 6-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5- o 6-benzimidazolilo, y grupos heterociclicos no aromaticos, tales como 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolidinilo, 2- o 4-imidazolinilo, 2-, 3- o 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- o 4-piperidilo, 1- ó 2-piperazinilo, morfolino

Como los "sustituyentes" en los "grupos heterocíclicos que pueden tener sustituyentes", se pueden usar aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente

Los ejemplos de "alquilo C_{1-6} " para R^4 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo

Los ejemplos de "anillo hetero con contenido de nitrogeno" en el "anillo hetero con contenido de nitrogeno que puede tener sustituyentes" formado por R^3 y R^4 junto con los atomos de nitrógeno adyacentes, incluyen un anillo hetero con contenido de nitrogeno de 5 a 7 miembros, el

— — — — —

cual contiene por lo menos un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono y puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionado entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los "anillos hétero con contenido de nitrógeno", con preferencia son piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirrolidina, etc.

Como los "sustituyentes" en los "anillos hétero con contenido de nitrógeno que pueden tener sustituyentes", pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que puede tener sustituyentes". La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, entre 1 y 5, con preferencia, de 1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo u otro diferente.

El "ácido", con preferencia, formilo, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, etc.), alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, etc.), arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.), ariloxi C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo, etc.), aralquilo C_{7-19} -carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, etc.), un anillo hétero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, nicotinoilo, etc.), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), di- alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por

ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromático-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo etc), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilo, etc), arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilsulfonilo etc), etc

Aquí, como "alquilo C_{1-6} -carbonilo opcionalmente halogenado" y "aralquil-sulfonilo C_{7-19} opcionalmente halogenado" pueden usarse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como "arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes", es posible usar los "sustituyentes" en el antes mencionado "amino ciclico saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes"

Como "ariloxi C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes", "aralquilo C_{7-19} -carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbonilo que puede tener sustituyentes", "anillo heteroaromático-carbamoilo que puede tener sustituyentes" y "arilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes", aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos de hidrocarburos que pueden tener sustituyentes" pueden ser empleados

Como "arilo C₆₋₁₄-carbamoilo que puede tener sustituyentes", pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo cíclico que puede tener sustituyentes".

Los ejemplos del antes referido "acilamino" incluyen amino que está sustituido por 1 o 2 del antes referido "acilo". Con preferencia, es posible mencionar acilamino de las fórmulas ; -NR⁵-COR⁶, -NR⁵-COOR^{6a}, -NR⁵-SO₂R^{6a}, -NR⁵-CONR^{6a}R^{6b}, -PO (-OR⁵) -OR⁶, o -PO₂-R⁶ donde R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R⁶ tiene el mismo significado que se confiriera al R³ antes mencionado; R^{6a} tiene el mismo significado que se confiriera al R^{3a} antes mencionado; y R^{6b} tiene el mismo significado que se confiriera al R⁴.

Como "alquilo C₁₋₆" para R⁵, se pueden mencionar los mismos que para "alquilo C₁₋₆" anterior con referencia a R⁴.

El "acilamino" es, con preferencia formilamino, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado carboxamida (por ejemplo, metilcarboxamida, trifluometilcarboxamida, isopropilcarboxamida, etc.), arilo C₆₋₁₄-carboxamida, que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc.), N-(arilo C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc.), aralquilo C₇₋₁₉- carboxamida que puede tener sustituyentes (por ejemplo, bencilcarboxamida, etc.), anillo heteroaromático-carboxamida que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzotiofen-2-il-carboxamida, etc.),

alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida (por ejemplo, metoxicarboxamida, etoxicarboxamida, propoxicarboxamida, butoxicarboxamida, etc.), arilamino C_{6-14} -carbonilamino que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilaminocarbonilamino, etc.), alquilsulfonilamino C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilamino, trifluometilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 4-metoxifenil-sulfonilamino, etc.).

Aquí, como “sustituyentes” “arilo C_{6-14} -carboxamida que puede tener sustituyentes”, “N-(arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-arilquilamino C_{1-6} ”, “aralquilo C_{7-19} -carboxomida que puede tener sustituyentes”, “anillo heteroaromático-carboxamida que puede tener sustituyentes”, “arilamino C_{6-14} -carbonilamino que puede tener sustituyentes” y “arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes”, pueden mencionarse aquéllos ejemplificados como “sustituyentes” en el antes mencionado “aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes”. La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada uno de los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del antes referido “aciloxi” incluyen oxi sustituido por uno del antes referido “acilo”. Con preferencia, pueden mencionarse los aciloxi de las fórmulas: $-O-COR^7$, $-O-COOR^7$, $-O-CONHR^7$, $-PO(OH)-OR^7$ o $-PO_2-R^7$ donde R^7 tiene el mismo significado que se confiriera al R^3 anterior.

El "aciloxi" es, con preferencia, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), arilo C_{6-14} -carboniloxi que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzoiloxi, 4-metoxibenzoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, trifluometoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc), arilo C_{6-14} -carbamoiloxi que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc), nicotinoiloxi, etc

Como "sustituyentes" en "arilo C_{6-14} -carboniloxi que puede tener sustituyentes" y "arilo C_{6-14} -carbamoiloxi que puede tener sustituyentes", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes referido "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Los ejemplos de los "grupos heterociclicos no aromaticos de 5 a 7 miembros que pueden tener sustituyentes", que son "sustituyentes" en el "grupo ciclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 , incluyen 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-2-imidazolilo Como "sustituyentes" en los "grupos heterociclicos no

aromaticos de 5 a 7 miembros que pueden tener "sustituyentes", aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" pueden ser empleados

Como "acilo", "aciloxi" y "acilamino", que son "sustituyentes" en el "grupo ciclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 , pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados "grupos heterocíclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes"

Con referencia al "anillo heteroaromatico-alcoxi C_{1-6} " que es "sustituyente" en el "grupo ciclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 , como "anillo heteroaromatico", pueden usarse aquéllos ejemplificados como el R^3 anterior. Los ejemplos de "alcoxi C_{1-6} " incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi

Los "sustituyentes" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 son, con preferencia atomos de halogeno (con preferencia fluor, cloro y bromo, etc), nitro, alquilendioxi C_{1-3} (con preferencia metilendioxi, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia, metilo, etilo, propilo, trifluometilo, etc), hidroxil- alquilo C_{1-6} (con preferencia hidroximetilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado (con preferencia ciclohexilo, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metoxi, etoxi, etc), alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metiltio, etc), hidroxil,

aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, 3-metoxibenciloxi, 4-fluobenciloxi, 4-metilnorbenciloxi, 4-etilbenciloxi, etc), arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilo, 4-metoxifenilo, etc), amino, mono- alquilamino C_{1-6} (con preferencia metilamino, etc), di- alquilamino C_{1-6} (con preferencia dimetilamino, etc), amino ciclico de 5 a 7 miembros saturado, que puede tener sustituyentes y que puede estar condensado con un anillo de benceno (con preferencia 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, etc), grupos heterociclicos no aromaticos, de 5 a 7 miembros, que pueden tener sustituyentes (con preferencia 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, etc), formilo, carboxi, arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia benzilo, etc), arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo, etc), alcoxi C_{1-6} -carbonilo (con preferencia metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado -carboxamida (con preferencia metilcarboxamida, trifluometilcarboxamida, isopropilcarboxamida, etc), arilo C_{6-14} -carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo C_{7-19} -carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida, etc), N-(arilo C_{6-14} - carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} (con preferencia N-4-metoxibenziloil-N-metilamino,

etc), arilamino C_{6-14} -carbonilamino que puede tener sustituyentes con preferencia fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), arilo C_{6-14} - carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxibenzoilo, etc), oxo, carboxi-alquilo C_{1-6} (con preferencia carboxietilo, etc), alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo C_{1-6} (con preferencia metoxicarbonilmetilo, etc), aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilo, 2,4-diclorobencilo, etc), anillo heteroaromatico-alcoxi C_{1-6} (con preferencia 2-quinolilmetoxi, etc), ciano, etc

Cuando el "grupo ciclico" en el "grupo ciclico que puede tener sustituyentes" para Ar^1 es un grupo de hidrocarburos ciclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromatico, pueden usarse arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilo, 4-fluofenilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenil), hidroxil, aralquilo C_{7-19} - carbonilo (con preferencia benciloxycarbonil), aralquilo C_{7-19} (con preferencia, bencilo), etc, como un sustituyente preferido

Ar^1 es, con preferencia, fenilo, bifenililo (con preferencia, 4-bifenililo, 2-bifenililo), fenil-piridilo (con preferencia 6-fenil-3-piridilo, 5-fenil-2-piridil), fenil-furilo (con preferencia 5-fenil-2-furil), fenil-isoxazol (con preferencia 3-fenil-isoxazol-5-il), difenil-oxazol, (con preferencia 2,4-difenil-1,3-oxazol-5-ilo), piridil-fenilo (con preferencia 4-(4-piridil)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo), fenil-pirimidinilo (con preferencia 2-fenil-5-pirimidinil), benzofuranil-fenilo (con preferencia, 4-(2-benzofuranil)fenilo), furil-fenilo (con preferencia 4-(2-furil)fenilo),

terfenilo (con preferencia 4,4'-terfenilo), tienil-fenilo (con preferencia 4-(2-tienil)fenilo), indolilo (con preferencia, 2-indolilo, 3-indolilo), naftil-oxadiazol, (con preferencia 3-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo), benzofuranil-oxadiazol (con preferencia 3-(2-benzofuranil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo), benzotienilo (con preferencia 2-benzotienilo), benzofuranilo (con preferencia 2-benzofuranilo), fluorenilo (con preferencia 2-fluorenilo), piridil-pirrolilo (con preferencia 3-(4-piridil)pirrolilo), tioxantenilo, pudiendo tener cada uno de los cuales de 1 a 3 (con preferencia 1 ó 2) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halogeno (con preferencia, fluor, cloro, bromo, etc), nitro, alquilendioxi $C_{1,3}$ (con preferencia metilendioxi, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metilo, etilo, propilo, trifluometilo, etc), hidroxil-alquilo C_{1-6} (con preferencia hidroximetilo, etc), cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado (con preferencia ciclohexilo, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metoxi, etoxi, etc), alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metiltio, etc) hidroxil, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, 3-metoxibenciloxi, 4-fluobenciloxi, 4-metiltiobenciloxi, 4-etilbenciloxi, etc), ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, 4-metoxifeniloxi, etc), amino, mono-alquilamino C_{1-6} (con preferencia metilimino, etc), di-alquilamino C_{1-6} (con preferencia dimetilamino, etc), amino cíclico, saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes y que puede estar condensado con un anillo de benceno (con preferencia 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, etc), grupos heterociclicos no aromaticos, de 5 a 7 miembros, que pueden tener sustituyentes (con

preferencia 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, etc), formilo, carboxi, arilo C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia benzoilo, etc), arilo C₆₋₁₄-carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromático-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo, etc), alcoxi C₁₋₆-carbonilo (con preferencia metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, etc), alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado-carboxamida (con preferencia, metilcarboxamida, trifluometilcarboxamida, isopropilcarboxamida, etc), arilo C₆₋₁₄-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo C₇₋₁₉-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroromático-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida etc), N-(arilo C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C₁₋₆ (con preferencia, N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), arilamino C₆₋₁₄-carbonilamino que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede tener sustituyentes (con preferencia, 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), arilo C₆₋₁₄-carboniloxi que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxibenzoiloxi, etc), oxo, carboxi-alquilo C₁₋₆ (con preferencia carboxietilo, etc), alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo C₁₋₆ (con preferencia metoxycarbonilmetilo, etc), aralquilo C₇₋₁₉ que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilo, 2,4-diclorobenzilo, etc), anillo heteroaromático-alcoxi C₁₋₆ (con preferencia 2-quinolilmetoxi, etc), y ciano

Otros ejemplos preferidos de Ar^1 incluyen piperidinilo (con preferencia piperidino), piperazinilo, pirrolidinilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilo, 4-fluofenilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo), hidroxilo, aralquilo C_{7-19} -carbonilo (con preferencia, benciloxycarbonilo) y aralquilo C_{7-19} (con preferencia bencilo)

Ar^1 es, con mayor preferencia, fenilo, bifenililo (con preferencia, 4-bifenililo), o fenil-piridilo (con preferencia 6-fenil-3-piridilo, 5-fenil-2-piridil), pudiendo tener cada uno de los cuales 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halogeno (con preferencia fluor, cloro, bromo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia, metilo, etilo, propilo, trifluometilo, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metoxi, etoxi, etc), aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia benciloxi, 4-metoxibenciloxi, etc), ariloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, etc), arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzoilo, etc), arilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, 2-piridinilcarbamoilo, 2-quinolinilcarbamoilo, etc), arilo C_{6-14} -carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), aralquilo C_{7-19} -

carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilcarboxamida, etc), anillo heteroaromático-carboxamida (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida, etc), N-(arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes)-N- alquilamino C_{1-6} (con preferencia N-4-metoxibenzoil-N-metilamino, etc), arilamino C_{6-14} -carbonilamino que puede tener sustituyentes (con preferencia, fenilaminocarbonilamino, etc), arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxifenilsulfonilamino, etc), y arilcarbonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia, 4-metoxibenzoil, etc)

Otros ejemplos preferidos de Ar^1 incluyen piperidino, piperazino o pirrolidinilo, cada uno de los cuales puede tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo y arilo C_{6-14} (con preferencia fenilo) que puede tener sustituyentes [con preferencia, un átomo de halógeno (con preferencia, fluor, cloro, bromo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metilo, etilo, propilo, trifluometilo, etc) o alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (con preferencia metoxi, etoxi, etc)]

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos" se refiere a un espacio en el que están enlazados de 1 a 6 átomos. Aquí, la "cantidad de átomos en la cadena principal" se cuenta de manera tal que los átomos de la cadena principal se mantengan en un mínimo. Por ejemplo, el número de átomos del 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2, y la cantidad de átomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3.

Los ejemplos del "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos" incluyen un grupo bivalente que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -NR^B- (R^B es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ -carbonilo opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado), grupos de hidrocarburos no cíclicos, bivalentes C₁₋₆ que pueden tener sustituyentes, y grupos de hidrocarburos no aromáticos monocíclicos, bivalentes C₅₋₈

Aquí, como "alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado-carbonilo" y "alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado", es posible emplear aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "alquilo C₇₋₁₉ que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos de los "grupos de hidrocarburos no cíclicos, bivalentes C₁₋₆" en los "grupos de hidrocarburos no cíclicos, bivalentes C₁₋₆ que pueden tener sustituyentes" incluyen

(1) alquilenos C₁₋₆ (por ejemplo -CH₂- , -(CH₂)₂- , -(CH₂)₃- , -(CH₂)₄- , -(CH₂)₅- , -(CH₂)₆- , -CH(CH₃)- , -C(CH₃)₂- , -(CH(CH₃))₂- , -(CH₂)₂C(CH₃)₂- , -(CH₂)₃C(CH₃)₂- , etc),

(2) alquenileno C_{2-6} (por ejemplo, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C(CH_2)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, etc),

(3) alquínileno C_{2-6} (por ejemplo, $-C^{\circ}C-$, $-CH_2-C^{\circ}C-$, $-CH_2-C^{\circ}C-CH_2-CH_2-$, etc)

cada uno de los cuales puede tener de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc)

Los "grupos de hidrocarburos no cíclicos, bivalentes C_{1-6} " pueden tener de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), hidroxilo, alquilo C_{1-6} , carbonilo (por ejemplo, acetoxilo, etc)

Como los "grupos de hidrocarburos no aromáticos mono-cíclicos, bivalentes C_{3-8} ", por ejemplo pueden mencionarse los grupos bivalentes formados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno opcionales del cicloalcano C_{5-8} o del cicloalqueno C_{5-8} . Los ejemplos concretos incluyen 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, 1,2-cicloheptileno, 1,3-cicloheptileno, 1,4-cicloheptileno, 3-ciclohexen-1,4-ileno, 3-ciclohexen-1,2-ileno, 2,5-ciclohexadien-1,4-ilano. Se prefiere en especial el cicloalquileno C_{5-8} .

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos", con

preferencia, es un grupo bivalente que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸- (R⁸ tiene el mismo significado que se describiera con anterioridad) y grupos de hidrocarburos no cíclicos C₁₋₆ bivalentes, opcionalmente halogenados

Los ejemplos preferidos del "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos" incluyen

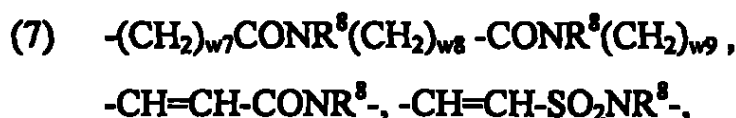
(1) alquileno C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂- , - (CH₂)₂- , - (CH₂)₃- , - (CH₂)₄-, - (CH₂)₅-, - (CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CH(CF₃)-, -(CH(CH₃))₂-, -(CF₂)₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂-, etc),

(2) alquénileno C₂₋₆ (por ejemplo, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-CF=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH-CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, etc),

(3) alquínileno C₂₋₆ (por ejemplo, -C^oC-, -CH₂-C^oC-, -CH₂-C^oC-CH₂-CH₂-, etc),

(4) -(CH₂)_{w1}O (CH₂)_{w2}- , - (CH₂)_{w1}S (CH₂)_{w2}- ,
 -(CH₂)_{w1}CO (CH₂)_{w2}- , - (CH₂)_{w1}SO (CH₂)_{w2}- ,
 -(CH₂)_{w1}SO₂ (CH₂)_{w2}- , - (CH₂)_{w1}NR⁸ (CH₂)_{w2}- ,

(5) -(CH₂)_{w3}CONR⁸ (CH₂)_{w4}- , - (CH₂)_{w3}NR⁸CO(CH₂)_{w4}-,
 -(CH₂)_{w3}SO₂NR⁸ (CH₂)_{w4}- , - (CH₂)_{w3}NR⁸SO₂(CH₂)_{w4}-,
 -(CH₂)_{w3}COO (CH₂)_{w4} ,



donde R^{b} tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, R^{bb} tiene el mismo significado que R^{b} , w_1 y w_2 es un número entero comprendido entre 0 y 5, y $w_1 + w_2$ es 0 a 5, w_3 y w_4 es un número entero comprendido entre 0 y 4, y $w_3 + w_4$ es 0 a 4, w_5 y w_6 es un número entero comprendido entre 0 y 3, y $w_5 + w_6$ es 0 a 3, w_7 , w_8 y w_9 es un número entero de 0 a 2, y $w_7 + w_8 + w_9$ es 0 a 2

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos" para X, es con preferencia $-(\text{CH}_2)_{w_1}\text{O}(\text{CH}_2)_{w_2}-$ (símbolos que tienen el mismo significado anterior), $-\text{CONR}^{\text{bc}}-$, $-\text{NR}^{\text{bc}}\text{CO}-$, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{CONR}^{\text{bc}}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bc}}-$ (R^{b} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}), con mayor preferencia $-\text{CONR}^{\text{bc}}-$, $-\text{NR}^{\text{bc}}\text{CO}-$, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{CONR}^{\text{bc}}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bc}}-$ (R^{b} tiene el mismo significado brindado anteriormente), especialmente preferido $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$, etc

El "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos" para Y esta representado, con preferencia, por grupos de hidrocarburos no cíclicos bivalentes C_{1-6} opcionalmente halogenados, $-(\text{CH}_2)_{w_3}\text{CONH}(\text{CH}_2)_{w_4}-$, $-(\text{CH}_2)_{w_3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w_4}-$ (símbolos que tienen el mismo significado antes explicado), con mayor preferencia alquileo C_{1-3}

(por ejemplo, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, etc) $-(\text{CH}_2)_w\text{CONH}(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_w\text{COO}(\text{CH}_2)_w-$ (símbolos que tienen el mismo significado antes explicado), con especial preferencia alquileo C_{1-3} (por ejemplo, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, etc), etc

Como "sustituyentes" y "anillos aromáticos monocíclicos" en los "anillos aromáticos monocíclicos que pueden estar condensados con anillos no aromáticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" para Ar, pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" y "grupo cíclico" en el "grupo cíclico que puede tener sustituyentes" para el grupo Ar^1 . La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente.

Los sustituyentes, con preferencia, son formilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, etc.

Aquí, como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo" y "alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en "alquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes", respectivamente.

Los ejemplos de "los anillos no aromáticos de 4 a 8 miembros" en los "anillos aromáticos monocíclicos que pueden estar condensados con los anillos no aromáticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros

— — — — —

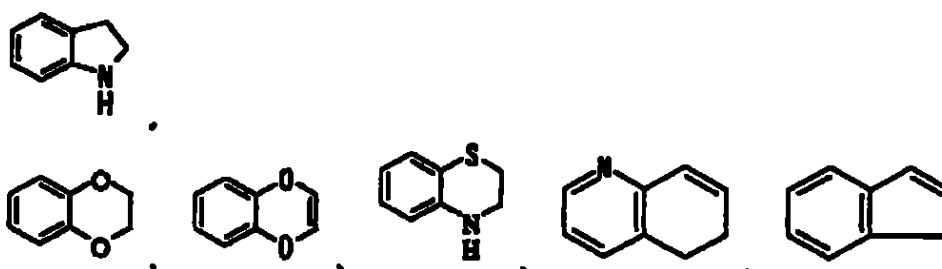
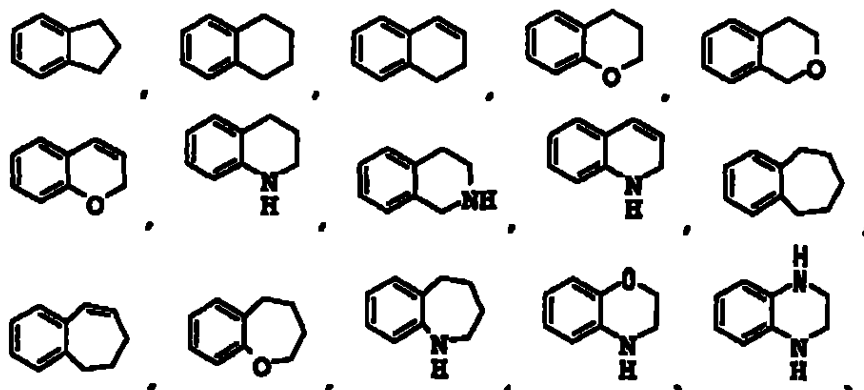
sustituyentes" incluyen anillos de hidrocarburos no aromaticos monociclicos C_{4-8} , anillos hetero no aromaticos monociclicos de 4 a 8 miembros

Los Ejemplos de los "anillos de hidrocarburos no aromaticos monociclicos C_{4-8} " incluyen cicloalcano C_{4-8} y cicloalqueno C_{4-8} . Los ejemplos concretos incluyen ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno. En especial se prefieren, ciclopentano, ciclohexano, ciclobutano, etc

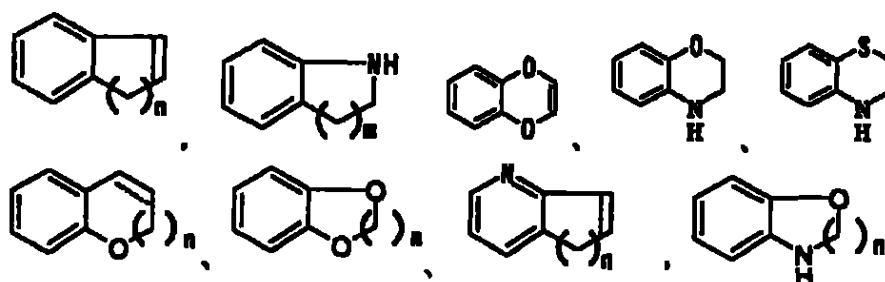
Los ejemplos de los "anillos hetero no aromaticos monociclicos de 4 a 8 miembros" incluyen azetidina, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, 2- o 3-pirazolina, imidazolina, piperidina, piperazina, azepina, azocano, oxano, oxina, oxepano, oxazolidina, 2-oxazolina, tiazolidina, 2-tioazolina, morfolina, tiomorfolina

Los "anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros" anteriores pueden tener de 1 a 3 sustituyentes en una posición sustituible. Los Ejemplos de los citados sustituyentes incluyen alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc), ciano, hidroxilo

Con respecto a Ar, los ejemplos concretos de "anillos aromaticos monociclicos que pueden estar condensados con anillos no aromaticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" incluyen

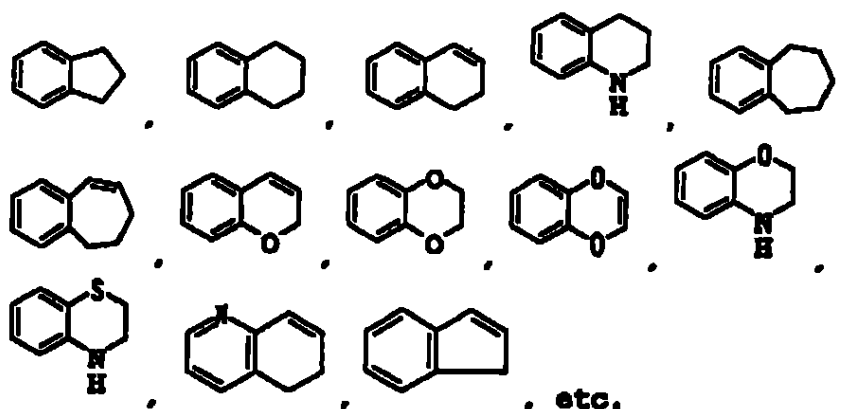


Ar es con preferencia benceno, piridina, o anillos de las formulas



en la cual ----- es un enlace simple o enlace doble, m y n , cada uno de ellos es un número entero comprendido entre 1 a 4

Ar es, con mayor preferencia, benceno, piridina, anillos de las formulas



Como los “grupos de hidrocarburos que pueden tener sustituyentes” para R^1 y R^2 , pueden emplearse aquellos ejemplificados como R^3 anterior

Los “grupos de hidrocarburos que puede tener sustituyentes” son, con preferencia “alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes”

Aquí, los ejemplos de “alquilo C_{1-6} ” en el “alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes” incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo. Se prefieren en especial, metilo, etilo, propilo, etc.

Los ejemplos de los “sustituyentes” en el “alquilo C_{1-6} que pueden tener sustituyentes” incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi etc.), nitro, ciano, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxilo, amino, mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc.), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino,

dibutilamino, etilmetilamino, etc.), formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, etc.), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), di-alquilo C_{1-6} - carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo etc.), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, formilamino, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado -carboxamida, alcoxi C_{1-6} -carboxamida (por ejemplo, metoxycarboxamida, etoxycarboxamida, propoxycarboxamida, butoxycarboxamida, etc.), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), alquilo C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc.), alcoxi C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi, etc.), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.), di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.), y grupos aromáticos que pueden tener sustituyentes. La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente.

Aquí como "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo cíclico que puede tener

sustituyentes”

Como “alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carbonilo” “alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado” y “alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida”, pueden emplearse aquellos ejemplificados como “sustituyentes” en el antes mencionado “aralquilo C_7 que puede tener sustituyentes”

Como “sustituyentes” y “grupos aromaticos” en los “grupos aromaticos que puede tener sustituyentes”, pueden emplearse aquéllos ejemplificados en “sustituyentes” y “grupos aromáticos” en el “grupo ciclico que puede tener sustituyentes” para el antes referido Ar^1 . La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente.

Los ejemplos de “anillos hétero con contenido de nitrógeno” en los “anillos hetero con contenido de nitrógeno que pueden tener sustituyentes” formados por R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, incluyen anillos hetero con contenido de nitrógeno, de 3 a 8 miembros, los cuales contienen por lo menos un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono y que contienen, además 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre los átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos concretos que pueden mencionarse incluyen aziridina, azetidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, hexometilen-imina, heptametilen-imina, hexahidropirimidina, 1,4-diazepan, 4,5-dihidro-imidazol, y sus aminas

ciclicas insaturadas (por ejemplo, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, etc) Se prefieren en especial, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina

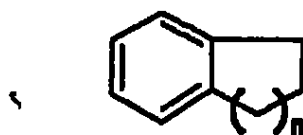
Como "sustituyentes" en los "anillos hetero con contenido de nitrógeno que puede tener sustituyentes", por ejemplo, pueden utilizarse aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "amino ciclico saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente

R^1 y R^2 con preferencia, son alquilo C_{1-6} , con mayor preferencia, metilo, etilo, propilo, etc

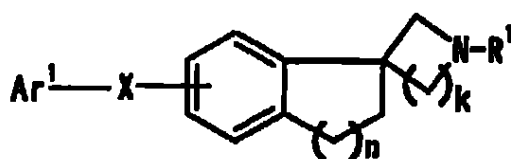
Tambien resulta preferible que R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, formen piperidino, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo etc

Y, resulta preferible que por lo menos uno de los siguientes, $-R^1$ o R^2- sea alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes Se prefiere en especial que R^1 y R^2 —ambos— sean alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes

R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar Por ejemplo, Ar es un anillo de la formula



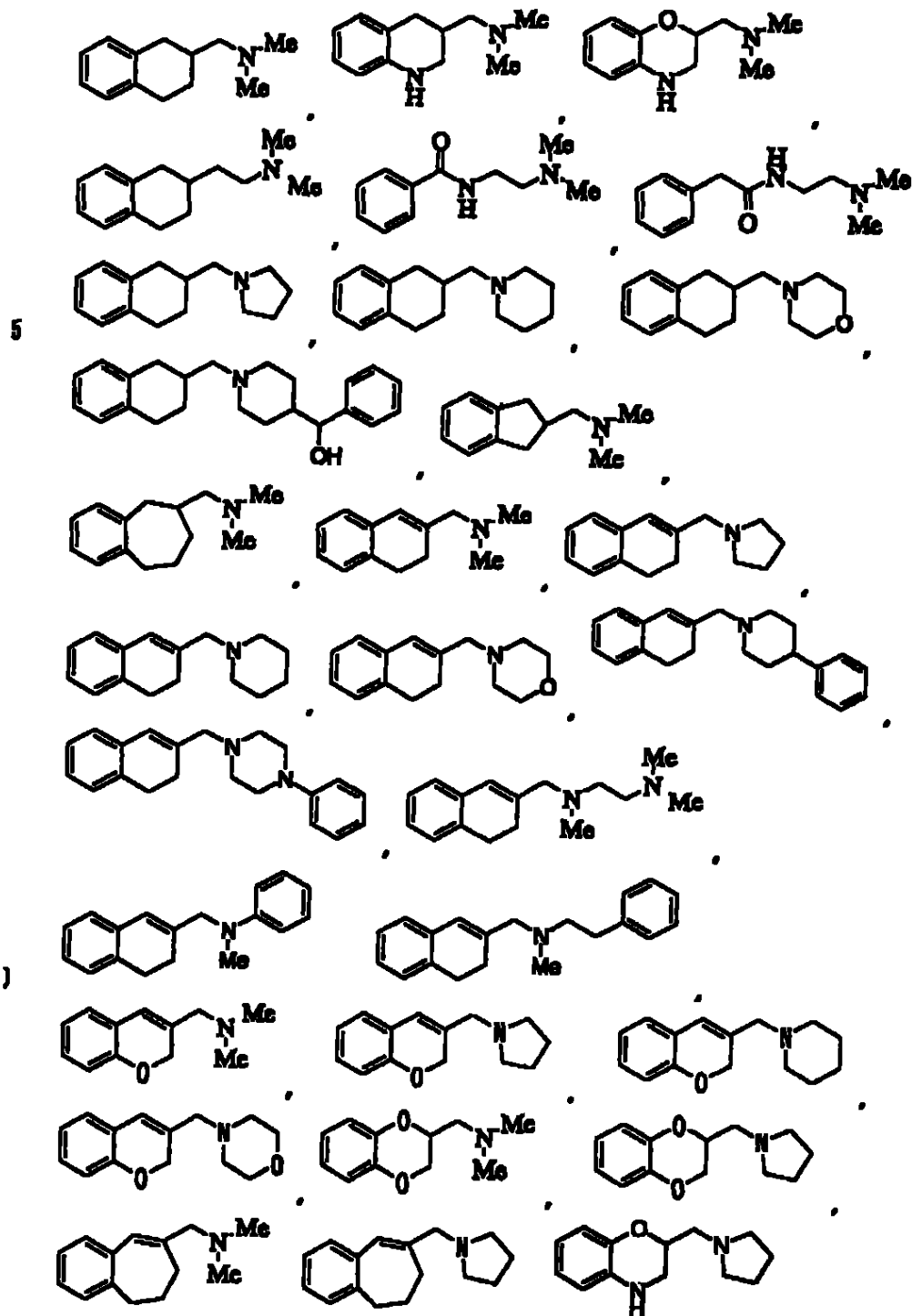
en la cual n es un número entero comprendido entre 1 y 4, e Y es metileno, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar . Los ejemplos del anillo espiro incluyen

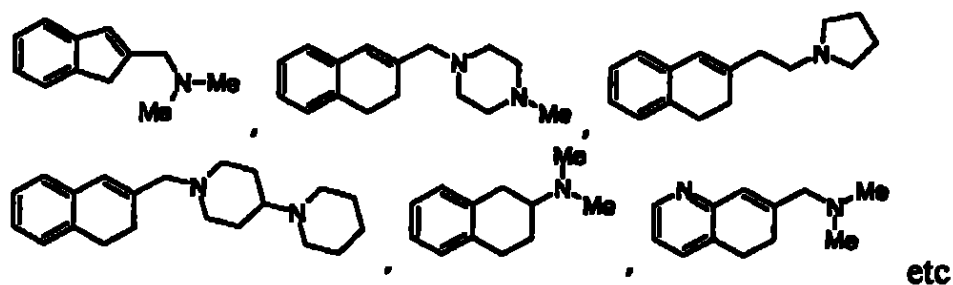


donde k (Ar y N del anillo están unidos mediante $-(CH_2)_k-$) es un número entero comprendido entre de 1 a 4, y los otros símbolos tienen el mismo significado que se definiera con anterioridad

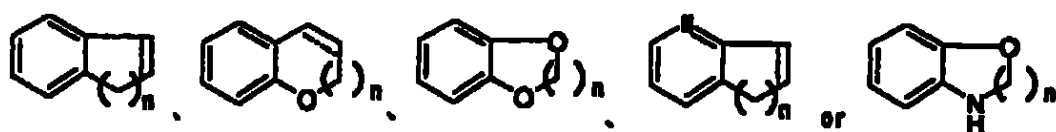
R^2 puede formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y , un anillo hetero con contenido de nitrógeno que puede tener sustituyentes. Los ejemplos del "anillo hetero con contenido de nitrógeno que puede tener sustituyentes" incluyen aquellos ejemplificados como los "anillo hetero con contenido de nitrógeno que puede tener sustituyentes" formados por R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente

En la fórmula (I), los ejemplos preferidos de la fórmula estructural parcial $Ar-Y-N(R^1)R^2$ (los símbolos tienen los mismos significados que se definieran anteriormente) incluyen





Entre los compuestos de la formula (I), un compuesto en el cual Ar es un grupo de las formulas

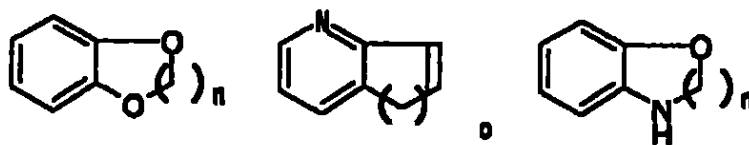


en la cual ----- es un enlace simple o enlace doble, n es un numero entero de 1 a 4, y cada grupo puede tener sustituyentes,

X es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{sc}}-$ donde R^{sc} es atomo de hidrogeno o alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

con la condicion de que Ar sea un grupo de las formulas



los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente, y cada grupo puede tener sustituyentes, cuando X es -SO₂NH-, y con la condición de que Ar¹ no sea bifenililo que pueda estar sustituido, cuando X es -CONH- y Ar sea uno cualesquiera de entre los siguientes benzopirano, dihidrobenzopirano, dihirobenzoxazina, dihidrobenzoxazol o tetrahidrobenzoxazepina, (excluyendo N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenililcarboxamida), o sea un compuesto de la fórmula (I') (excluyendo N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenililcarboxamida), es un compuesto nuevo

Los ejemplos preferidos del compuesto de la formula (I') incluyen el compuesto de la formula (I'-1), (I'-2), (I'-3), (I'-4), (I'-5), (I'-6), (I'-7), (I'-8) (I'-9) o (I'-10)

Los ejemplos de las sales del compuesto (I) o (I') incluyen las sales con bases inorganicas, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con acidos inorganicos, sales con acidos orgánicos y las sales con aminoacidos basicos o ácidos

Los ejemplos preferidos de las sales con bases inorganicas incluyen las sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio y las sales de potasio, las sales de metales alcalinoterreos, tales como las sales de calcio, las sales de magnesio, las sales de bario, y las sales de aluminio

Los ejemplos preferidos de sales con bases organicas incluyen las sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina,

dietanolamina, trietanolamina, díciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina

Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfurico, ácido fosforico

Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos orgánicos incluyen las sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoacético, ácido fumarico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, y ácido p-toluensulfónico, ácido 3-clorobenzoico

Los ejemplos preferidos de las sales con aminoácidos básicos incluyen las sales con arginina, lisina, ornitina. Los ejemplos preferidos de las sales como aminoácidos ácidos incluyen las sales con los ácidos aspártico y glutámico

Entre estas sales, las sales farmacéuticamente aceptables son las que se prefieren. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) o (I') posee un grupo funcional ácido, puede formar una sal inorgánica, como por ejemplo, una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal sódica, sal de potasio etc.), una sal de metal alcalinoterreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.), y una sal de amonio. Cuando el compuesto (I) o (I') posee un grupo funcional básico, puede formar una sal inorgánica, tal como clorhidrato, sulfato, fosfato, hidrobromato, etc., o una sal orgánica, tal

como acetato, maleato, fumarato, succinato, metansulfonato, p-toluensulfonato, citrato y tartrato

Los compuestos (I) y (I') (en adelante tambien abreviados como compuesto de la invención) pueden ser anhídridos o hidratos. Un hidrato puede tener entre 0,5 y 3 moléculas de agua.

Por otra parte, un compuesto de la invención puede marcarse usando isótopos (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , y ^{35}S , etc.)

Cuando un compuesto de la invención contiene isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros, isómeros rotacionales, estos se incluyen como un compuesto de la invención, y cada uno de los mismos puede obtenerse como una sola sustancia por métodos de síntesis y métodos de separación conocidos per se. Por ejemplo, cuando los isómeros ópticos están presentes en un compuesto de la invención, los isómeros ópticos separados del compuesto se incluyen en un compuesto de la invención.

Los isómeros ópticos pueden producirse utilizando métodos que se conocen per se. Concretamente, el isómero óptico puede obtenerse mediante el uso de un intermediario sintético ópticamente activo, sometiendo la mezcla racémica del producto final a resolución óptica de acuerdo con el método común.

Los ejemplos de los métodos de resolución óptica incluyen los métodos conocidos per se, tales como el método de la recristalización.

fraccional, el metodo de la columna quiral, el método de diastereomeros, etc , los cuales se describen de un modo detallado a continuación

1) Método de la recristalización fraccional

Se trata del metodo que comprende el permitir que un racemato forme una sal con un compuesto opticamente activo (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido(+)-tartárico, ácido(-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc), separar la sal usando un método de la recristalizacion fraccional, seguido por, si se desea, un proceso de neutralizacion para obtener un isomero optico libre

2) Método de la columna quiral

Este metodo comprende someter a un racemato o a su sal a una columna para separar un isómero optico (columna quiral) para la separacion Por ejemplo, en el caso de la cromatografía liquida, se agrega una mezcla de isomeros opticos a la columna quiral, tal como la ENANTIO-OVM [producida por Toso] o la serie CHIRAL [producida por Daicel], que se desarrolla usando agua, varias soluciones de buffer (por ejemplo, buffer fosfato), solventes organicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoacetico, dietilamina, etc) como una solucion sola o como una mezcla de soluciones, y se separan los isómeros opticos Tambien en el caso de la cromatografía con gas, por ejemplo, la separacion se realiza usando una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX

(producida por G L Science Co)

3) Metodo de los diastereómeros

En este método, una mezcla racémica se somete a una reacción química con un reactivo ópticamente activo para obtener una mezcla de diastereómeros, la cual se separa en una sola sustancia a través de los medios comunes de separación (por ejemplo, los métodos de recristalización fraccional, cromatografía, etc) Esta única sustancia se somete a la eliminación de la parte del reactivo ópticamente activo usando un procesamiento químico como la reacción de hidrólisis. Por ejemplo, cuando un compuesto de la invención posee hidroxilo o amino primario o secundario en su molécula, este compuesto se somete a una reacción de condensación con un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α -metoxi- α -(trifluometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético, etc), para obtener el diastereómero en una forma de éster o una forma de amida, respectivamente. Por otro lado, cuando un compuesto de la invención posee un grupo de ácido carboxílico, este compuesto se somete a una reacción de condensación con un reactivo de amina o alcohol ópticamente activo, para obtener el diastereómero en una forma de amida o en una forma de éster, respectivamente. El diastereómero separado se puede convertir en un isómero óptico del compuesto original, mediante la aplicación de hidrólisis ácida o de hidrólisis básica.

Un profarmaco del compuesto (I') es un compuesto que se convierte en el compuesto (I') mediante reacciones que involucran a las enzimas y al

ácido gástrico, etc en condiciones fisiológicas en el organismo, en otras palabras, un compuesto que se convierte en un compuesto (I') por oxidación enzimática, reducción e hidrólisis y un compuesto que se transforma en el compuesto (I') por hidrólisis causada por el ácido gástrico

Los ejemplos de los profármacos del compuesto (I') incluyen los compuestos en los que los grupos amino del compuesto (I') se han acilado, alquilado, o fosforilado [por ejemplo, compuestos en los que los grupos amino del compuesto (I') se han eicosanoilado, arañilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloilometilado, tert-butilado, etc], los compuestos en los que los grupos hidroxilo del compuesto (I') se han acilado, alquilado, fosforilado, boricado (por ejemplo, los compuestos en los que los grupos hidroxilo del compuesto (I') se han acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado, etc), los compuestos en los que los grupos carboxilo del compuesto (I') se han esterificado o amidado [por ejemplo, compuestos en los cuales los grupos carboxilo del compuesto (I') se han etilesterificado, fenilesterificado, carboximetilesterificado, dimetilaminometilesterificado, pivaloiloilometilesterificado, etoxycarboniloilometilesterificado, ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado, ciclohexiloiloxycarbonilesterificado, o metilamidado, etc] Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I') mediante el uso de métodos conocidos per se

Tambien, un profarmaco del compuesto (I') puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto (I') por condiciones fisiológicas, segun se describe en las paginas 163 a 198 de *Molecular Design*, Volumen 7, "Development of Drugs", publicado en 1990 por Hirokawa Shoten

Un compuesto de la invención puede producirse se acuerdo con metodos conocidos per se, tales como los métodos que se describen en la WO 9838156, WO 9532967 y en la EP-A533266, etc , o métodos análogos a los mismos

Por ejemplo, un compuesto de la invención puede producirse de acuerdo con [el Metodo de producción 1] al [Método de produccion 6] los cuales se describen en detalle a continuacion, o de acuerdo con metodos analogos a los mismos

Los compuestos (II) a (XI) usados como materias primas, pueden emplearse en forma de sales Como dichas sales, pueden usarse aquellas ejemplificadas como las sales del antes referido compuesto (I) o (I')

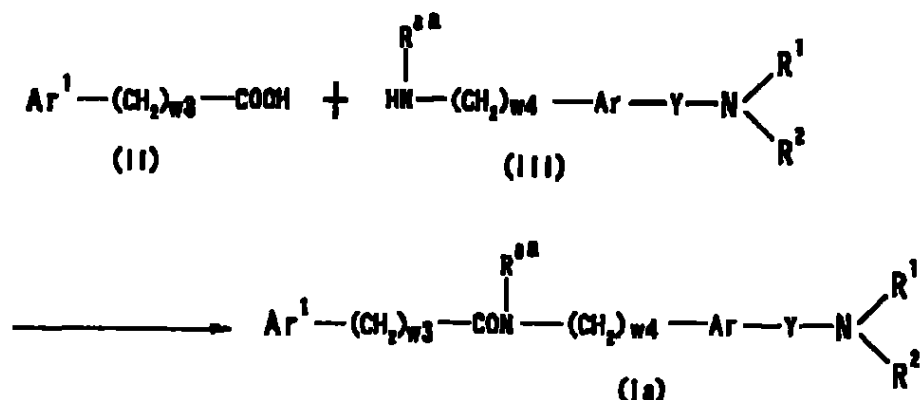
En los siguientes [Metodo de produccion 1] a [Metodo de Producción 6], cuando una reaccion de alquilacion, una reaccion de hidrólisis, un reaccion de aminacion, o una reaccion de esterificacion, una reacción de amidacion, una reaccion de esterificación, una reaccion de eterificacion, una reaccion de oxidacion, una reaccion de reduccion, etc se llevan a cabo, estas reacciones se efectuan de acuerdo con métodos conocidos per se Los ejemplos de dichos metodos incluyen los metodos

descriptos *Organic Functional Group Preparations*, Segunda Edición, Academic Press, Inc, publicado en 1989, *Comprehensive Organic Transformations* VCH Publishers Inc, publicado en 1989, etc

[Método de producción 1]

El compuesto (Ia) que tiene- $(CH_2)_{w3}$, $CONR^{sa}$ $(CH_2)_{w4}$ - para X en la formula (I), se produce, por ejemplo, mediante la siguiente reacción de amidación

(Reacción de amidación)



en la cual R^{sa} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, los otros símbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Como "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

La “reacción de amidación” incluye el siguiente “método que emplea un agente de deshidratación y condensación” y un “método que emplea un derivado reactivo del ácido carboxílico”.

I) Método que emplea un agente de deshidratación y condensación

El compuesto (III), de 1 a 5 equivalentes del compuesto (II), y de 1 a 2 equivalentes de un agente de deshidratación y condensación se hacen reaccionar en un solvente inerte. Si es necesario, la reacción puede llevarse a cabo con la coexistencia de 1 a 1,5 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y (o) una cantidad catalítica a 5 equivalentes de una base.

Los ejemplos del “agente de deshidratación y condensación” incluyen diciclohexilcarbodimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (WSC). Se prefiere en particular la WSC.

Los ejemplos del “solvente inerte” incluyen los solventes de nitrilo (con preferencia, acetonitrilo), los solventes de amida (con preferencia, DMF), los solventes de hidrocarburos halogenados (con preferencia, diclorometano), los solventes de éter (con preferencia THF). Dos o más clases de los mismos pueden mezclarse para obtener una relación apropiada para el uso.

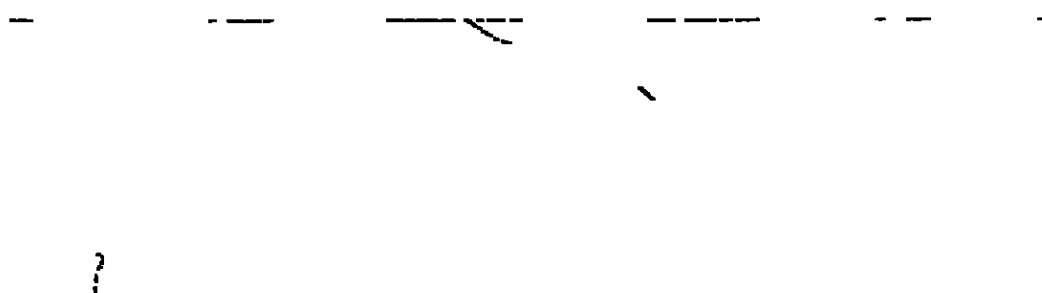
Los ejemplos de la “base” incluyen:

1) por ejemplo, las bases fuertes, tales como hidruros de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, etc), las amidas de metales alcalinos o de metales alcalinoterreos (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, díciclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc), alcóxidos inferiores de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, métoxido de sodio, etoxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc),

2) por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, etc), carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, carbonato de sodio , carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc) y carbonatos de hidrogeno de metales alcalinos o metales alcalinoterreos (por ejemplo, carbonato de hidrogeno sodico, carbonato de hidrogeno potasico, etc), y

3) por ejemplo, las aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina, DBU (1,8-diazabicyclo[5 4 0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4 3 0]non-5-eno), por ejemplo, bases orgánicas tales como los compuestos heterocíclicos básicos de piridina , imidazol, 2,6-lutidina, etc

Entre las bases anteriores, se prefieren trietilamina, 4-



dimetilaminopiridina, etc

La temperatura de reacción normalmente es la temperatura ambiente (0° C a 30° C, en adelante, la misma) El tiempo de reacción es, por ejemplo, de 10 a 24 horas

ii) Método que emplea un derivado reactivo de ácido carboxílico

Un derivado reactivo del compuesto (II) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 3 equivalentes) del compuesto (III) se hacen reaccionar en un solvente inerte De ser necesario, la reacción se puede llevar a cabo con la coexistencia de 1 a 10 equivalentes, con preferencia de 1 a 3 equivalentes de una base

Los ejemplos del "derivado reactivo" del compuesto (II) incluyen los haluros ácidos (por ejemplo, cloruro ácido, bromuro ácido, etc), mezclados con anhídridos ácidos (por ejemplo, anhídrido ácido con alquilo C₁₋₆-ácido carboxílico, arilo C₆₋₁₀-ácido carboxílico o alquilcarbonato C₁₋₆), ésteres activos (por ejemplo, ésteres con fenol que pueden tener sustituyentes, 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida, etc)

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el "fenol que puede tener sustituyentes" incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), nitro, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado La cantidad de sustituyentes oscila, por ejemplo, de 1 a 5

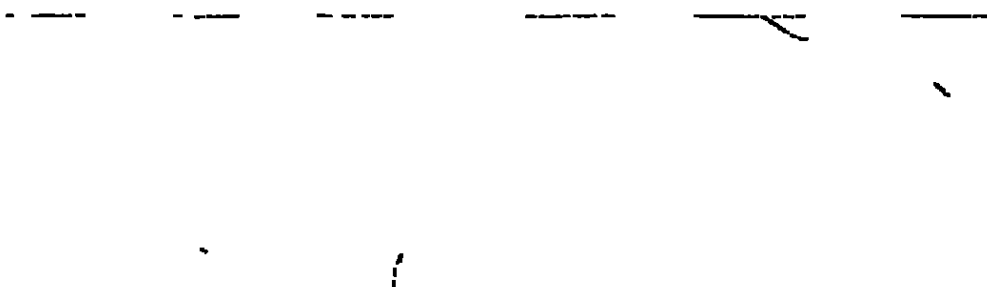
Como el "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" y el "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo cíclico que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos concretos de "fenol que puede tener sustituyentes" incluyen fenol, pentaclorofenol, pentafluorfenol, p-nitrofenol. El derivado reactivo es, con preferencia, un haluro ácido

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfoxido y agua. Es posible mezclar dos o mas clases de los mismos en una relacion apropiada para el uso. Se prefieren en especial el acetonitrilo, THF, diclorometano, cloroformo, etc

Como la "base", se emplean las mismas que antes. La base preferida es el hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de hidrogeno sodico, carbonato de hidrogeno potasico, trietilamina, piridina, etc

La temperatura de reaccion normalmente es de -20°C a 50°C , con preferencia, la temperatura ambiente. El tiempo de reaccion normalmente es de 5 minutos a 40 horas, con preferencia, de 1 a 18 horas



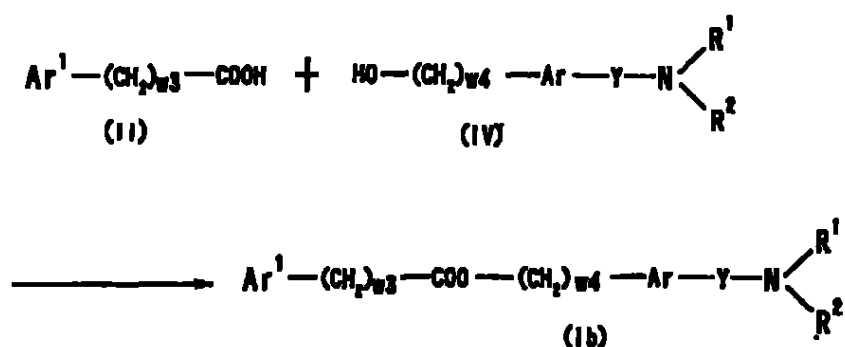
El compuesto (III) puede producirse a través de métodos conocidos per se. Por ejemplo, es posible preparar 6-amino-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina o su sal de acuerdo con los métodos que se describen en la WO 9838156. También, la 6-amino-2,3-dihidro-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol, 6-amino-3,4-dihidro-4-(2-dimetilaminoetil)-2H-1,4-benzoxazina, etc., puede elaborarse de acuerdo con los métodos descritos en la WO 9532967.

El antes referido "método que emplea un derivado reactivo de carboxi" también puede adoptarse cuando se produce un derivado de sulfonamida correspondiente o derivado de sulfinamida, a partir del ácido sulfónico de la fórmula $\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_{w3}-\text{SO}_2\text{OH}$ (los símbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente), o el ácido sulfinico de la fórmula $\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_{w3}-\text{SOOH}$ (los símbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente).

[Método de producción 2]

El compuesto (Ib) que tiene $-(\text{CH}_2)_{w3}-\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ para X en la fórmula (I), puede prepararse mediante la siguiente reacción de esterificación:

(Reacción de Esterificación)



en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Un derivado reactivo del compuesto (II) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 3 equivalentes) del compuesto (IV) se hace reaccionar en un solvente inerte Normalmente, esta reacción se lleva a cabo con la coexistencia de 1 a 10 equivalentes, con preferencia, de 1 a 3 equivalentes de una base

Como derivado reactivo del compuesto (II), se usa el mismo que antes Se prefiere en especial, un haluro acido

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de eter, los solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromáticos, solventes de nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfoxido Dos o mas clases de los mismos pueden mezclarse en una relacion apropiada para su uso En especial se prefieren, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, etc

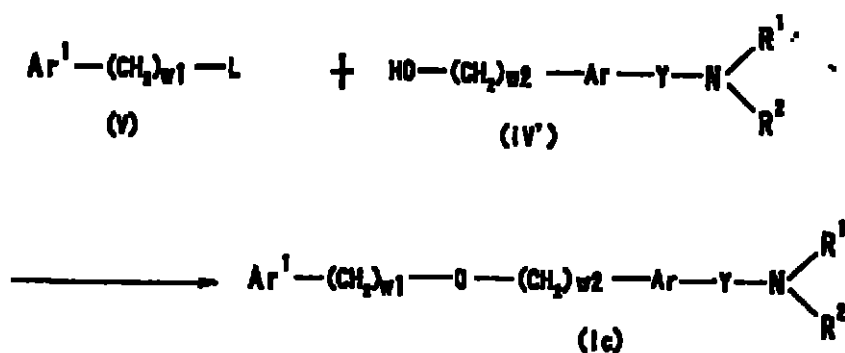
Como la "base", puede emplearse la misma que se usó anteriormente. La base es, con preferencia, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de hidrógeno sódico, carbonato de hidrógeno potásico, trietilamina, piridina, etc.

La temperatura de reacción normalmente varía entre -20°C y 50°C , con preferencia, es la temperatura ambiente. El tiempo de reacción normalmente es de 5 minutos a 40 horas, con preferencia, de 1 a 18 horas.

[Método de producción 3]

El compuesto (Ic) que tiene $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{O}(\text{CH}_2)_{w2}-$ para Y en la fórmula (I), puede producirse, por ejemplo, mediante la siguiente reacción de esterificación:

(Reacción de esterificación)



en la cual L es un grupo de salida, y los otros símbolos tienen el

mismo significado que se definiera anteriormente

Los ejemplos del "grupo de salida" para L incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc.), alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metansulfonilo, etansulfonilo, trifluometansulfonilo, etc.), arilsulfonilo C_{6-10} que puede tener sustituyentes, hidroxilo

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el "arilsulfonilo C_{6-10} que puede tener sustituyentes" incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc.), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} . La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Los ejemplos concretos del "arilsulfonilo C_{6-10} que puede tener sustituyentes" incluyen bencensulfonilo, p-toluensulfonilo, 1-naftalensulfonilo, 2-naftalensulfonilo

El "grupo de salida", con preferencia, es un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc.), metansulfonilo, trifluometansulfonilo, p-toluensulfonilo

El compuesto (IV') y alrededor de 1 a 5 equivalentes (con preferencia 1 a 2 equivalentes) del compuesto (V) se hacen reaccionar en solvente inerte, con la coexistencia de una base

Como la "base", puede emplearse la misma que se usó anteriormente. La base es, con preferencia, carbonato de potasio, carbonato

de hidrógeno de sodio, trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, etc. La cantidad de la base usada es normalmente, alrededor de 1 a 5 equivalentes con relación al compuesto (V).

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen solventes de alcohol, solventes de éter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromáticos, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido, agua. Dos o más clases de los mismos pueden mezclarse en una relación apropiada para su uso. Se prefieren en especial, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, etanol, piridina, etc.

La temperatura de reacción es de alrededor de -20°C a 100°C , con preferencia la temperatura ambiente hasta 80°C . El tiempo de reacción varía, por ejemplo de 5 horas a 1 día.

En el antes mencionado método de producción, cuando el grupo de salida es hidroxilo, por lo general puede emplearse la reacción de Mitsunobu. En la reacción de Mitsunobu, el compuesto (V) y 0,5 a 5 equivalentes (con preferencia entre 1 y 1,5 equivalentes) del compuesto (IV') se hacen reaccionar en solvente inerte con la coexistencia de 0,5 a 5 equivalentes (con preferencia de 1 a 1,5 equivalentes) de acetil-dicarboxilato etílico.

Los ejemplos del solvente inerte incluyen solventes de éter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromáticos, solventes de nitrito, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido. Dos o más clases de los mismos se pueden mezclar en una relación apropiada para su

uso. Se prefieren en especial: acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, etc.

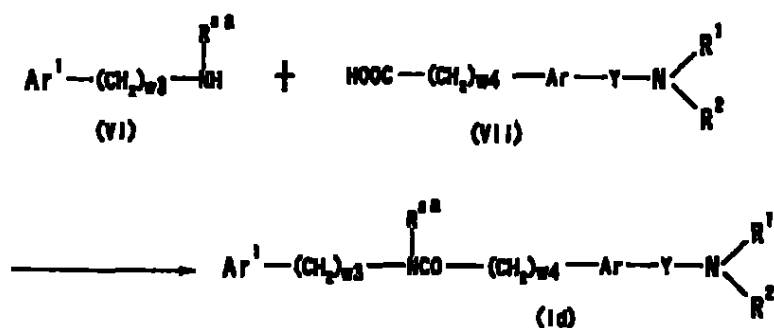
La temperatura de reacción normalmente varía entre -20°C y 50°C , con preferencia es la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es por lo general de 5 minutos a 40 horas, con preferencia de 1 a 18 horas.

El compuesto (IV') puede producirse mediante métodos que son conocidos per se. Por ejemplo, se pueden preparar 3-(N,N-dimetilamino)metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinol, 2-(N,N-dimetilamino)metil-6-hidroxitetralina, 6-hidroxi-2-piperidinometiltetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-hidroxitetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-7-hidroxitetralina, 6-hidroxi-2-(N-metilamino)metiltetralina, etc., de acuerdo con los métodos que se describen en la WO9838156.

[Método de producción 4]

El compuesto (Id) que tiene $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^{8a}\text{CO}(\text{CN}_2)_{w4}-$ para X en la fórmula (I), puede producirse, por ejemplo, mediante la siguiente reacción de amidación.

(Reacción de amidación)



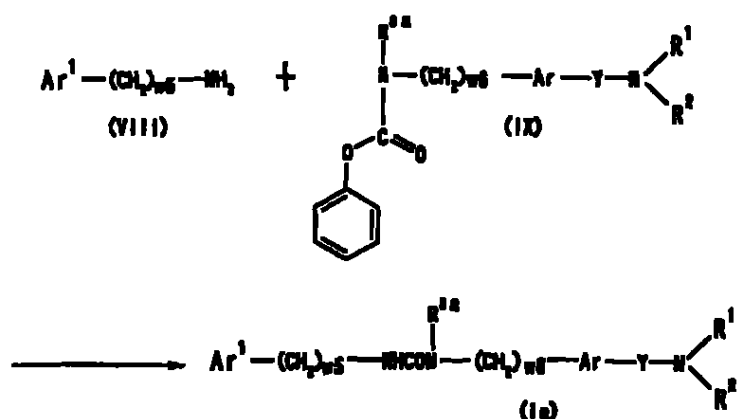
en la cual los símbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

Este metodo de produccion se lleva a cabo de acuerdo con el Método de produccion 1 antes detallado

[Método de producción 5]

El compuesto (Ie) que tiene $-(\text{CH}_2)_{w5}\text{NHCONR}^{\text{sa}}(\text{CN}_2)_{w6}-$ para X en la formula (I), puede obtenerse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion con urea

(Reaccion con urea)



en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

El compuesto (IX) y de 1 a 5 equivalentes (con preferencia entre 1 y 1,5 equivalentes) del compuesto (VIII) se hacen reaccionar en un solvente inerte con la coexistencia de una base

Como la "base", puede emplearse la misma que se uso anteriormente Con preferencia, la base es carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de hidrogeno sodico, carbonato de hidrógeno potasico, trietilamina, piridina, etc

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen los solventes de alcohol, los solventes de eter, los solventes de hidrocarburos halogenados, los solventes aromaticos, los solventes de nitrilo, los solventes de amida, los solventes de cetona, los solventes de sulfoxido, agua Dos o mas de estas clases pueden mezclarse en una proporcion adecuada para su uso Se

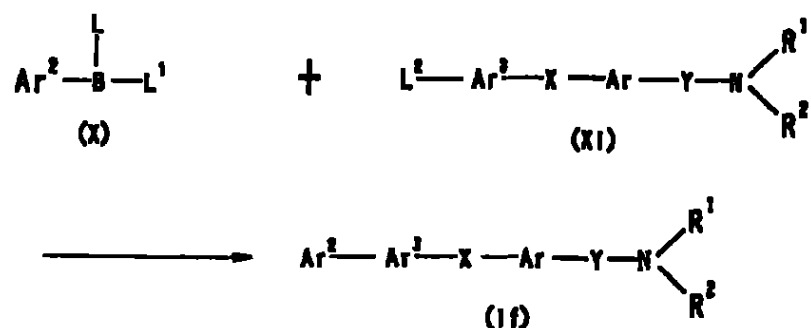
prefieren en especial, acetonitrilo, DMF, acetona, etanol, piridina, etc

La temperatura de reaccion por lo general varia entre -20°C y 100°C , con preferencia, es la temperatura ambiente hasta los 80°C . El tiempo de reaccion, por ejemplo, fluctua desde 0,5 horas hasta un día.

[Método de producción 6]

El compuesto (If) que tiene, para Ar^1 , un grupo aromático con ensamble de anillos ($\text{Ar}^2\text{-Ar}^3$) que puede tener sustituyentes en la fórmula (I), puede obtenerse, por ejemplo, mediante la siguiente reacción de acoplamiento de arilo

(Reacción de acoplamiento de arilo)



en la cual Ar^2 y Ar^3 son grupos aromáticos monocíclicos o grupos aromáticos condensados, cada uno de los cuales puede tener sustituyentes, L^1 es hidróxilo o alquilo C_{1-6} , L^2 es halógeno (con preferencia cloro, bromo) o trifluorometansulfonilo, los otros símbolos tienen el mismo significado

que se definiera anteriormente

Como "sustituyentes", "grupos aromáticos monocíclicos" y "grupos aromáticos condensados" en los "grupos aromáticos monocíclicos o grupos aromáticos condensados cada uno de los cuales puede tener sustituyentes" para Ar^2 y Ar^3 , pueden emplearse aquellos ejemplificados como el grupo antes referido Ar^1 . En especial, resulta preferible que tanto Ar^2 como Ar^3 sean grupos fenilo que puedan tener sustituyentes, y que Ar^2-Ar^3 sea bifenilo que pueda tener sustituyentes.

La reacción de acoplamiento de arilo puede realizarse de acuerdo con métodos conocidos per se, tales como el método que se describe en *Acta Chemica Scandinavica*, páginas 221-230, 1993, o los métodos análogos a los mismos.

El compuesto (X) y 1 a 3 equivalentes (con preferencia 1 a 1,5 equivalentes) del compuesto (XI) se hacen reaccionar en un solvente inerte en presencia de una base y un catalizador de metal de transición.

Como la base, puede emplearse la misma que se usó anteriormente. Con preferencia, la base es carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio, etc.

La cantidad de la "base" usada varía, por ejemplo, entre alrededor de 1 a 10 equivalentes en relación al compuesto (XI).

— — — — —

Los ejemplos del "catalizador de metal de transición" incluyen catalizador de paladio, catalizador de níquel. Los ejemplos del "catalizador de paladio" incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), carbono paladio. Los ejemplos del "catalizador de níquel" incluyen tetrakis(trifenilfosfina) níquel (0).

La cantidad del "catalizador de metal de transición" usado es de alrededor de 0,01 a 1 equivalente, con preferencia de alrededor de 0,01 a 0,5 equivalente, con relación al compuesto (XI).

La temperatura de reacción es la temperatura ambiente hasta los 150°C, con preferencia entre aproximadamente 80°C y 150°C. El tiempo de reacción es, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 48 horas.

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen agua, solventes de alcohol, solventes aromáticos. Dos o más clases de estos pueden emplearse en una relación apropiada para su uso. Especialmente se prefiere uno solo de estos solventes, tales como agua, etanol y tolueno, o resulta preferido un solvente en mezcla de dos o más clases de los mismos.

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de alcohol" incluyen metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol.

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de éter" incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano.

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de hidrocarburos halogenados" incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono

Los ejemplos de los antes referidos "solventes aromáticos" incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de hidrocarburos" incluyen hexano, pentano, ciclohexano

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de amida" incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de cetona" incluyen acetona, metiletilcetona.

Los ejemplos de los antes referidos "solventes de sulfoxido" incluyen sulfoxido de dimetilo (DMSO)

Los ejemplos de los antes citados "solventes de nitrilo" incluyen acetonitrilo, propionitrilo

En un compuesto de la invencion obtenido de esta manera, el grupo funcional intramolecular puede convertirse en un grupo funcional deseado mediante la combinaci3n de reacciones quimicas conocidas per se Los ejemplos de las reacciones quimicas incluyen la reacci3n de oxidaci3n, la

reacción de reducción, la reacción de alquilación, la reacción de hidrólisis, la reacción de aminación, la reacción de esterificación, la reacción de acoplamiento de arilo, la reacción de desprotección

En cada una de las reacciones anteriores, cuando los compuestos de materia prima poseen amino, carboxi, hidroxilo y/o carbonilo como sustituyentes, los grupos protectores que se usan generalmente en los productos químicos peptídicos, etc. pueden introducirse en estos grupos y el compuesto deseado puede obtenerse mediante la eliminación del grupo protector después de la reacción si es necesario

Los ejemplos del grupo protector para el amino incluyen formilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, etc.), benzoilo, aralquilo C_{7-10} -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc.), aralquilo C_{7-14} -carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, etc.), tritilo, ftaloilo, N,N-dimetilaminometileno, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildietilsililo, etc.), alqueno C_{2-6} (por ejemplo, 1-álilo, etc.). Aquellos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes: un átomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc.), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.) o nitro, etc.

Los ejemplos del grupo protector para el carboxi incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, etc.),

aralquilo C_{7-11} (por ejemplo, bencilo, etc), fenilo, tritilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilaililo, tert-butilaimetilaililo, tert-butildimentil-sililo, etc), alqueno C_{2-6} (por ejemplo, 1-aililo, etc) Estos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes un átomo de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro

Los ejemplos del grupo protector para el hidroxilo incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, etc) fenilo, tritilo, aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo, etc), formilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), benzoilo, aralquilo C_{7-10} -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc), 2-tetrahidropirranilo, 2-tetrahidrofuranilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildietilaililo, etc), alqueno C_{2-6} (por ejemplo, 1-aililo, etc) Estos grupos se pueden sustituir por 1 a 3 de entre los siguientes un átomo de halogeno (por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, etc), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro, etc

Los ejemplos del grupo protector para el carbonilo incluyen acetal ciclico (por ejemplo, 1,3-dioxano, etc) y acetal no ciclico (por ejemplo, dialquil C_{1-6} -acetal, etc)

La eliminacion de los grupos protectores antes mencionados puede llevarse a cabo de acuerdo con metodos conocidos per se, tales como los que se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis*, publicado por

John Wiley e hijos (1980) Por ejemplo, se pueden usar los métodos que emplean ácido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutylamonio, acetato de paladio, haluro de trialkylsililo (por ejemplo, yoduro de trimetil-sililo, bromuro de trimetil-sililo, etc), y un metodo de reduccion, etc

Un compuesto de la invención puede aislarse y purificarse mediante metodos conocidos per se, tales como extraccion de solventes, cambio de propiedades líquidas, transdisolucion, cristalización, recristalizacion, cromatografía, etc

Tambien es posible aislar y purificar los compuestos de un compuesto de la invencion, o sus sales mediante el uso de los mismos metodos conocidos antes citados, aunque también pueden usarse como materias primas en el siguiente proceso, como una mezcla de reaccion sin ser aislados

Un compuesto de la invencion posee una excelente acción antagonica del receptor de la MCH, y por lo tanto resulta de utilidad como un agente destinado a la prevención o al tratamiento de las enfermedades causadas por la MCH. Por otro lado, un compuesto de la invencion presenta una baja toxicidad y tiene una excelente absorbencia oral y transitivity intracerebral

Por consiguiente, es posible administrar en forma segura un antagonista de la hormona concentradora de la melanina (en adelante,

tambien abreviado como "antagonista de la MCH"), el cual comprende un compuesto de la invencion, a los mamíferos (por ejemplo, ratas, ratones, conejillos de Indias, conejos, ovejas, caballos, cerdos, ganado vacuno, monos, humanos, etc) como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de las enfermedades causadas por la MCH

Aqui, los ejemplos de las enfermedades causadas por la MCH incluyen la obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad hiperinsulinar, obesidad hiperplasmica, adiposidad hipofiseal, obesidad hipoplasmica, obesidad por hipotiroidismo, obesidad hipotalamica, obesidad sintomatica, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadica, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central, etc], hiperfagia, trastornos emocionales, trastornos de las funciones reproductivas, trastornos de la memoria, demencia, trastornos hormonales

Un compuesto de la invencion es tambien es util como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como la diabetes, complicaciones diabeticas (por ejemplo, retinopatía diabética, neuropatia diabética, nefropatia diabética, etc), arteriosclerosis y gonitis

Asimismo, un compuesto de la invencion resulta de utilidad como un agente anorexigeno

Un antagonista de la MCH y una composicion farmaceutica de la

invencion pueden emplearse en combinacion con una terapia alimentaria (por ejemplo, terapia alimentaria para la diabetes) y ejercicio

Un antagonista de la MCH y una composición farmaceutica de la invencion pueden producirse sometiendo el compuesto (I) o el compuesto (I') respectivamente, tal como esta, o junto con un portador farmacologicamente aceptable, a un proceso de fabricacion farmacéutico de acuerdo con un metodo conocido per se

Aqui, los ejemplos de los portadores farmacologicamente aceptables incluyen varias sustancias portadoras, tanto organicas como inorgánicas, que se usan comúnmente como materiales para las preparaciones farmaceuticas, tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes, en preparaciones solidas, solventes agentes solubilizantes, agentes de suspension, agentes isotonicantes, agentes amortiguadores (buffer), agentes suavizantes, en preparaciones liquidas Tambien, en el proceso de fabricación farmaceutica, es posible el empleo de aditivos tales como antisepticos, antioxidantes, agentes colorantes, edulcorantes, absorbentes, agentes humectantes, de ser necesario

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, manitol, almidon, almidon de maiz, celulosa cristalina, acido silicico anhidro ligero

Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal

Los ejemplos de los aglutinantes incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio

Los ejemplos de los desintegradores incluyen almidon, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetil-almidón de sodio, hidroxipropil-celulosa con bajo nivel de sustitucion (L-HPC)

Los ejemplos de los solventes incluyen el agua destilada para inyeccion, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sesamo, aceite de maiz

Los ejemplos de los agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio

Los ejemplos de los agentes de suspensión incluyen los tensioactivos tales como estearil-trietanolamina, sulfato laurilico de sodio, acido laurilamino-propionico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, o polimeros hidrofílicos, tales como alcohol polivinilico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa

Los ejemplos de los agentes isotonicantes incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol

Los ejemplos de los agentes amortiguadores (buffer) incluyen soluciones amortiguadoras de fosfato, acetato, carbonato y citrato

Los ejemplos de los agentes suavizantes incluyen alcohol bencilico

Los ejemplos de los antisepticos incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencilico, fenetil-alcohol, acido dehidroacetico y acido sórbico

Los ejemplos de los antioxidantes incluyen sulfito y ácido ascorbico

Un antagonista de la MCH y una composicion farmacéutica de la invencion pueden administrarse en forma segura por la via oral o parenteral (por ejemplo, por administración local, rectal o endovenosa) en diversas formas de dosificacion, por ejemplo, como farmacos orales, tales como tabletas (incluyendo las tabletas recubiertas con azucar y las tabletas recubiertas con peliculas), polvos, granulos, capsulas (incluyendo las capsulas blandas), soluciones, y preparaciones parenterales, tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutaneas, inyecciones endovenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, etc), preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones nasales, preparaciones percutaneas, pomadas, etc), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales, etc), preparaciones de

liberación sostenida (por ejemplo, microcapsulas de liberacion sostenida, etc), pellets, infusiones para suero, etc

El contenido del compuesto (I) en un antagonista de la MCH de la invencion y el contenido del compuesto (I') en la composicion farmaceutica de la invencion, por ejemplo, varian entre aproximadamente 0,1 a 100 por ciento en peso del antagonista de la MCH o de la composición farmaceutica completa, respectivamente

La dosis de un antagonista de la MCH y de una composición farmacéutica de la invencion puede seleccionarse en forma apropiada, segun el individuo al que vaya a practicarse la administracion, la via de administración, la enfermedad, etc

Por ejemplo, la dosis diaria cuando el antagonista de la MCH o una composicion farmacéutica de la invencion se administran por la via oral a un paciente adulto que padece de obesidad (peso corporal aproximadamente 60 kg), es de alrededor de 0,1 a aproximadamente 500 mg, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, con mayor preferencia, de aproximadamente 3 a aproximadamente 100 mg, en terminos del compuesto (I) o del compuesto (I'), cada uno de los cuales es un ingrediente activo Esta cantidad puede dividirse de una a varias dosis por dia para la administracion

El antagonista de la MCH y la composicion farmaceutica de la invencion pueden emplearse en combinación con otras drogas

concomitantes que no interfieren con el antagonista de la MCH y la composicion farmaceutica de la invencion, con el objeto de "fortalecer el efecto terapeutico contra la obesidad", "reducir la dosis de antagonista de la MCH", etc Los ejemplos de los farmacos concomitantes incluyen los "agentes para el tratamiento de la diabetes", "agentes para el tratamiento de las complicaciones diabeticas", "agentes para el tratamiento de la obesidad distintos de los antagonistas del MCH", "agentes para el tratamiento de la hipertension", "agentes para el tratamiento de la hiperlipidemia (agentes para el tratamiento de la arteriosclerosis)", "agentes para el tratamiento de artritis", "agentes anti-ansiedad", "antidepresivos" Dos o mas de estos farmacos concomitantes se pueden combinar en una relacion apropiada para su uso

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de diabetes" incluyen los sensibilizados de la insulina, potenciados de la secrecion de insulina, biguanidas, insulinas, inhibidores de la α -glucosidasa, antagonistas del receptor de adrenalina β_3

Los ejemplos de los sensibilizantes de la insulina incluyen pioglitazona o su sal (con preferencia, clorhidrato), troglitazona, rosiglitazona o su sal (con preferencia, maleato), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702

Los ejemplos de los potenciadores de la secrecion de insulina incluyen las sulfonilureas Los ejemplos concretos de las sulfonilureas incluyen tobutamida, clorpropamida, trazamida, acetohexamida,

glicopirámida y su sal de amonio

Además de los antes mencionados, los ejemplos de los potenciadores de la secreción de la insulina incluyen repaglinida, nateglinida, mitoglinida (KAD-1229), JTT-608

Los ejemplos de las biguanidas incluyen metformina, buformina, fenformina.

Los ejemplos de las insulinas incluyen las insulinas animales extraídas del páncreas bovino o porcino, la insulina humana semisintética, la cual se sintetiza enzimáticamente a partir de la insulina extraída del páncreas porcino, insulina humana sintetizada por ingeniería genética, usando el *Escherichia coli* y levadura. Como insulina, también se emplea insulina-zinc, con un contenido de 0,45 a 0,9 (p/p)% de zinc, protomina-insulina-zinc producidos a partir del cloruro de zinc, sulfato de protamina y insulina. Por otra parte, la insulina puede ser un fragmento o un derivado (por ejemplo, INS-1, etc.)

La insulina también puede incluir varios tipos, tales como el tipo de insulina de acción ultra-inmediata, del tipo de acción inmediata, del tipo en dos fases, del tipo intermedio, del tipo de acción prolongada, etc., y estos pueden seleccionarse según la condición patológica del paciente.

Los ejemplos de los inhibidores de la α -glucosidasa incluyen acarbosa, voglibosa, miglitol, emiglitato

Los ejemplos de los antagonistas del receptor de la adrenalina β_3 incluyen AJ-9677, BMS-196085, SB-226352, AZ40140

Además de los anteriores, los ejemplos de los "agentes destinados al tratamiento de la diabetes" incluyen ergoset, pramlintida, leptina, BAY-27-9955

Los ejemplos de los antes referidos "agentes destinados al tratamiento de las complicaciones diabéticas" incluyen los inhibidores de la reductasa de la aldosa, inhibidores de la glicacion, inhibidores de la cinasa C de las proteínas

Los ejemplos de los inhibidores de la reductasa de la aldosa incluyen torulestato, eparlestato, imirestato, zenarestato, SNK-860, zopolrestato, ARI-509, AS-3201

Los ejemplos de los inhibidores de la glicacion incluyen pimagedina

Los ejemplos de los inhibidores de la cinasa C de las proteínas incluyen NGF, LY-333531

Ademas de los que se citaran anteriormente, los ejemplos de los "agentes para el tratamiento de las complicaciones diabeticas" incluyen alprostadil, clorhidrato de tiaprida, cilostazol, clorhidrato de mexiletina, eicosapentato de etilo, memantina, pimagedlina (ALT-711)

Los ejemplos de los "agentes para el tratamiento de la obesidad, distintos de los antagonistas de la MCH" a los que se hiciera referencia anteriormente, incluyen los inhibidores de la lipasa y los anorexígenos

Los ejemplos de los inhibidores de la lipasa incluyen orlistato

Los ejemplos de los anorexígenos incluyen mazindol, dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, bupropión, (S)-sibutramina, SR-141716, NGD-95-1

Además de los antes mencionados, los ejemplos de los "agentes para el tratamiento de la obesidad distintos de los antagonistas de la MCH" incluyen lipstatina

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de la hipertensión" incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de calcio, los abridores de canales de potasio, los antagonistas de la angiotensina II

Los ejemplos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril (clorhidrato), lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril, manidipina (clorhidrato)

Los ejemplos de los antagonistas de calcio incluyen nifedipina,

amlodipina, efonidipina, nicardipina

Los ejemplos de abridores de los canales de potasio incluyen levoromokalim, L-27152, AL0671, NIP-121

Los ejemplos de los antagonistas de la angiotensina II incluyen losartan, candesartan cilexetil, valsartan, irbesartan, CS-866, E4177

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de la hiperlipidemia (agentes para el tratamiento de la arteriosclerosis)" incluyen los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, los compuestos de fibrato

Los ejemplos de los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA incluyen pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, cerivastatina, itavastatina, ZD-4522 o las sales de los mismos (por ejemplo, las sales sodicas, etc)

Los ejemplos de los compuestos de fibrato incluyen benzafibrato, clinofibrato, clofibrato, simfibrato

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de artritis" incluyen ibuprofeno

Los ejemplos de los antes citados "agentes anti-ansiedad" incluyen clordiazepoxido, diazepam, oxazolam, medazepam, cloxazolam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, fludizepam

Los ejemplos de los "antidepresivos" antes referidos incluyen fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, paroxetina, sertralina.

El tiempo de administración de las antes citadas drogas concomitantes no tiene limitaciones. El antagonista de la MCH o la composición farmacéutica y las drogas concomitantes se pueden administrar al paciente en forma simultánea o en distintos momentos.

Las dosificaciones de las drogas concomitantes pueden determinarse de acuerdo con las dosificaciones clínicamente utilizadas y pueden seleccionarse de un modo apropiado según el paciente, la vía de administración y las enfermedades y combinaciones de fármacos.

Las formas de administración para las drogas concomitantes no tienen ninguna limitación particular siempre que se emplee un antagonista de la MCH o una composición farmacéutica en combinación con las drogas concomitantes en el momento de la administración. Los ejemplos de dichas formas de administración incluyen: 1) la administración de una sola preparación obtenida mediante la preparación simultánea del antagonista de la MCH o la composición farmacéutica junto con las drogas concomitantes; 2) la administración simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparación por separado del antagonista de la MCH o la composición farmacéutica, y las drogas concomitantes a través de la misma vía de administración; 3) una administración escalonada de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparación por separado del

antagonista de la MCH o la composición farmacéutica, y las drogas concomitantes, a través de la misma vía de administración; 4) la administración simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparación por separado del antagonista de la MCH o la composición farmacéutica, y las drogas concomitantes, a través de diferentes vías de administración; 5) la administración escalonada de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la preparación por separado del antagonista de la MCH o la composición farmacéutica, y las drogas concomitantes, a través de diferentes vías de administración (por ejemplo, la administración del antagonista de la MCH o la composición farmacéutica; y las drogas concomitantes en este orden; o la administración en el orden inverso).

La relación de combinación del antagonista de la MCH o la composición farmacéutica con las drogas concomitantes puede seleccionarse de un modo apropiado, de acuerdo con el paciente que se somete a dicha administración, a la vía de administración y a las enfermedades, etc.

Esta invención se relaciona asimismo con un "producto farmacéutico que comprende un antagonista de la hormona concentradora de la melanina en combinación con al menos una especie seleccionada del grupo que consiste en un agente para el tratamiento de la diabetes, un agente para el tratamiento de la hipertensión y un agente para el tratamiento de la arteriosclerosis".

Aquí, el "antagonista de la hormona concentradora de la melanina" no tiene ninguna limitación específica, toda vez que se trate de un compuesto que tenga una acción antagónica de la hormona concentradora de la melanina y puede ser un compuesto peptídico, o bien, un compuesto no peptídico

Como "un agente para el tratamiento de la diabetes", "un agente para el tratamiento de la hipertensión" y "un agente para el tratamiento de la arteriosclerosis", pueden emplearse aquellos ejemplificados como las drogas concomitantes antes citadas

Estas drogas pueden usarse de la misma manera que con la antes referida "combinación del antagonista de la MCH de la invención con las drogas concomitantes"

MEJOR MODO DE REALIZAR LA INVENCION

La presente invención se explicará más detalladamente por medio de los siguientes Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos de preparación y Ejemplos experimentales. Sin embargo, ellos no limitan esta invención y pueden ser modificados en su alcance que no se desvíe del de la presente invención

En los siguientes Ejemplos de referencias y Ejemplos, "temperatura ambiente" significa de 0 a 30° C. Se utilizó sulfato de magnesio anhidro o

- - - - -

sulfato de sodio anhidro para secar la capa organica “%” significa porcentaje en peso, salvo que se especifique otra cosa

Los espectros de absorcion infrarroja se determinaron por medio del metodo de reflectancia difusa, utilizando un espectrofotometro infrarrojo del tipo transformado de Fourier

FABMS (pos) es el espectro de masa determinado por el método (+), en la *Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry*, espectrometria de masa de bombardeo rápido de atomos

Otros simbolos utilizados en la descripcion tienen los siguientes significados

s	singulete
d	doblete
t	triplete
q	cuarteto
m	multiplete
br	amplio
J	constante de acoplamiento
Hz	Hertz
CDCl ₃	cloroformo pesado
DMSO-d ₆	dimetilsulfoxido pesado
THF	tetrahidrofurano
DMF	N,N - dimetilformamida

DMSO	dimetilsulfoxido
WSCD	1 - etil - 3 - (3 - dimetilaminopropil) carbodimida
WSC	clorhidrato de 1 - etil - 3 - (3 - dimetilaminopropil) carbodimida
¹ H-NMR	resonancia nuclear de protones (las sustancias libres se miden usualmente en CDCl ₃)
IR	espectro de absorcion infrarroja
Me	metilo
Et	etilo
HOBt	1 - hidroxil - 1H - benzotriazol
IPE	éter diisopropilico
DMAP	4 - dimetilaminopiridina

En la presente especificacion y graficos, cuando las bases y los bases y aminoácidos se indican por códigos, estos códigos se basan en aquellos de la Nomenclatura bioquímica de la Comision IUPAC - IUB o los codigos comunes en las areas pertinentes. Los ejemplos de estos codigos se indican mas abajo. Es decir que, cuando pueden existir algunos isomeros opticos, la forma L se indica siempre y cuando no se especifique otra cosa.

DNA	ácido desoxirribonucleico
cDNA	ácido desoxirribonucleico complementario
A	adenina
T	timina
G	guanina

C:	citosina
RNA:	ácido ribonucleico
mRNA:	ácido ribonucleico mensajero
dATP :	trifosfato de desoxiadenosina
dTTP:	trifosfato de desoxitimidina
dGTP:	trifosfato de desoxiguanosina
dCTP:	trifosfato de desoxicitidina
ATP:	trifosfato de adenosina
EDTA:	ácido etilendiamin - tetraacético
SDS:	dodecilsulfato sódico
EIA:	inmunoensayo enzimático
Gly:	glicina
Ala:	alanina
Val:	valina
Leu:	leucina
Ile:	isoleucina
Ser:	serina
Thr:	treonina
Cys:	cisteína
met:	metionina
Glu:	ácido glutámico
Asp:	ácido aspártico
Lys:	lisina
Arg:	arginina
His:	histidina
Phe:	fenilalanina

Tyr	tirosina
Tro	triptofan
Pro	prolina
Asn	asparagina
Gln	glutamina
pGl	piroglutamina
Me	grupo metilo
Et	grupo etilo
Bu	grupo butilo
Ph	grupo fenilo
TC	grupo tiazolidin - 4 (R) - carboxamida

Los sustituyentes, los grupos de protección y los reactivos frecuentemente usados en esta especificacion se indican por medio de los siguientes simbolos

Tos	p - toluensulfonilo
CHO	formilo
Bzl	bencilo
Cl ₂ Bzl	2,6 - diclorobencilo
Bom	benciloximetilo
Z	benciloxicarbonilo
Cl - Z	2 - clorobenciloxicarbonilo
Br - Z	2 - bromobenciloxicarbonilo
Boc	t - butoxicarbonilo
DNP	dinitrofenol

Trt	trítico
Bum	t - butoximetilo
Pmoc	N - 9 - fluorenilmetoxycarbonilo
HOBt	1 - hidroxibenzotriazol
HOObt	3,4 - dihidro - 3 - hidroxí - 4 - oxo - 1,2,3 - benzotriazina
HONB	1 - hidroxí - 5 - norbornen - 2,3 - dicarbodimida
DCC	N,N' - diciclohexilcarbodimida

La IDENTIDAD DE SECUENCIA NO en el LISTADO DE SECUENCIAS en la especificación de la presente invención muestra las siguientes secuencias

[ID DE SECUENCIA No 1] muestra un ADN sintético usado para la selección de una rata SLC-1 que codifica cDNA

[ID DE SECUENCIA No 2] muestra un ADN sintético usado para la selección de una rata SLC-1 que codifica cDNA

[ID DE SECUENCIA No 3] muestra una secuencia completa de aminoácidos de SLC-1 de rata

[ID DE SECUENCIA No 4] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1 de rata, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agregó al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agregó al lado 3'

[ID DE SECUENCIA No 5] muestra una ribosonda usada para determinar la cantidad de mRNA de SLC-1 expresado en cada clon de las celulas CHO de expresion de SLC-1 de rata

[ID DE SECUENCIA No 6] muestra un ADN sintetico usado para obtener cDNA para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 7] muestra un cebador usado para preparar cDNA de filamento doble para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 8] muestra una secuencia de base completa de cDNA para codificar SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 9] muestra una secuencia de aminoacidos completa de SLC-1 humano

[ID DE SECUENCIA No 10] muestra un ADN sintético usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (S) humano

[ID DE SECUENCIA No 11] muestra un ADN sintético usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (S) humano

[ID DE SECUENCIA No 12] muestra un ADN sintetico usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (L) humano

[ID DE SECUENCIA No 13] muestra un ADN sintético usado para seleccionar cDNA para codificar SLC-1 (L) humano

[ID DE SECUENCIA No 14] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1(S) humano, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agregó al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agregó al lado 3'

[ID DE SECUENCIA No 15] muestra una secuencia de bases completa de cDNA de SLC-1(L) humano, en la cual la secuencia de reconocimiento Sal I se agregó al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agregó al lado 3'

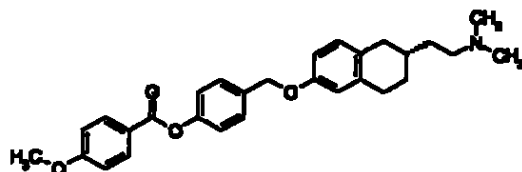
[ID DE SECUENCIA No 16] muestra una ribosonda usada para determinar la cantidad de mRNA de SLC-1 expresado en cada clon de células CHO de expresión de SLC-1(S) humano y células CHO de expresión de SLC-1(L)

El DH10B/phSLC1L8 del *Escherichia coli* transformante, transformado por un ADN que contiene plásmidos, que codifica la secuencia de bases que se muestra en la ID DE SECUENCIA NO 9, obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-6, se encuentra en depósito en el Instituto Nacional de Biociencia y Tecnología Humana (NIBH, del inglés *National Institute of Bioscience and Human-Technology*), Agencia de la Ciencia Industrial y Tecnología, Ministerio de Industria y Comercio Internacional, con el número de depósito FERM BP-6632, desde el 1º de

febrero de 1999, y en el Instituto para la Fermentación, Osaka, Japon (IFO), con el numero de deposito IFO 16254, desde el 1° de enero de 1999

Ejemplo de referencia 1

2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil - 6 - (4 - [(4 - metoxifenil)carboniloxi] benciloxi)tetralina



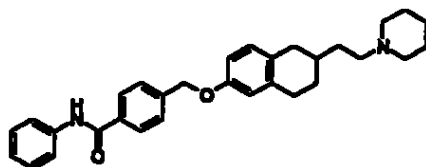
Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40%, 0,95 g) se agrego por goteo a una solución de THF (6 ml) de 2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), 4 - metoxibenzoato de 4 - (hidroximetil)fenilo (530 mg), y trifenilfosfina (430 mg) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentro. El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo, hexano - hexano acetato de etilo = 10 1), y el compuesto que figura en el titulo (320 mg) se obtuvo luego de la recristalización (acetato de etilo - hexano).

Punto de fusion 111 - 146° C

$[\alpha]_D^{20} = +44,4^\circ$ (c=0,502, metanol)

Ejemplo de referencia 2

N - fenil - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida

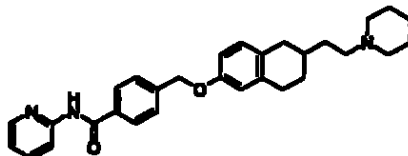


Trietilamina (0,11 ml) se agregó a una suspensión de THF (3 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil] oximetil]benzoato (300 mg) Además, se agregó por goteo una solución de THF (0,5 ml) de cloruro de trimetilacetilo (92 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente, la cual se agitó durante 1 hora Se agregó por goteo una solución de THF (0,5 ml) de anilina (85 mg) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó durante 1 hora Luego de agitar la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio y la extracción se llevó a cabo utilizando una solución mixta de acetato de etilo y THF La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró El residuo se recrystalizó a partir de THF - metanol - IPE para obtener el compuesto que figura en el título (150 mg)

Punto de fusión 183 - 185° C

Ejemplo de referencia 3

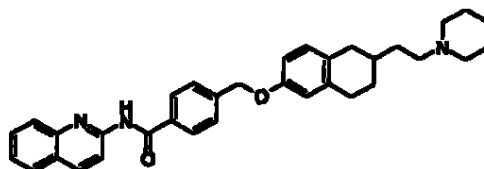
4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] - N - (2 - piridinil)benzamida



Trietilamina (0, 11 ml) se agrego a una suspension de THF (6 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg) Se agrego por goteo cloruro de trimetilacetilo (0,095 ml) a la suspension obtenida bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a la temperatura ambiente, la cual se agito durante 1 hora Se agrego por goteo una solucion de THF (1,0 ml) de 2 - aminopiridina (110 mg) a la mezcla de reaccion bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 1 hora Luego la mezcla de reaccion se agito a temperatura ambiente durante 6 horas, y a 60° C durante 12 horas, la cual se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas A la mezcla de reaccion se agrego una solucion saturada de bicarbonato de sodio y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizo (acetato de etilo - IPE) para obtener el compuesto que figura en el título (30 mg)

Ejemplo de referencia 4

4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] - N - (2 - quinolinil)benzamida

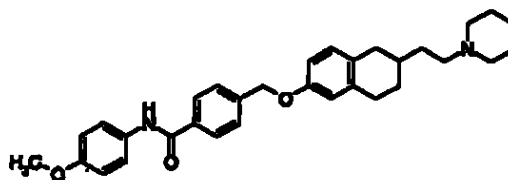


Trietilamina (0,22 ml) se agrego a una suspension de THP (6 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg) Ademias, se agrego por goteo cloruro de trimetilacetilo (0,095 ml) bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a la temperatura ambiente, la cual se agito durante 1 hora Una solucion de THF (1,0 ml) de 2 - aminoquinolina (170 mg) se agrego por goteo a la mezcla de reaccion bajo enfriamiento con hielo, que se agito a temperatura ambiente durante 12 horas Una solucion saturada de bicarbonato de sodio se agrego a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THP), y se recrystalizo (acetato de etilo - eter diisopropilico) para obtener el compuesto que figura en el titulo (41 mg)

Punto de fusion 135 - 138°

Ejemplo de referencia 5

N - (4 - metoxifenil) - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida

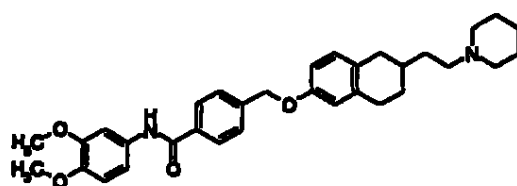


WSCD (0,11 ml) se agrego a una solución DMP (2 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (170 mg), 4 - metoxianilina (53 mg), HOBt (70 mg) y DMAP (60 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas. Una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 y agua se agregaron a la mezcla de reacción, y la extracción se llevo a cabo utilizando una solución mixta de THF y acetato de etilo. La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro. El residuo se purifico cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THF) y se recristalizó (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (140 mg).

Punto de fusion 193 - 196° C

Ejemplo de referencia 6

N - (3,4 - dimetoxifenil) - 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzamida

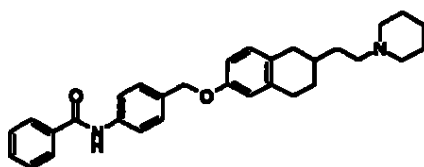


WSCD (forma libre, 0,2 ml) se agrego a una solución de DMF (3 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg), 3,4 - dimetoxianilina (120 mg), HOBt (120 mg) y DMAP (100 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 12 horas. Una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % se agrego a la mezcla de reaccion, y los cristales resultantes se recogieron por filtracion. Los cristales se lavaron con agua, luego se secaron. Los cristales se purificaron utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recrystalizaron (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el título (330 mg).

Punto de fusion 178 - 180° C

Ejemplo de referencia 7

6 - [4 - (benzoylamino)benziloxy] - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina

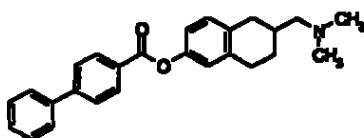


Hidruro de sodio (oleoso al 60 %, 85 mg) se agrego a una solución de DMF de 6 - hidroxí - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (500 mg) a temperatura ambiente que se agito durante 1 hora N - [4 - (bromometil)fenil]benzamida (670 mg) se agrego a la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 1 hora Se agregó agua a la mezcla de reaccion, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recrystalizó (acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el titulo (200 mg)

Punto de fusión 176 - 179° C

Ejemplo de referencia 8

4 - bifenililcarboxilato de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - tetralinilo



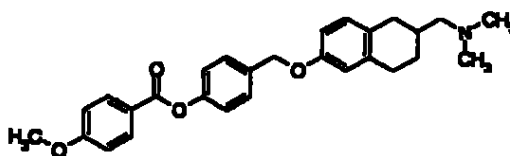
Ácido 4 - bifenililcarboxílico (580 mg) y WSC (560 mg) se agregaron a una solución de piridina (6 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), la cual se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas Se agregaron una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua a la mezcla de reaccion, y la

extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 10 1), y se recristalizó (hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (300 mg)

Punto de fusion 85 - 86° C

Ejemplo de referencia 9

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxifenil)carboniloxi]benciloxi]tetralina



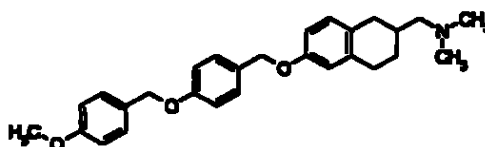
Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40%, 950 mg) se agrego por goteo a una solución de THF (3 ml) de 2 [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (150 mg), 4 - metoxibenzoato de 4 - (hidroximetil)fenilo (570 mg) y trifenilfosfina (574 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito durante 3 horas La mezcla de reaccion se concentro, y el residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 6 1), y

se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el título (175 mg)

Punto de fusión 119 - 121° C

Ejemplo de referencia 10

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [(4 - metoxibencil)oxi]benciloxi]tetralina

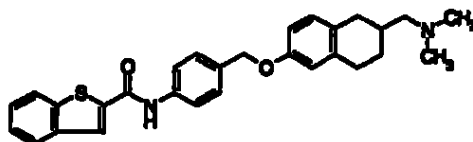


Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40%, 1,91 g) se agrego por goteo a una solución de THF (6 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), alcohol 4 - [(4 - metoxibencil)oxi]bencilico (1,07 g) y trifenilfosfina (1,15 g) a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentro, y el residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 10/1), y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el título (260 mg)

Punto de fusión 106 - 111° C

Ejemplo de referencia 11

6 - [4 - [(1 - benzotiofen - 2 - il)carbonilamino]benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

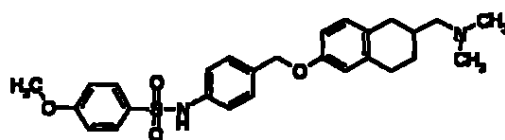


Una gota de DMF se agrego a una solución de THF (4 ml) de ácido 1 - benzotiofen - 2 - carboxílico (230 mg), y también se agrego cloruro de oxalilo (0,23 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, la cual se disolvió en THF (1 ml). La solución obtenida se agrego por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - (4 - aminobenciloxi) - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg), que se agitó durante 15 minutos. Tras agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, a la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizó (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el título (250 mg).

Punto de fusión 165 - 169° C

Ejemplo de referencia 12

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxifenil) sulfonilamino]benciloxi]tetralina

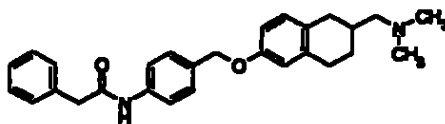


Una solución de THF (1 ml) de cloruro de 4 - metoxibencensulfonilo (270 mg) se agrego por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N dimetilamino) metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 15 minutos. Luego de agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, a la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró. El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recrystalizó (acetato de etilo - IPE) para obtener el compuesto que figura en el título (260 mg).

Punto de fusión 137 - 140° C

Ejemplo de referencia 13

6 - [4 - (bencilcarbonilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

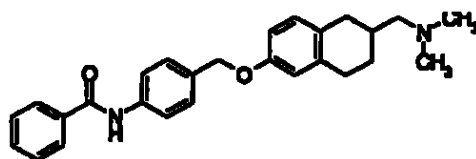


Una solución de THF (1 ml) de cloruro de fenilacetilo (200 mg) se agrego por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil) oxo] - 2 - [(N,N - dimetilamino) metil] tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 15 minutos. Luego de agitar a temperatura ambiente por otros 15 minutos mas, se agrego una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró. El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 2:1), y se recrystalizó para obtener el compuesto que figura en el titulo (175 mg).

Punto de fusión 130 - 135° C

Ejemplo de referencia 14

6 - [4 - (benzoylamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] tetralina

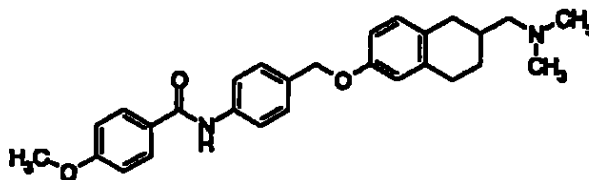


Cloruro de benzoilo (0,14 ml) se agregó por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recrystalizó (THP - IPE) para obtener el compuesto que figura en el título (240 mg).

Punto de fusión 128 - 133° C

Ejemplo de referencia 15

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxibenzoil)amino]benciloxi]tetralina

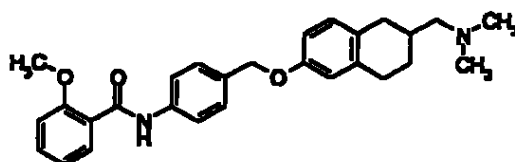


Cloruro de p - anisoilo (0,20 ml) se agrego por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil) - oxí] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agrego una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro. El residuo se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recrystalizo (THP - IPE) para obtener el compuesto que figura en el título (300 mg)

Punto de fusión 155 - 159° C

Ejemplo de referencia 16

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(2 - metoxibenzoil)amino]benciloxi]tetralina



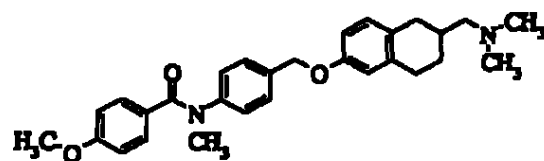
Cloruro de o - anisoilo (0,15 ml) se agrego por goteo a una solución de piridina (4 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N -

dimetilamino)metil]tetralina (200 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y luego se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo THP), y se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el título (200 mg).

Punto de fusión 106 - 108° C

Ejemplo de referencia 17

6 - [4 - [N - (4 - metoxibenzoyl) - N - metilamino)benciloxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



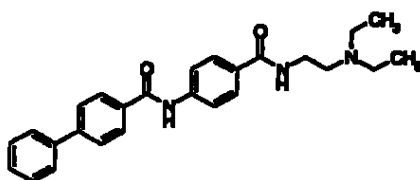
Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40 %, 960 mg) se agregó por goteo a una solución de THF (3 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (150 mg), N - [4 - (hidroximetilfenil) - 4 - metoxi - N - metilbenzamida (600 mg) y trifenilfosfina (570 mg) a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 12 horas. Luego de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se

purifico utilizando cromatografía en columna en gel de sílice (solvente de desarrollo hexano - acetato de etilo - acetato de etilo metanol = 1 2), y luego se purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo=2 1) para obtener el compuesto que figura en el título (185 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,20 - 1,50 (1H, m), 1,80 - 2,46 (5H, m), 2,25 (6H, s), 2,68 - 2,86 (3H, m), 3,47 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,52 - 6,76 (4H, m), 6,84 - 7,14 (3H, m), 7,22 - 7,38 (4H, m)

Ejemplo de referencia 18

4 - bifenilicarboxamida de N - [4 - [[[2 - (dietilamino)etil]amino]carbonil]fenilo]



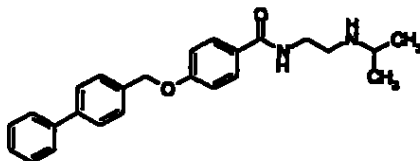
Cloruro de oxalilo (0,46 ml) y DMF (1 gota) se agregaron a una solución de THF (15 ml) de ácido 4 - bifenilicarboxílico (0,879 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 ml), el cual se agregó por goteo a una suspensión de THF (20 ml) de clorhidrato procainamida (1,078 g) y trietilamina (1,4 ml) a 0° C. Tras agitar a 0° C durante 30 minutos, se agregó a la mezcla de reacción

una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y luego se concentro. El residuo se recrystalizó utilizando metanol para obtener el compuesto que figura en el título (1,147 g)

Punto de fusión 237 - 240° C (descomposición)

Ejemplo de referencia 19

4 - (4 - bifenililmetoxi) - N - [2 - (isopropilamino)etil]benzamida

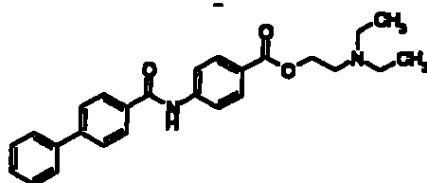


WSC (0,708 g), HOBt (0,521 g), N - isopropil - etilendiamina (0,353 g) y trietilamina (1 ml) se agregaron a una solución mixta de benzoato de 4 - (4 - bifenililmetoxi) (1,007 g) en THF (30 ml) y acetonitrilo (30 ml). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavo con una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco y luego se concentro. El residuo se recrystalizo utilizando etanol para obtener el compuesto que figura en el título (0,806 g)

Punto de fusion 150 - 154° C

Ejemplo de referencia 20

4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de 2 - (N,N - dietilamino)etilo

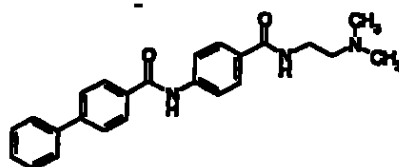


Cloruro de oxalilo (0,39 ml) y DMF (1 gota) se agregaron a una solución de THF (15 ml) de ácido 4 - bifenilicarboxílico (1,091 g) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 ml), y se agregó por goteo a una suspensión de THF (30 ml) de clorhidrato de procaina (1,091 g) y trietilamina (0,67 ml) a 0° C. Luego de agitar a 0° C durante 30 minutos, se agregó a la mezcla de reacción una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El residuo se recristalizó utilizando acetato de etilo / hexano para obtener el compuesto que figura en el título (0,728 g).

Punto de fusion 146 - 149° C

Ejemplo de referencia 21

4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino]carbonil]fenilo]



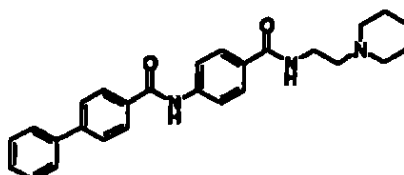
WSC (0,248 g), HOBt (0,156 g), N,N - dimetiletildiamina (0,097 g) y trietilamina (0, 21 ml) se agregaron a una solución mixta de benzoato de 4 - (4 - bifenililcarbonilamino) (0,323 g) en THF (15 ml) y acetonitrilo (15 ml) Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró El residuo se recristalizó utilizando metanol / éter dietílico para obtener el compuesto que figura en el título (0,100 g)

Punto de fusión 261 - 264° C (descomposición)

Los compuestos descritos en los Ejemplos de referencia 22 a 25 que figuran a continuación se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 21,

Ejemplo de referencia 22

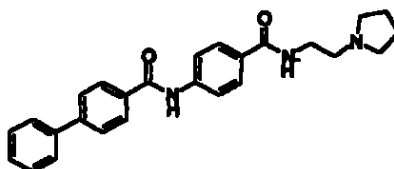
4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (piperidinoetil)amino]carbonil]fenilo]



Punto de fusión 247 - 252° C (descomposición)

Ejemplo de referencia 23

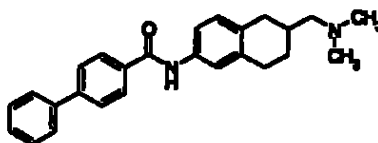
4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (1 - pirrolidinil)etil]amino]carbonil]fenilo]



Punto de fusión 241 - 245° C (descomposición)

Ejemplo de referencia 24

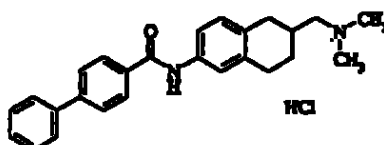
4 - bifenililcarboxamida de N - [2 - (N, N - dimetilamino) metil - 6 - tetralinilo]



Punto de fusion 164 - 166° C

Ejemplo de referencia 25

Clorhidrato de N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - bifenililcarboxamida



Punto de fusion >250° C

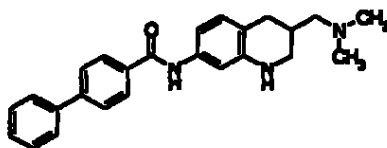
$^1\text{H-NMR}$ δ 1,24 - 1,54 (1H, m), 1,84 - 2,10 (2H, m), 2,20 - 2,50 (3H, m), 2,26 (6H, s), 2,79 - 3,01 (3H, m), 7,10 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,28 - 7,54 (5H, m), 7,60 - 7,82 (5H, m), 7,94 (2H, d, $J=8$ Hz)

IR (KBr) 3028, 2910, 2640, 1658, 1538, 1417, 746, 701 cm^{-1}

- - - - -

Ejemplo de referencia 26

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenilicarboxamida

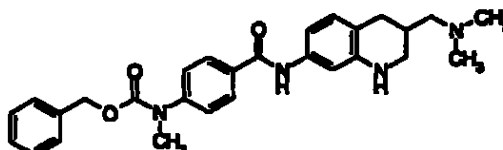


Una gota de DNF se agregó a una solución de THF de 4 - ácido bifenilicarboxílico (145 mg), y cloruro de oxalilo (0,1 ml) se agregó por goteo a la solución bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en THF (1 ml), que se agregó por goteo a una solución de piridina (1,5 ml) de 7 - amino - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidroquinolina (150 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Luego de elevar la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando una solución mixta de THF y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El residuo se recristalizó utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el título (180 mg).

Punto de fusión 206 - 211° C

Ejemplo de referencia 27

4 - [N - [(benciloxi)carbonil] - N - metilamino] - N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil]benzamida

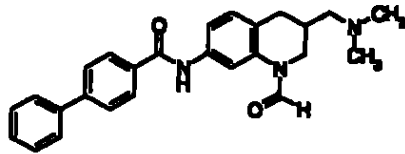


Una gota de DMF se agregó por goteo a una solución de THF (2 ml) de ácido 4 - [N - [(benciloxi)carbonil] - N - metilaminobenzoico (210 mg), y luego se agregó por goteo bajo enfriamiento con hielo cloruro de oxalilo (0,1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en THF (1 ml), el cual se agregó por goteo a una solución de piridina (1,5 ml) de 7 - amino - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidroquinolina (150 mg) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó luego durante 30 minutos. Luego de elevar la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando una solución mixta de THF y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El residuo se recristalizó utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el título (220 mg).

Punto de fusión 167 - 172° C

Ejemplo de referencia 28

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1 - formil - 1,2,3,4 - tetrahydro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida

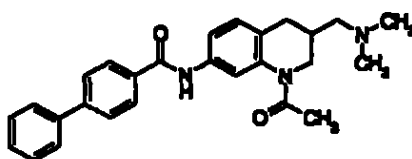


Acido acético anhídrido (0,1 ml) se agrego al acido formico (1 ml), y se agito a 55° C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agrego N - (3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahydro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % para alcalinizar la mezcla, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro. El residuo se recristalizó utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el título (80 mg).

Punto de fusión 134 - 138° C

Ejemplo de referencia 29

N - [1 - acetil - 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahydro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida

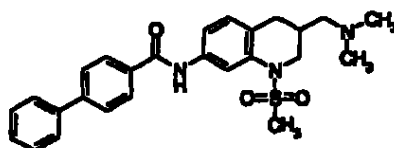


Cloruro de acetilo (0,02 ml) se agrego a una solución de piridina (1 ml) de N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agito durante 15 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro. El residuo se recristalizó utilizando THP - IPE para obtener el compuesto que figura en el título (64 mg).

Punto de fusión 167 - 173° C

Ejemplo de referencia 30

N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1 - metilsulfonil - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida

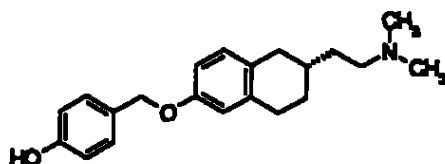


Cloruro de metansulfonilo (0,02 ml) se agrego a una solución de piridina (1 ml) de N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenilcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, a la mezcla de reacción se agrego cloruro de metansulfonilo (0,02 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agito a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se agrego una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. La capa organica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro. El residuo se recrystalizó utilizando THP - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (64 mg).

Punto de fusión 184 - 188° C

Ejemplo de referencia 31

2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - (4 - hidroxifenil) metoxitetralina



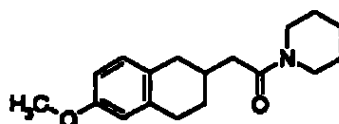
Una solución de THF (2 ml) de 2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - [4 - (4 - metoxifenilcarbonyloxi) fenilmetoxi]tetralina (330 mg) se agregó por goteo a una suspensión de THF (4 ml) de hidruro aluminico de litio (60 mg) bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio para basificar la mezcla, y el precipitado se eliminó por filtración con celita. Luego de concentrar el filtrado, el residuo se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (solvente de desarrollo acetato de etilo - metanol), y se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el título (70 mg).

Punto de fusión 132 - 135° C

$$[\alpha]_D^{20} = +56,9^\circ (c=0,505, \text{metanol})$$

Ejemplo de referencia 32

2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil) - 1 - piperidino - 1 - etanona

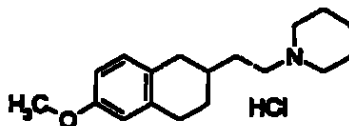


Acido 2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil)acético (8,8 g) se disolvio en una solución mixta de THP (150 ml) y acetonitrilo (50 ml), luego se agregaron a la solución piperidina (5,2 g), WSC (12 g), HOBt (6,0 g) y trietilamina (17 ml), la cual se agito a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agrego agua a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. La capa organica se lavó con acido clorhídrico 1 N, agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro. El residuo se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el título (10,3 g). La recristalización a partir de hexano dio como resultado cristales de los siguientes puntos de fusión.

Punto de fusion 59 - 61° C

Ejemplo de referencia 33

Clorhidrato de 6 - metoxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina

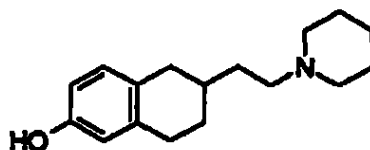


Una solución de THF (50 ml) de 2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil) - 1 - piperidino - 1 - etanona (9,80 g) se agrego por goteo a una suspensión de THF (100 ml) de hidruro aluminico de litio (1,94 g) bajo enfriamiento con

hielo La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a 60° C durante 30 minutos, y se agito durante 30 minutos Luego de enfriar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, se agrego una solución acuosa de hidroxido de sodio 1 N para basificar la mezcla de reaccion, y el precipitado se eliminó por filtración con celita El filtrado se concentro y el residuo se convirtió en un clorhidrato, que luego se recristalizo a partir de etanol - IPE para obtener el compuesto que figura en el título (9,80 g)
Punto de fusion 189 - 191° C

Ejemplo de referencia 34

6 - hidroxí - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina

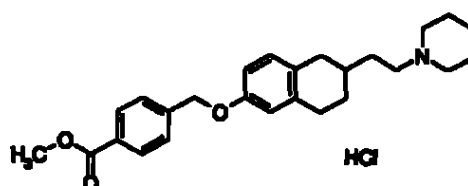


Clorhidrato de 6 - metoxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (9,3 g) se agrego al acido bromhidrico al 48% (50 ml), y se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 4 horas Luego de concentrar la mezcla de reacción a presion reducida, se agrego una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo para alcalinizar la capa acuosa, y la capa acuosa se extrajo utilizando una solucion mixta de THF y acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El cristal resultante se lavó con IPE para obtener el compuesto que figura en el título (5,8 g)

Punto de fusión 154 - 157° C

Ejemplo de referencia 35

Clorhidrato de metil 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato

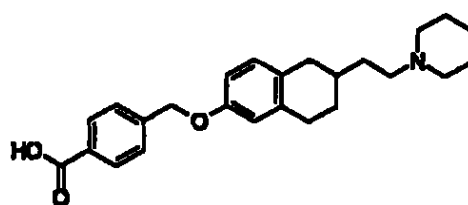


Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40 %, 5,10 g) se agrego por goteo a una solución de THP (15 ml) de 6 - hidroxí - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (1,50 g), 4 - (hidroximetil)benzoato de metilo (1,44 g), y trifenilfosfina (2,60 g) a temperatura ambiente, y se agito durante 12 horas, y luego se concentro El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 15 l), que se convirtio en clorhidrato El clorhidrato se recrystalizo (metanol - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,36 g)

Punto de fusión 190 - 193° C

Ejemplo de referencia 36

Ácido 4 - ([2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] benzoico

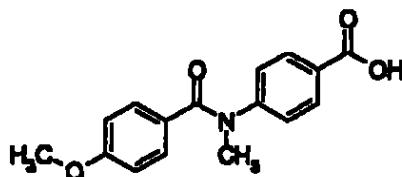


Una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,8 ml) se agregó a una solución de metanol (20 ml) de clorhidrato de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato de metilo (1,06 g), que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas. Luego de concentrar la mezcla de reacción, se agregó agua a la mezcla de reacción. Además, se agregó ácido clorhídrico 1 N para ajustar al valor 7 el pH de la mezcla. Los cristales resultantes se filtraron para obtener el compuesto que figura en el título (0,93 g). La recristalización a partir de etanol dio como resultado cristales de los siguientes puntos de fusión:

Punto de fusión 105 - 108° C

Ejemplo de referencia 37

Ácido 4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino]benzoico

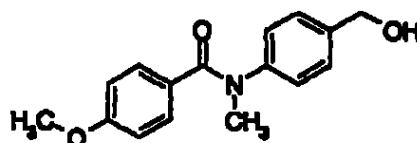


Una solución acuosa (50 ml) de carbonato de sodio (23 g) se agregó a una solución de THP (50 ml) de ácido 4 - (metilamino) benzoico (5,0 g), y cloruro de p - anisole (5,6 g) se agregó por goteo a la solución bajo enfriamiento con hielo, se agitó durante 15 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo para acidificar la capa acuosa, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna en gel de sílice (solvente de desarrollo hexano hexano acetato de etilo = 1 2), y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el título (4,8 g)

Punto de fusión 157 - 160° C

Ejemplo de referencia 38

N - [4 - (hidroximetil)fenil] - 4 - metoxi - N - metilbenzamida



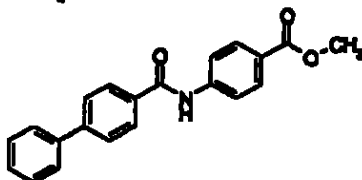
Una solución de THF (1 M, 16 ml) de borano se agregó por goteo a una solución de THF (10 ml) de ácido 4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino]benzoico (1,14 g) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó

durante 15 minutos, y luego se agito a temperatura ambiente durante 1 hora tras agregar agua a la mezcla de reaccion, se agregó tambien ácido clorhídrico 1 N, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y bicarbonato de sodio saturado, una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró El residuo se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 1 2), y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (770 mg)

Punto de fusion 85 - 90° C

Ejemplo de referencia 39

4 - (4 - bifenililcarbonylamino)benzoato de metilo



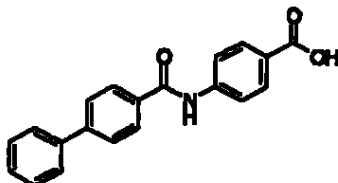
Cloruro de oxalilo (1,2 ml) y DMF (0,04 ml) se agregaron a una solución de THF (30 ml) de ácido 4 - bifenililcarboxílico (2,184 g) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reaccion se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentro El residuo se disolvio en THF (15 ml), que se agrego por goteo a una solución de THF (30 ml) de 4 - aminobenzoato de metilo (1,512 g) y trietilamina (2,1 ml) a 0° C Luego

de agitar la mezcla de reaccion a 0° C durante 30 minutos, se agrego una solución de ácido cítrico al 10% a la mezcla de reaccion y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El cristal crudo resultante se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,179 g)

Punto de fusion 247 - 251° C

Ejemplo de referencia 40

Acido 4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoico



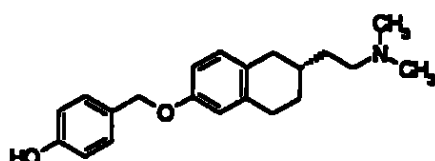
Una solucion acuosa de hidroxido de sodio (8 ml) se agrego a una solucion mixta de 4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de metilo (1,998 g) en THP (60 ml) y metanol (20 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas A la mezcla de reacción se agrego acido clorhidrico 1 N (10 ml), y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa orgánica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro Los cristales crudos resultantes se secaron con eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,760 g)

Punto de fusion >320° C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7,37 - 7,57 (3H, m), 7,77 (2H, d), 7,85 (2H, d), 7,95 (4H, s), 8,08 (2H, d), 10,56 (1H, s)

Ejemplo de referencia 41

2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - (4 - nitrobenziloxy)tetralina

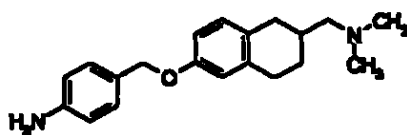


Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40 %, 9,53 g) se agregó por goteo a una solución de THF (15 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (1,5 g), alcohol 4 - nitrobenzílico (3,35 g), y trifenilfosfina (5,74 g) a temperatura ambiente, y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 8/1) y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el título (1,29 g)

Punto de fusión 83 - 89° C

Ejemplo de referencia 42

6 - (4 - aminobenziloxy) - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



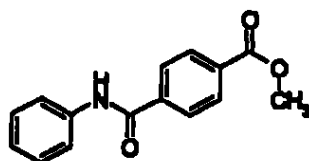
Luego de agregar ácido acético (6 ml) a una solución de THF (12 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - (4 - nitrobenziloxy) tetralina (1,91 g) bajo enfriamiento con hielo, se agregó además zinc en polvo (3,67 g), y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. Al residuo se agregaron una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y acetato de etilo, el precipitado se eliminó por filtración con celita, y el filtrado se extrajo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo - 4 : 1) para obtener el compuesto que figura en el título (1,05 g).

Polvo amorfo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,18 - 1,50 (1H, m), 1,70 - 2,50 (5H, m), 2,24 (6H, s), 2,72 - 2,86 (3H, m), 3,68 (2H, brs), 4,88 (2H, s), 6,58 - 6,82 (4H, m), 6,99 (1H, s), 7,14 - 7,30 (2H, m)

Ejemplo de referencia 43

4 - anilino carbonilbenzoato de metilo

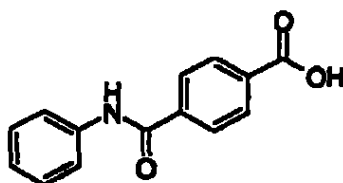


Acido 4 - metoxycarbonilbenzoico (540 mg), anilina (0,27 ml), WSC (863 mg) y trietilamina (0,84 ml) se agregaron a THF (20 ml) Luego de agitar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de reaccion se colocó en agua, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1) La capa organica se lavo con agua, una solucion saturada de bicarbonato de sodio y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro Los cristales crudos resultantes se recrystalizaron a partir de acetato de etilo - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (659 mg)

Punto de fusion 189 - 190° C

Ejemplo de referencia 44

Acido 4 - anilincarbonilbenzoico



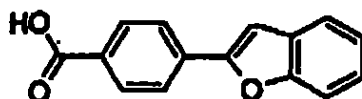
8 moles de una solucion acuosa de hidroxido de sodio (8 ml) se agrego a metanol (16 ml) - solucion de THF (6 ml) de 4 - metil -

anilino-carbonilbenzoato (511 mg), la cual se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó 1 mol de ácido clorhídrico para ajustar el pH de la mezcla al valor de 5, la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1:1). La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El residuo resultante se lavó con hexano para obtener el compuesto que figura en el título (480 mg).

Punto de fusión: 305 - 307° C

Ejemplo de referencia 45

Ácido 4 - (2 - benzo[b]furanil)benzoico



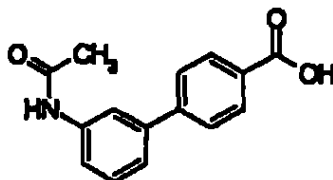
Ácido benzofuranil - 2 - bórico (2,1 g), tetratrilfenilfosfina de paladio (200 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio se agregaron a una solución de tolueno (40 ml) - etanol (10 ml) de 4 - bromobenzoato de etilo (2,3 g), que se mantuvo a reflujo a 80° C durante 5 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (solvente de desarrollo: acetato

de etilo hexano = 1 4), y se concentro, el cual se disolvió en metanol (10 ml) - THF (10 ml), 8 moles de una solución acuosa de hidróxido de sodio (8 ml) se agregó a la solución resultante a temperatura ambiente, la cual se agito durante 2 horas. Tras agregar 1 mol de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción para acidificar la mezcla, la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1). La capa orgánica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El residuo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el título (2,272 g).

Punto de fusión 292 - 294° C

Ejemplo de referencia 46

Ácido 3' - acetilamino - 4 - bifenililcarboxílico

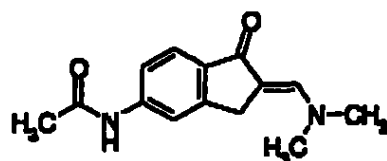


El compuesto que figura en el título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 45.

Punto de fusión 300 - 301° C

Ejemplo de referencia 47

N - [2 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 1 - oxo - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il]acetamida

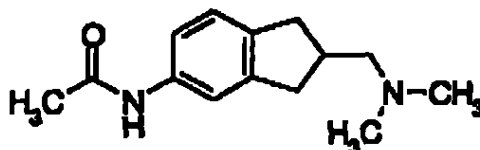


Dimetilformamida dimetilacetal se agregó a 5 - acetamido - 1 - indanona (2,5 g, 13,2 mmol), que se agitó a 100° C durante 3,5 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. Los productos crudos resultantes se recogieron, se lavaron con acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el título (2,73 g)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,08 (3H, s), 3,13 (6H, s), 3,87 (2H, s), 7,31 (1H, s), 7,52 (2H, m), 7,86 (1H, s), 10,16 (1H, s)

Ejemplo de referencia 48

N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il] acetamida



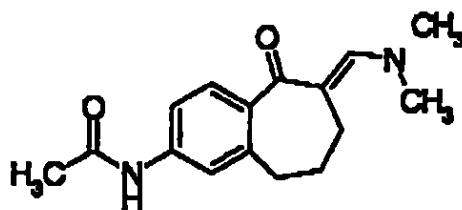
N - [2 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 1 - oxo - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il] acetamida (2,70 g, 12,3 mmol) obtenida en el Ejemplo de

referencia 47 y paladio sobre carbono al 10 % (0,3 g) se agregaron a una solución mixta de metanol (60 ml) y ácido acético (6 ml), la cual se agitó a 40° C bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 día. Luego de filtrar el catalizador, el filtrado se destiló a presión reducida. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1 N (15 ml), que se lavó con acetato de etilo. Luego se agregó carbonato de potasio a la mezcla, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó utilizando sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo: acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,15 (3H, s), 2,25 (6H, s), 2,28 (2H, m), 2,61 (3H, m), 3,02 (2H, m), 7,11 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,39 (1H, s)

Ejemplo de referencia 49

N - [6 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il]acetamida



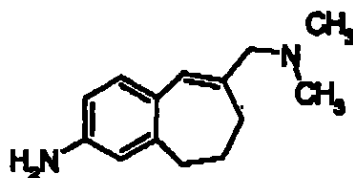
El compuesto que figura en el título se obtuvo realizando la misma operación que en el Ejemplo de referencia 47, utilizando N - (5 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahydro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il)acetamida

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,78 - 1,90 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,34 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 2,74 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,11 (6H, s), 7,21 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,48 - 7,63 (3H, m), 7,73 (1H, s)

Punto de fusión 177 - 180° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter dietílico)

Ejemplo de referencia 50

8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - amina

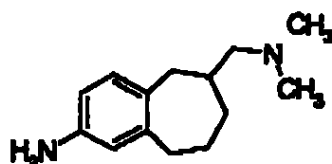


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa realizando la misma operación que en el Ejemplo 41 - 2), utilizando N - [6 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahydro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il] acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 49

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,90 - 2,01 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,35 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 2,72 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 2,91 (2H, s), 3,7 (2H, br, NH_2), 6,28 (1H, s), 6,40 - 6,50 (2H, m), 6,94 (1H, d, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 51

6 - [(dimetilamino)metil] - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten
- 2 - amina

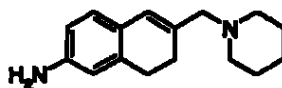


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa realizando la misma operación como en el Ejemplo de referencia 48, utilizando 8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - amina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,30 - 1,63 (3H, m), 1,65 - 2,22 (10H, m), 2,44 - 2,80 (4H, m), 3,5 (2H, br, NH_2), 6,35 - 6,48 (2H, m), 6,92 (1H, d, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 52

6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina



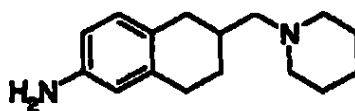
1) Una mezcla de 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona (11 g) obtenida en el Ejemplo 41 - 1) y piperidina (100 ml) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 24 horas. Luego de destilar un exceso de piperidina a presión reducida, el residuo resultante se cristalizó utilizando tetrahidrofurano - éter isopropílico para obtener 6 - acetamido - 2 - (1 - piperidinilmetiliden) - 1 - tetralona (7 g) como polvo de color amarillo claro.

2) El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo 41 - 2), utilizando 6 - acetamido - 2 - (1 - piperidinilmetiliden) - 1 - tetralona obtenida en el punto 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,44 - 1,57 (6H, m), 2,25 - 2,34 (6H, m), 2,72 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 2,98 (2H, s), 3,59 (2H, s), 6,23 (1H, s), 6,45 - 6,47 (2H, m), 6,81 (1H, d, $J=8,7$ Hz)

Ejemplo de referencia 53

6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina



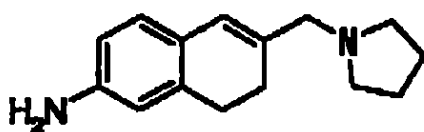
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de

referencia 48, utilizando 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 52

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,25 - 2,82 (19H, m), 3,36 (2H, bs), 6,44 - 6,49 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 54

6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina

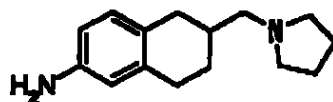


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,76 - 1,80 (4H, m), 2,30 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,47 - 2,49 (4H, m), 2,74 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,13 (2H, s), 3,59 (2H, brs), 6,26 (1H, s), 6,45 - 6,47 (2H, m), 6,82 (1H, d, $J=8,6$ Hz)

Ejemplo de referencia 55

6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina

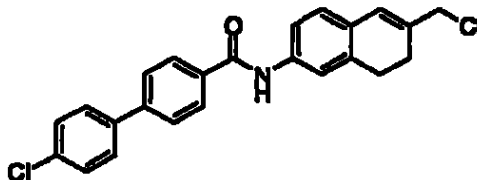


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 48, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,45 - 1,90 (1H, m), 1,55 - 2,80 (16H, m), 3,48 (2H, brs), 6,44 (1H, s), 6,47 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 6,88 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 56

4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



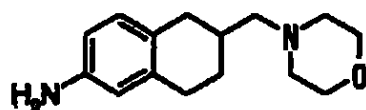
Luego de agregar cloroformato de 1 - cloroetilo (0, 23 ml) a una solución de tetrahidrofurano (30 ml) de 4' - cloro - N - [6 - (dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (750 mg) a -78°C , la temperatura de la solución se elevó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión

reducida Este residuo resultante se cristalizó utilizando tetrahidrofurano - n - hexano para obtener el compuesto que figura en el título (600 mg)

Punto de fusión 179 - 181° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo de referencia 57

6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina

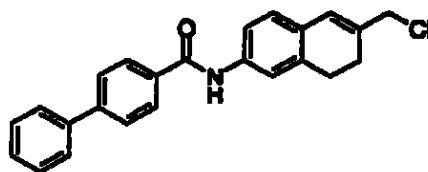


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando por orden las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 52 y en el Ejemplo de referencia 48, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - 5 tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,22 - 1,41 (1H, m), 1,80 - 1,82 (2H, m), 2,22 - 2,34 (10H, m), 3,50 (2H, s), 3,69 - 3,72 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,44 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,85 (1H, d, J=8,1 Hz)

Ejemplo de referencia 58

N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

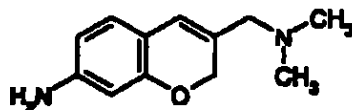


El compuesto que figura en el título se obtuvo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 56, utilizando la N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo 47

Punto de fusión 163 - 165° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo de referencia 59

3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - amina

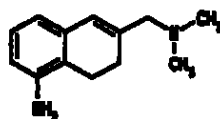


El compuesto que figura en el título se obtuvo realizando por orden las mismas operaciones que en los Ejemplos 41 - 1) y 41 - 2), utilizando la 7 - acetilamino - 3,4 - dihidrocromen - 4 - ona

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,20 (6H, s), 2,94 (2H, s), 3,66 (2H, brs), 4,71 (2H, s), 6,16 - 6,21 (2H, m), 6,76 (1H, d, J=7,8 Hz)

Ejemplo de referencia 60

6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 1 - naftalenamina



1) Clorhidrato de 4 - (2 - aminofenil)butanoato de metilo (7,20 g, 0,037 mol) sintetizado por medio de un método conocido por documentos (Synthetic communications, 26 (18), 3443 (1996) y trietilamina (5,06 g, 0,05 mol) se disolvieron en tetrahidrofurano (60 ml) A la mezcla de reaccion se agrego por goteo cloruro de acetilo (3,51 g, 0,045 mol), que se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y acido clorhídrico 1 N, y se llevo a cabo la extracción La capa organica se lavó con agua, se concentró y se secó Una solucion mixta de acetato de etilo - n - hexano (1 : 1) se agregó al residuo El producto cristalizado se recogio por filtracion para obtener metil 4 - (2 - acetilaminofenil)butanoato (6,40 g) como un polvo blanco
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,77 - 1,86 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,41 - 2,45 (2H, m), 2,59 - 2,62 (2H, m), 3,74 (3H, s), 7,03 (1H, t, $J=7,3$ 20 Hz), 7,11 - 7,12 (1H, m), 7,22 (1H, t, $J=7,3$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,33 (1H, s)

2) Acido polifosforico (100 g) se calento a 130° C Luego se agrego bajo agitación 4 - (2 - acetilaminofenil)butanoato de metilo (6,40 g, 0,027 mol) obtenido en 1) Tras agitar durante 1 hora, la mezcla de reaccion se vertio en agua helada, y se agregaron acetato de etilo y agua, luego la

extraccion se llevo a cabo agregando agua La capa organica se lavo con una solucion saturada de carbonato de hidrogeno sódico y una solucion acuosa de cloruro de sodio, y se concentró Una solucion mixta de acetato de etilo - n - hexano (1 : 1) se agrego al residuo, y el producto cristalizado se recogió por filtracion para obtener 5 - acetilamino - 1 - tetralona (2,80 g) como un polvo blanco

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,10 - 2,19 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,66 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 2,84 (2H, t, $J=5,7$ Hz), 7,06 (1H, brs), 7,34 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 7,82 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,95 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

3) La 5 - acetilamino - 1 - tetralona (0,6 g, 3,0 mmol) obtenida se disolvió en dimetilformamida dimetilacetal (20 ml), que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 4 horas El producto cristalizado se recogio por filtracion y se lavo con acetato de etilo, para obtener 5 - acetilamino - 2' - (dimetilamino)metiliden - 1 - tetralona (0,58 g) como un polvo amarillo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,21 (3H, s), 2,68 - 2,72 (2H, m), 2,86 - 2,90 (2H, m), 3,11 (6H, s), 7,26 - 7,31 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,69 (1H, s), 7,92 (1H, m)

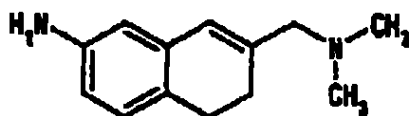
4) Triacetoxihidroborato de sodio (424 mg, 2,0 mmol) se disolvio en una solucion mixta de acetato de etilo (5 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) bajo enfriamiento con hielo La 5 - acetilamino - 2 - dimetilaminometiliden - 1 - tetralona (129 mg, 0,5 mmol) obtenida en 3) se agregó a la mezcla, la cual se agito durante 15 minutos La mezcla de reaccion se concentro, y al residuo se agregaron metanol (10 ml) y

borhidruro de sodio (38 mg, 1 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró. Ácido clorhídrico 5 N y acetato de etilo se agregaron al residuo, y se llevó a cabo la extracción. La capa acuosa se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregaron una solución de hidróxido de sodio 4 N y acetato de etilo, y se llevó a cabo la extracción. La capa orgánica se lavó con agua, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo: acetato de etilo / n-hexano = 1 / 1), para obtener el compuesto que figura en el título (80 mg) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,24 (6H, s), 2,37 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,63 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,97 (2H, s), 3,58 (2H, brs), 6,29 (1H, s), 6,53 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,57 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,97 (1H, t, $J=8,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 61

7 - [(dimetilamino)metil] - 5,6 - dihidro - 2 - naftalenamina



1) 7 - nitro - 1 - tetralona (8,32 g, 0,044 mol) y ácido clorhídrico concentrado (24 ml, 0,29 mol) se disolvieron en metanol (100 ml) y hierro en polvo (7,30 g, 0,13 mol) se agregó gradualmente durante 1 hora. Luego de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró. Al residuo se

agregaron una solución de hidróxido de sodio 4 N y acetato de etilo, y se llevó a cabo la extracción. La capa orgánica se seco y se concentró. Al residuo se agregaron tetrahidrofurano (100 ml) y trietilamina (5,05 g, 0,05 mol). Además se agregó cloruro de acetilo (3,92 g, 0,05 mol) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar durante 30 minutos, se agregaron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, y se realizó la extracción. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó con cromatografía en columna con gel de sílice (solvente de desarrollo: acetato de etilo) para obtener 7 - acetilamino - 1 - tetralona (7,52 g) como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,09 - 2,18 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,65 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 2,94 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 7,24 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,82 (1H, s), 7,98 (1H, brs), 8,15 (1H, d, $J=7,5$ Hz)

2) La 7 - acetilamino - 2 - [(dimetilamino)metiliden] - 1 - tetralona (2,95 g) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo de referencia 60 - 3), utilizando la 7 - acetilamino - 1 - tetralona (3,00 g, 0,0148 mol) obtenida en 1)

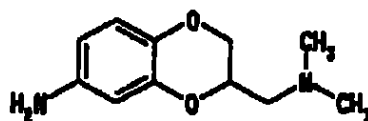
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,17 (3H, s), 2,78 - 2,82 (2H, m), 2,88 - 2,93 (2H, m), 3,14 (6H, s), 7,14 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,09 - 8,12 (1H, m), 8,24 (1H, s)

3) El compuesto que figura en el título (300 mg) se obtuvo como una sustancia oleosa incolora por el mismo método que en Ejemplo de referencia 60 - 4), utilizando la 7 - acetilamino - 2 - [(dimetilamino)metiliden] - 1 - tetralona (628 mg, 2,43 mmol) obtenida en el punto 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,23 (6H, s), 2,29 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 2,71 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 2,97 (2H, s), 3,52 (2H, brs), 6,24 (1H, s), 6,41 (1H, s), 6,46 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 62

N,N - dimetil - N - [(7 - amino - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il) metil]amina



1) 1, 2 - dihidroxi - 4 - nitrobenzeno (5,00 g, 0,032 mol), carbonato de potasio (9,67 g, 0,07 mol) y epibromhidrina (5,30 g, 0,039 mol) se disolvieron en dimetilformamida (100 ml), los cuales se agitaron a 100°C durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo: acetato de etilo). El eluyente se lavó con una solución mixta de acetato de etilo - n - hexano (1:1), para obtener (7 - nitro - 2,3 - dihidro - 1, 4 - benzodioxin - 2 - il) metanol (3,31 g) como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,95 - 1,99 (1H, m), 3,89 - 3,97 (2H, m), 4,19 - 4,29 (2H, m), 4,41 - 4,45 (1H, m), 6,96 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,78 - 7,81 (2H, m)

2) (7 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metanol (1,00 g, 4,74 mmol) obtenido en 1) y trietilamina (719 mg, 7,10 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (30 ml), y se agrego cloruro de metansulfonilo (651 mg, 5,68 mmol), y se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó una solución acuosa de dimetilamina y se agitó a 60° C durante 5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo, acetato de etilo - n - hexano = 3 : 7) para obtener N, N - dimetil - N - [(7 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - 5 il) metil]amina (802 mg) como una sustancia oleosa incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,34 (6H, s), 2,50 - 2,68 (2H, m), 4,02 - 4,09 (2H, m), 4,30 - 4,36 (1H, m), 4,39 - 4,44 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=8,9Hz), 7,76 - 7,84 (2H, m).

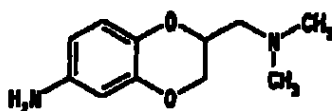
3) La N,N - dimetil - N - [(7 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il) metil]amina (802 mg, 3,37 mmol) obtenida en el punto 2) y ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se disolvieron en metanol (10 ml), y se agregó suavemente hierro en polvo (0,80 g, 14 mmol) durante 1 hora. Luego de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró. Al residuo se agregaron una solución de hidróxido de sodio 4 N y acetato de etilo, y se llevó a cabo la extracción. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (solvente de desarrollo acetato de etilo - n - hexano = 3

7) para obtener el compuesto que figura en el título (514 mg) como una sustancia oleosa incolora

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,32 (6H, s), 2,43 - 2,64 (2H, m), 3,40 (2H, s), 3,86 - 3,93 (1H, m), 4,19 - 4,27 (2H, m), 6,18 - 6,22 (1H, m), 6,29 (1H, s), 6,67 (1H, d, $J=8,7$ Hz)

Ejemplo de referencia 63

N,N - dimetil - N - [(6 - amino - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]amina



1) 1,2 - dihidroxi - 4 - nitrobenzeno (4,65 g, 0,030 mol), carbonato de potasio (8,71 g, 0,063 mol) y cloruro de metoximetilo (2,42 g 0,030 mol) se disolvieron en dimetilformamida (50 ml) que se agito a 40°C durante 30 minutos. Se agregó epibromhidrina (7,20 g, 0,045 mol) a la mezcla, la cual se agitó a 60°C durante 80 minutos. Luego se agregó agua, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. La capa organica se lavo con agua y se concentro. El residuo se purifico por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo - n - hexano = 1/4) para obtener 2 - [(2 - (metoximetoxi) - 5 - nitrofenoxi]metil]oxirano (2,61 g) como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,79 - 2,81 (1H, m), 2,93 - 2,96 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,01 - 4,07 (1H, m), 4,40 - 4,45 (1H, m), 5,32 (2H, s), 7,22 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,82 - 7,91 (2H, m)

2) El 2 - [[2 - (metoximetoxi) - 5 - nitrofenoxi]metil]oxirano (4,00 g, 0,016 mol) obtenido en el punto 1) se disolvió en metanol (50 ml), y se agregó una solución de ácido clorhídrico al 10 % - metanol (10 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se concentró, y al residuo se agregaron metanol (30 ml) y carbonato de potasio (6,50 g, 0,047 mol), el cual se agitó a 60°C durante 1 hora. El solvente se concentró, se agregó agua, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo: acetato de etilo) para obtener (6 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metanol (2,12 g) como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,90 - 1,94 (1H, m), 3,89 - 3,97 (2H, m), 4,19 - 4,28 (2H, m), 4,41 - 4,45 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,78 - 7,82 (2H, m)

3) La N,N - dimetil - N - [(6 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]amina (910 mg) se obtuvo como una sustancia oleosa incolora por el mismo método que en el Ejemplo de referencia 62 - 2), utilizando el (6 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metanol (1,00 g, 4,74 mmol) obtenido en el punto 2).

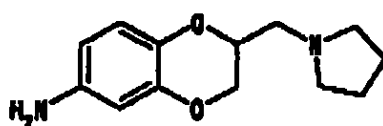
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,35 (6H, s), 2,52 - 2,70 (2H, m), 3,98 - 4,05 (2H, m), 4,35 - 4,39 (3H, m), 6,95 - 6,98 (1H, m), 7,77 - 7,80 (2H, m)

4) El compuesto que figura en el título (750 mg) se obtuvo como una sustancia oleosa incolora por el mismo método que en el Ejemplo de referencia 62 - 3), utilizando la N,N - dimetil - N - [(6 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]amina (910 mg, 3,82 mmol) obtenida en el punto 3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,32 (6H, s), 2,43 - 2,64 (2H, m), 3,40 (2H, s), 3,86 - 3,92 (1H, m), 4,13 - 4,27 (2H, m), 6,19 - 6,28 (2H, m), 6,67 - 6,70 (1H, m)

Ejemplo de referencia 64

1 - [(6 - amino - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]pirrolidina



1) 1 - [(6 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il) metil] pirrolidina (1,30 g) se obtuvo como una sustancia oleosa incolora por el mismo método que en el Ejemplo de referencia 62 - 2), utilizando (6 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metanol (1,12 g, 5,30 mmol) y pirrolidina (10 ml)

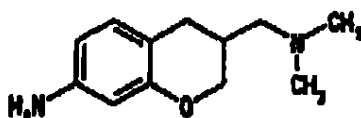
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,79 - 1,83 (4H, m), 2,60 - 2,62 (4H, m), 2,78 (2H, d, $J=5,9$ Hz), 4,00 - 4,07 (1H, m), 4,38 - 4,42 (2H, m), 6,95 - 6,98 (1H, m), 7,76 - 7,80 (2H, m)

2) El compuesto que figura en el título (1,03 9) se obtuvo como a una sustancia oleosa incolora, por el mismo método que en Ejemplo de referencia 62 - 3), utilizando 1 - [(6 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]pirrolidina (1,30 g, 4,92 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,74 - 1,83 (4H, m), 2,54 - 2,63 (4H, m), 2,69 - 2,72 (2H, m), 3,40 (2H, s), 3,91 - 3,97 (1H, m), 4,18 - 4,30 (2H, m), 6,18 - 6,25 (2H, m), 6,70 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 65

N - [(7 - amino - 3,4 - dihidro - 2H - cromen - 3 - il)metil] - N,N - dimetilamina

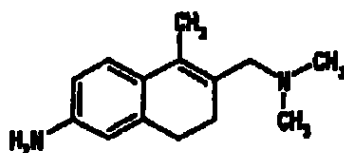


3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - amina (150 mg, 0,73 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 59, ácido clorhídrico 1 N (0,5 ml) y paladio sobre carbono al 10 % (40 mg) se disolvieron en metanol (5 ml), y se llevó a cabo la hidrogenación catalítica a temperatura normal y a presión normal. Luego de filtrar el catalizador, se concentró el filtrado, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo n - hexano=3 7), para obtener el compuesto que figura en el título (15 mg) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,20 - 2,24 (3H, m), 2,24 (6H, m), 2,30 - 2,40 (1H, m), 2,75 - 2,80 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,75 - 3,80 (2H, m), 4,20 - 4,25 (1H, m), 6,20 (1H, m), 6,21 - 6,25 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 66

6 - [(dimetilamino)metil] - 5 - metil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina



1) 6 - acetilamino - 1 - tetralona (5,5 g, 0,027 mol) y cloruro de dimetilmetilenamonio (6,3 g, 0,068 mol) se disolvieron en una solución mixta de acetonitrilo (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml), que se agito durante 48 horas. El producto cristalizado se recogio por filtración, se lavo con tetrahidrofurano, y se disolvio en acetato de etilo. Se agrego una solución de hidróxido de sodio 0,5 N a la solución para separar el líquido. Se concentro la capa organica para obtener 6 - acetilamino - 2 - [(dimetilamino)metil] - 1 - tetralona (4,48 g) como una sustancia oleosa incolora.

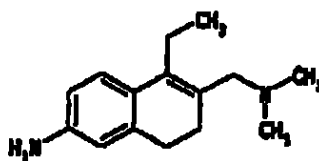
2) La 6 - acetilamino - 2 - [(dimetilamino)metil] - 1 - tetralona (260 mg, 1,00 mmol) obtenida se disolvio en tetrahidrofurano (10 ml). Una solución de bromuro magnesico de metilo - tetrahidrofurano (3 ml) (3,00 mmol) se agrego a la solución bajo enfriamiento con hielo, que se agito a

temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución de cloruro acuoso de amonio se agregó a la mezcla de reacción, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, y al residuo se agregaron ácido clorhídrico 5 N y acetato de etilo durante la separación del líquido. A la capa acuosa se agregó ácido clorhídrico concentrado, y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, y al residuo se agregaron una solución de hidróxido de sodio 1 N y acetato de etilo, y se llevó a cabo la extracción. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo: acetato de etilo / n-hexano=3/7), para obtener el compuesto que figura en el título (83 mg) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,04 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,28 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 3,04 (2H, s), 3,62 (2H, s), 6,49 (1H, s), 6,51 - 6,55 (1H, m), 7,10 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 67

6 - [(dimetilamino)metil] - 5 - etil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina

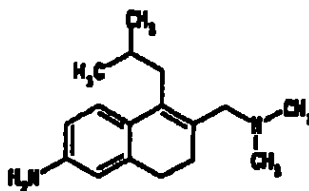


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 66 - 2), utilizando 6 - acetilamino - 2 - (dimetilamino)metil - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo de referencia 66 - 1) y bromuro magnésico de etilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,06 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 2,24 (6H, s), 2,27 (2H, m), 2,52 - 2,66 (4H, m), 3,04 (2H, s), 3,61 (2H, s), 6,51 (1H, s), 6,51 - 6,55 (1H, m), 7,11 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 68

6 - [(dimetilamino)metil] - 5 - isobutil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina



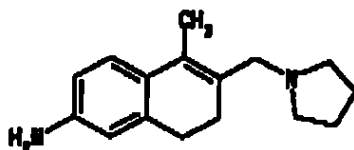
El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 66 - 2), utilizando la 6 - acetilamino - 2 - [(dimetilamino)metil] - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo de referencia 66 - 1) y bromuro magnésico de isobutilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,88 (6H, d, $J=6,7$ Hz), 1,73 - 1,79 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,28 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,44 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 2,63 (2H, t, $J=7,0$

Hz), 3,09 (2H, s), 3,60 (2H, s), 6,49 (1H, s), 6,51 - 6,53 (1H, m), 7,08 (1H, d, J=7,8 Hz)

Ejemplo de referencia 69

5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina



1) La 6 - acetilamino - 2 - [(dimetilamino)metiliden] - 1 - tetralona (4,90 g, 0,017 mol) obtenida en el Ejemplo 41 - 1) se suspendio en pirrolidina (25 ml), que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. El producto cristalizado se recogio por filtracion, se lavo con una solucion mixta de acetato de etilo y n - hexano (1:1) para obtener 6 - acetilamino - 2 - (1 - pirrolidinilmetiliden) - 1 - tetralona (5,03 g) como cristales amarillos.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,75 - 2,00 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,70 - 3,00 (4H, m), 3,50 - 3,70 (4H, m), 7,20 - 7,25 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,70 - 7,90 (2H, m), 7,97 (1H, d, J=8,4 Hz)

2) Triacetoxihidrobórato de sodio (3,18 g, 0,015 mol) se disolvio en una solucion mixta de acetato de etilo (50 ml) y tetrahidrofurano (12,5 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agrego la 6 - acetilamino - 2 - (1 -

pirrolidinilmetiliden) - 1 - tetralona (2,84 g, 0,01 mol) obtenida en el punto 1) Luego de agitar durante 1 hora, la mezcla de reaccion se concentro Al residuo se agregaron una solucion de hidroxido de sodio 1 N y acetato de etilo, el cual se agito El producto cristalizado se recogio por filtracion, se lavo con una solución mixta de acetato de etilo y n - hexano (1 l), para obtener 6 - acetilamino - 2 - (1 - pirrolidinilmetil) - 1 - tetralona (2,65 g) como un polvo blanco

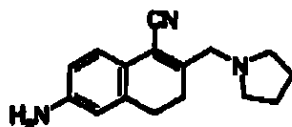
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,78 (4H, m), 1,90 - 2,02 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,35 - 2,98 (10H, m), 7,20 - 7,23 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,66 (1H, m), 7,97 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

3) El compuesto que figura en el titulo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 66 - 2), utilizando la 6 - acetilamino - 2 - (1 - pirrolidinilmetil) - 1 - tetralona obtenida en el punto 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,73 - 1,79 (4H, m), 2,04 (3H, s), 2,31 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,49 - 2,54 (4H, m), 2,65 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,24 (2H, s) 3,60 (2H, brs), 6,48 - 6,54 (2H, m), 7,09 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 70

6 - amino - 2 - (1 - pirrolidinilmetil) - 3,4 - dihidro - 1 - naftalencarbonitrilo

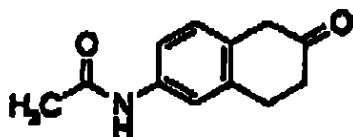


Trimetilsililnitrilo (1,02 ml, 7,68 mmol) y yoduro de cinc (22 mg, 0,0698 mmol) se agregaron a una solución de dicloroetano (9 ml) de 6 - acetilamino - 2 - (1 - pirrolidinilmetil) - 1 - tetralona (1,00 g, 3,49 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 69 - 2), la cual se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se destiló a presión reducida. Se agregó acetato de etilo a la sustancia oleosa obtenida, y se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener una forma de trimetilsililcianohidrina (1,21 g) como una sustancia oleosa. Se agregó ácido clorhídrico 2,5 N a la sustancia oleosa (978 mg, 2,73 mmol) que se agitó a 100° C durante 1,5 horas. La solución acuosa obtenida se lavó con acetato de etilo. A la capa acuosa se agregó carbonato de potasio para alcalinizarla, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 5 1), para obtener el compuesto que figura en el título (358 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,80 (4H, m), 2,56 (6H, m), 3,73 (2H, m), 3,50 (2H, s), 3,77 (2H, br), 6,46 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,26 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 71

6 - acetamido - 2 - tetralona



1) Borhidruro de sodio (931 mg, 24,6 mmol) se agrego a una solucion de metanol (60 ml) de 6 - acetamido - 1 - tetralona (5,00 g, 24,6 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reaccion se agregó acetato de etilo, que se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. Se agregaron acido p - toluensulfonico (468 mg, 2,46 mmol) y tolueno (120 ml) a la forma alcohólica obtenida (5,05 g, 24,6 mmol), que se agito a 100°C durante 1 hora. El solvente se destilo a presión reducida. Al residuo se agrego acetato de etilo, el cual se lavo con una solucion acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografía en columna con gel de sílice.

(solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 1 1), y se pulverizo con hexano para obtener N - (7,8 - dihidro - 2 - naftalenil)acetamida (3,17 g)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,16 (3H, s), 2,29 (2H, m), 2,28 (2H, m), 5,97 (1H, m), 6,42 (2H, d, $J=9,6$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,14 (1H, br), 7,20 (1H, m), 7,32 (1H, s)

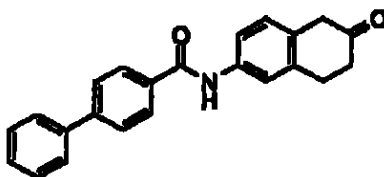
2) Acido m - cloroperbenzoico (5,13 g 20,8 mmol) se agregó a una solución cloroformo (80 ml) de N - (7,8 - dihidro - 2 - naftalenil)acetamida (3,00 g, 16,0 mmol) obtenido en el punto 1) bajo enfriamiento con hielo, el cual se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, que se lavo con una solución saturada de carbonato de hidrogeno sódico y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 1 1). Se agregó una solución de hidroxido de sodio 1 N (10,7 ml) a una solución de metanol (100 ml) de la sustancia oleosa obtenida (3,20 g, 8,89 mmol) bajo enfriamiento con hielo, que se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo, que se lavo con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo metanol=10 1). Acido p - toluensulfónico (50 mg, 0,262 mmol) y tolueno (26 ml) se agregaron al diol obtenido (596 mg, 2,62 mmol) que se

agito a 120° C durante 3 horas El solvente se destiló a presión reducida Acetato de etilo se agrego al residuo, que se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografia en columna con gel de silice (solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 1 3), y se pulverizó con éter diisopropilico, para obtener el compuesto que figura en el titulo (231 mg)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,18 (3H, s), 2,54 (2H, m), 3,04 (2H, m), 3,76 (2H, s), 7,06 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,21 (1H, dd, J=8,1, 2,0 Hz), 7,31 (1H, br), 7,61 (1H, d, J=2,0 Hz)

Ejemplo de referencia 72

N - (6 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil) [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



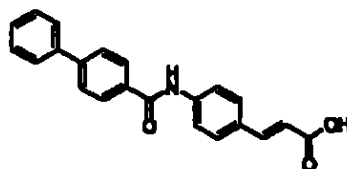
Ácido clorhídrico concentrado (1, 5 ml) se agrego a la 6 - acetamido - 2 - tetralona (20 mg, 0,098 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 71, la cual se agito a 100° C durante 1 hora, y el solvente se destilo a presion reducida Se agrego acetato de etilo al residuo, que se lavo con una solucion acuosa de carbonato de potasio y una solucion saturada

acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. Cloruro de [1,1' - bifenil] - 4 - carbonilo (21,3 mg, 0,098 mmol) se agregó a una solución de dimetilformamida (0,5 ml) de la sustancia oleosa obtenida y trietilamina (0,014 ml, 0,098 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, que se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto que figura en el título (10 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,56 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,08 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,57 (2H, s), 7,11 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,43 (4H, m), 7,64 (2H, m), 7,72 (3H, m), 7,96 (3H, m).

Ejemplo de referencia 73

Ácido (E) - 3 - [4 - [(1,1' - bifenil] - 4 - ilcarbonil)amino]fenil] - 2 - propenico

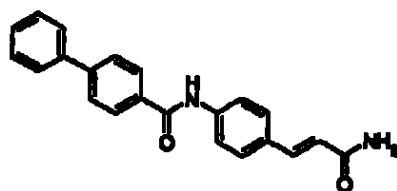


Cloruro de 4 - fenilbenzoilo (2,00 g, 9,23 mmol) se agrego a una solucion mixta de ácido 4 - aminocinnamico (1,51 g, 9,23 mmol) y carbonato de hidrógeno sodico (2,33 g, 27,7 mmol) en agua y eter dietílico bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 5 horas. Luego de separar la mezcla de reaccion, se agrego ácido clorhidrico 5 N a la capa acuosa, y el producto crudo precipitado se lavó con agua y acetato de etilo, para obtener el compuesto que figura en el titulo (1,34 g)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6,84 (1H, d, $J=16,0$ Hz), 7,43 - 7,93 (12H, m), 8,09 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 10,51 (1H, s)

Ejemplo de referencia 74

N - [4 - [(E) - 3 - amino - 3 - oxo - 1 - propenil]fenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxiamida

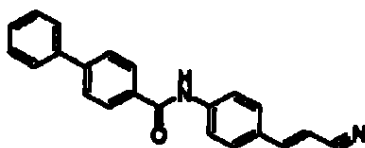


Isobutilcarbonato de cloro (0,453 ml, 3,49 mmol) se agrego a una suspension de dimetilformamida de ácido (E) - 3 - [4 - [(1,1' - bifenil] - 4 - ilcarbonil)amino]fenil] - 2 - propionico (1,00 g, 2,91 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 73 y trietilamina (0,527 ml, 3,79 mmol) bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 30 minutos. El solvente se destilo a presion reducida. Al residuo se agrego una solucion de carbonato de hidrogeno sodico y el producto crudo precipitado se lavo con agua y

acetonitrilo, para obtener el compuesto que figura en el título (936 mg)
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6,56 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 7,05 (1H, br), 7,52 (7H, m), 7,86 (6H, m), 8,08 (2H, d, $J=7,6$ Hz)

Ejemplo de referencia 75

N - [4 - [(E) - 2 - cianoetenil]fenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

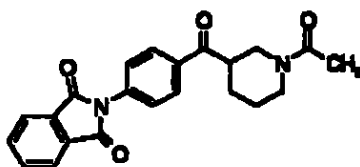


Cloruro cianurico (727 mg, 3,94 mmol) se agrego a una suspension de dimetilformamida de acido (E) - 3 - [4 - [[1,1' - bifenil] - 4 - ilcarbonil)amino]fenil] - 2 - propénico (900 mg, 2,63 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 74 a temperatura ambiente, y se agito durante 1 hora. Luego de destilar el solvente a presion reducida, el residuo se disolvio en cloroformo, que se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presion reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (solvente de desarrollo cloroformo acetato de etilo = 20/1) para obtener el compuesto que figura en el título (561 mg) como un polvo incoloro de ester dietilico.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6,37 (1H, d, $J=16,4$ Hz), 7,43 - 7,51 (4H, m), 7,65 - 7,93 (8H, m), 8,08 (2H, d, $J=8,6$ Hz)

Ejemplo de referencia 76

2 - [4 - [(1 - acetil - 3 - piperidinil)carbonil]fenil] - 1H - isoindol - 1,3 (2H) - diona



1) Cloruro de tionilo (2,12 ml, 32,1 mmol) se agrego a una solución de fluorobenceno (20 ml) de ácido 1 - acetil - 3 - piperidincarboxílico (5,00 g, 29,2 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución se agregó cloruro de aluminio (9,74 g, 73,0 mmol) que se agito a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, una solución saturada de carbonato de hidrogeno sodico, y otra vez una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografía en columna con gel de sílice (solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 1 l), para obtener (1 - acetil - 3 - piperidinil) (4 - fluorofenil)metanona (4,93 g)

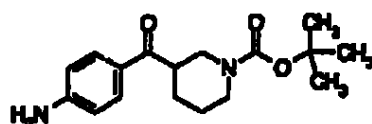
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,61 (2H, m), 1,80 (2H, m), 2,11 y 2,15 (3H, s y s), 2,71 (1H, m), 3,11 y 3,42 (2H, m), 3,87 (1H, m), 4,53 y 4,83 (1H, m), 7,18 (2H, m), 8,02 (2H, m)

2) Una solución de dimetilformamida (50 ml) de (1 - acetil - 3 - piperidinil) (4 - fluorofenil)metanona (4,92 g, 19,7 mmol) obtenida en el punto 1) y ftalimida de potasio (3,66g, 19,7mmol) se agito a 100° C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Las materias insolubles se filtraron y el solvente se destilo a presión reducida. Al residuo se agrego acetato de etilo, que se lavo con ácido clorhídrico 1 N y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografía en columna con gel de sílice (solvente de desarrollo acetato de etilo), para obtener el compuesto que figura en el título (4,18 g) como un polvo incoloro a partir de acetato de etilo - éter diisopropilico (1/5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,66 (2H, m), 1,86 (2H, m), 2,13 y 2,15 (3H, s y s), 2,74 (1H, m), 3,11 y 3,43 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,54 y 4,85 (1H, m), 7,66 (2H, m), 7,82 (2H, m), 7,99 (2H, m), 8,10 (2H, m)

Ejemplo de referencia 77

3 - (4 - aminobenzoil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario



1) Acido clorhídrico concentrado (53 ml) se agregó a la 2 - [4 - [(1 - acetil - 3 - piperidinil)carbonil]fenil] - 1H - isoindol - 1,3 (2H) - diona (4,00 g, 10,6 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 76, y se agito a 100° C durante 16 horas, y luego se filtraron las materias insolubles. Al filtrado se agregó carbonato de potasio para alcalinizarlo, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. El extracto se lavo con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se pulverizó con éter diisopropílico para obtener (4 - aminofenil) (3 - piperidinil) metanona (1,69 g).
¹HNMR (CDCl₃) δ 1,59 - 1,85 (4H, m), 2,68 - 2,72 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,45 (1H, m), 6,62 (2H, m), 7,74 (2H, m).

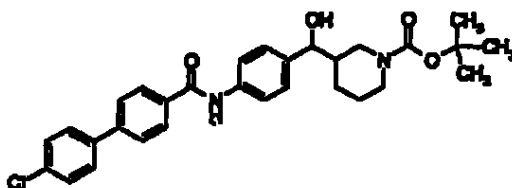
2) Dicarbonato de butilo terciario (0,562 ml, 2,45 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (12 ml) de (4 - aminofenil) (3 - piperidinil)metanona (500 mg, 2,45 mmol) obtenida en el punto 1) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, que se lavó con una solución saturada de carbonato de hidrogeno sodico y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (solvente de

desarrollo hexano acetato de etilo = 1 l), para obtener el compuesto que figura en el titulo (831 mg)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 1,47 - 1,52 (2H, m), 1,67 - 1,74 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,72 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,32 (1H, m), 4,13 (3H, m), 6,66 (2H, d, J=8,4Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4Hz)

Ejemplo de referencia 78

3 - [[4 - [[(4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]fenil] (hidroxil)metil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario



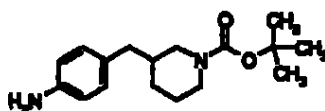
3 - [4 - [[(4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]benzoil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (506 mg, 0,975 mmol) obtenido en el Ejemplo 127 - 1) se disolvió en una solución mixta de metanol y tetrahidrofurano (1 l) (10 ml) Borhidruro de sodio (73,8 mg, 1,95 mmol) se agregó a la solución bajo enfriamiento con hielo, que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Acetato de etilo se agregó a la mezcla de reacción, que se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. Se agregó éter diisopropílico al

residuo para obtener el compuesto que figura en el título (488 mg) como un polvo incoloro

FABMS (pos) 521,2 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 79

3 - (4 - aminobencil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario



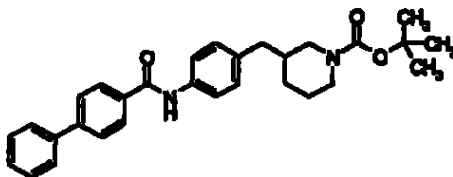
Borhidruro de sodio (433 mg, 11,5 mmol) se agregó a una solución de metanol (25 ml) de 3 - (4 - aminobenzil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (1,74g, 5,73 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 77 bajo enfriamiento con hielo, que se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción que se lavo con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografía en columna de alumina B (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener una forma alcohólica. Ácido clorhídrico 1 N (9,79 ml) y paladio sobre carbono al 10 % (200 mg) se agregaron a una solución de metanol (300 ml) de la forma alcohólica obtenida (1,00 g, 3,26 mmol) que se agito durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtro, se agregó carbonato de potasio al filtrado para alcalinizarlo, y luego el

solvente se destiló a presión reducida. Se agregó acetato de etilo al residuo que se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (solvente de desarrollo hexano - acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto que figura en el título (813 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,46 - 1,76 (14H, m), 2,25 - 2,80 (2H, m), 3,14 (2H, m), 3,76 (4H, m), 6,64 (2H, m), 7,01 (2H, m)

Ejemplo de referencia 80

3 - [4 - [(1,1' - bifenil) - 4 - (carbonil)amino]bencil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que el Ejemplo 1, utilizando el 3 - (4 - aminobencil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario obtenido en el Ejemplo de referencia 79 y ácido [1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico.

Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

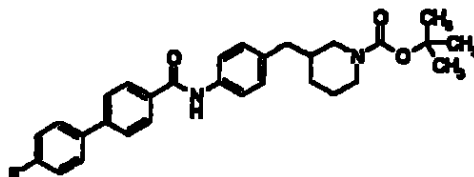
Calculado C, 75,13, H, 7,36, N, 5,84

Hallado C, 74,83, H, 7,25, N, 5,65

Punto de fusion 135 - 137° C

Ejemplo de referencia 81

3 - [4 - [[[4' - fluoro (1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]bencil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando 3 - (4 - aminobencil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario obtenido en el Ejemplo de referencia 80 y ácido 4' - fluoro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico

Analisis elemental para $C_{30}H_{32}FN_2O_3 \cdot 0,5 H_2O$

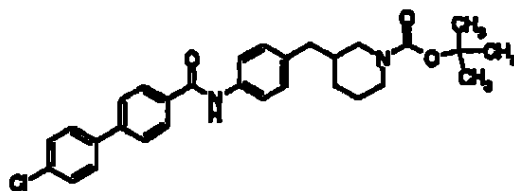
Calculado C, 72,41, H, 6,89, N, 5,63

Hallado C, 72,30, H, 7,07, N, 5,60

Punto de fusion 138 - 141° C

Ejemplo de referencia 82

3 - [4 - [[[4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]bencil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando el 3 - (4 - aminobencil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario obtenido en Ejemplo de referencia 80 y ácido 4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico

Análisis elemental para $C_{30}H_{33}ClN_2O_3$, 0,5 H_2O

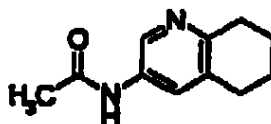
Calculado C, 70,09, H, 6,67, N, 5,45

Hallado C, 70,29, H, 6,50, N, 5,38

Punto de fusión 173 - 176° C

Ejemplo de referencia 83

N - (5,6,7,8 - tetrahidro - 3 - quinolinil)acetamida



1) Ácido nítrico fumante (100 ml) se agregó por goteo a una solución de ácido sulfúrico concentrado (200 ml) de 1 - metil - 2 - piridona (20,7 g, 190 mmol) a 100° C, que se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo. El precipitado resultante se recogió,

y se lavo con agua para obtener 1 - metil - 3,5 - dinitro - 2 (1H) - piridinona (3,0 g)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3,68 (3H, s), 9,01 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 9,61 (1H, d, $J=3,0$ Hz)

2) Una solución metanolica de amonio 1 N (300 ml) de 1 - metil - 3,5 - dinitro - 2 (1H) - piridinona (3,00 g, 15,1 mmol) obtenida en el punto 1) y 1 - morfolino - 1 - ciclohexeno (3,88 ml, 22,6 mmol) se agito a 70° C durante 3 horas El solvente se destiló a presión reducida El residuo resultante se purifico por cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener 3 - nitro - 5,6,7,8 - tetrahydroquinolina (2,42 g) como un polvo a partir de metanol - agua (1 4)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,87 (4H, m), 2,90 (4H, m), 8,15 (1H, s), 9,16 (1H, s)

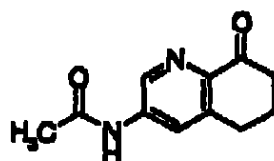
3) Una solución de paladio sobre carbono al 10 % (200 mg) se agrego a una solución de metanol (68 ml) de 3 - nitro - 5,6,7,8 - tetrahydroquinolina (2,41 g, 13,5 mmol) obtenida en el punto 2) y se agito bajo una atmosfera de hidrogeno durante 16 horas Luego de filtrar el catalizador, el solvente se destiló a presión reducida El residuo resultante se disolvio en piridina (35 ml) Acetato de etilo anhidro (1,91 ml, 20,3 mmol) se agrego a la solución que se agito a temperatura ambiente durante 1 hora Luego de completar la reacción, el solvente se destilo a presión reducida A los residuos resultantes se agrego éter diisopropílico -

n - hexano (1 8) para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,48 g) como un polvo incoloro

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,80 - 1,87 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,77 (2H, 10 m), 2,87 (2H, m), 7,72 (1H, br), 7,94 (1H, s), 8,24 (1H, s)

Ejemplo de referencia 84

N - (8 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahydro - 3 - quinolinil)acetamida



1) Acido m - cloroperbenzoico (3,83 g, 15,5 mmol) se agrego a una solución de cloroformo (65 ml) de N - (5,6,7,8 - tetrahydro - 3 - quinolinil)acetamida (2,46 g, 12,9 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 83 bajo enfriamiento con hielo, y se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego el solvente se destilo a presion reducida. El residuo se pulverizo con acetato de etilo para obtener N - (1 - oxido - 5,6,7,8 - tetrahydro - 3 - quinolinil)acetamida (2,00 g)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,64 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,66 (4H, m), 7,13 (1H, s), 8,56 (1H, s), 10,12 (1H, s)

2) Acetato de etilo anhidro (30 ml) se agrego a N - (1 - oxido - 5,6,7,8 - tetrahydro - 3 - quinolinil)acetamida (1,99 g, 9,65 mmol)

obtenida en el punto 1), y se agitó a 80° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo: acetato de etilo). La sustancia oleosa resultante se disolvió en metanol (110 ml). Hidróxido de sodio 1 N (21,5 ml) se agregó a la solución bajo enfriamiento con hielo, que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se destiló a presión reducida. Se agregó cloroformo al residuo, el cual se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo: acetato de etilo: metanol=5:1) para obtener N-(8-hidroxí-5,6,7,8-tetrahidro-3-quinolinil)acetamida (1,08 g) como un polvo a partir de acetato de etilo y éter diisopropílico.

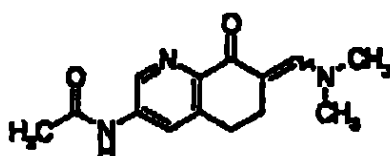
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,79 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,24 (1H, m), 2,82 (2H, m), 4,69 (1H, m), 7,49 (1H, br), 7,92 (1H, s), 8,30 (1H, s)

3) Dióxido de manganeso (4,47 g, 51,4 mmol) se agregó a una solución de cloroformo (26 ml) de N-(8-hidroxí-5,6,7,8-tetrahidro-3-quinolinil)acetamida (1,06 g, 5,14 mmol) obtenida en el punto 2), que se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Luego de completar la reacción, las materias insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. Se agregaron éter diisopropílico y hexano al residuo resultante, para obtener el compuesto que figura en el título (858 mg) como un polvo incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,20 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,77 (2H, m), 3,03 (2H, m), 8,10 (1H, br), 8,39 (1H, s), 8,42 (1H, s)

Ejemplo de referencia 85

N - [7 - [(dimetilamino)metiliden] - 8 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 3 - quinolinil]acetamida

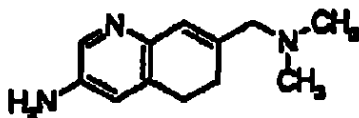


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 47, utilizando N - (8 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 3 - quinolinil)acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 84

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,09 (3H, s), 2,78 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,10 (6H, s), 7,55 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,56 (1H, s)

Ejemplo de referencia 86

N - [(3 - amino - 5,6 - dihidro - 7 - quinolinil)metil] - N,N - dimetilamina

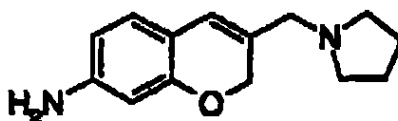


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 41 - 2), utilizando la N [7 - [(dimetilamino)metiliden] - 8 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 3 - quinolinil]acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 85,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,23 (6H, s), 2,33 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,78 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,99 (2H, s), 3,59 (2H, br), 6,43 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,84 (1H, d, $J=2,5$ Hz)

Ejemplo de referencia 87

3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina

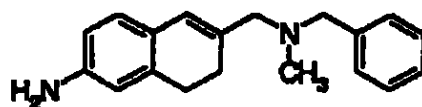


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa llevando a cabo las mismas operaciones que en el Ejemplo 41 - 1), el Ejemplo de referencia 52 y el Ejemplo 41 - 2) en este orden, utilizando 7 - acetilamino - 3,4 - dihidrocromen - 4 - ona

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ , 1,77 - 1,79 (4H, m), 2,45 - 2,47 (4H, m), 3,11 (2H, s), 3,66 (2H, s), 4,74 (2H, s), 6,14 - 6,21 (3H, m), 6,75 (1H, d, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 88

6 - [(N - bencil - N - metilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina

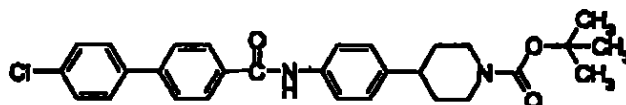


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,17 (3H, s), 2,35 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,73 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,04 (2H, s), 3,48 (2H, s), 3,58 (2H, s), 6,29 (1H, s), 6,44 - 6,46 (2H, m), 6,82 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,03 - 7,45 (5H, m)

Ejemplo de referencia 89

4' - cloro - N - [4 - (4 - piperidinil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Una solución de etanol (30 ml) de 4 - (4 - nitrofenil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (1,7 g) se obtuvo se sometió a una hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono al 10% (0,2 g) como un catalizador a temperatura normal y a presión normal. Luego de

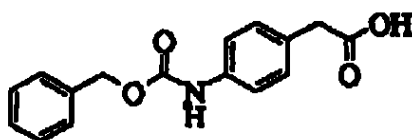
filtrar el catalizador, el filtrado se concentro para obtener 4 - (4 - aminofenil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario como una sustancia oleosa viscosa. El compuesto que figura en el título (2,2 g) se obtuvo como cristales incoloros llevando a cabo la misma operación que en Ejemplo 1, utilizando la sustancia oleosa resultante y acido 4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxilico (1,43 g)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 1,05 - 1,32 (11H, m), 1,38 - 1,50 (2H, m), 2,20 - 2,50 (3H, m), 3,75 - 3,90 (2H, m), 6,81 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,07 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,20 - 7,36 (6H, m), 7,69 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 9,44 (1H, s)

Punto de fusion $232 - 233^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo de referencia 90

Acetato de 2 - [4 - [[(benciloxi)carbonil]amino]fenil]etilo



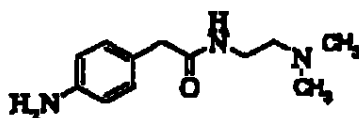
A una suspension de acetato de etilo (100 ml) de acetato de 4 - aminofeniletilo (10 g), se agrego por goteo una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml), y ademas, cloruro de benciloxicarbonilo (12,3 ml) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar durante 1 hora, se agregó acido clorhídrico a la mezcla de reacción para acidificarla, y se llevo a cabo la extracción utilizando acetato de etilo. La capa organica se

lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo - hexano para obtener el compuesto que figura en el título (17,3 g)

Punto de fusión 148 - 149° C

Ejemplo de referencia 91

2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino)etil]acetamida

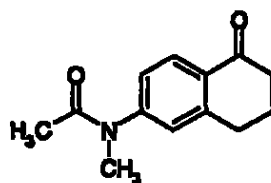


Pd - C (1 g) se agregó a una solución de metanol (140 ml) de bencil 4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 oxoetil]fenilcarbarnato (10 g), la cual se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se eliminó el Pd - C, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo acetato de etilo - hexano 1:1), para obtener el compuesto que figura en el título (6,63 g) como una sustancia oleosa.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,16 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,30 - 2,36 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,23 - 3,32 (2H, dd, J=11,4, 6,2 Hz), 3,44 (2H, s), 6,00 (1H, s), 6,63 - 6,67 (2H, m), 7,00 - 7,07 (2H, m)

Ejemplo de referencia 92

N - metil - N - (5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)acetamida

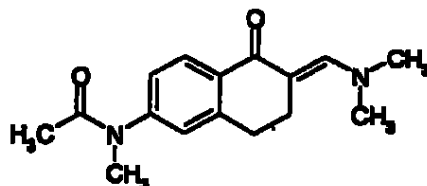


6 - acetamido - 1 - tetralona (10,0 g, 49,2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) Se agrego hidruro de sodio (aceite, 3,0 g) a la solución que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Luego de enfriar, se agrego yoduro de metilo (30 ml) a la mezcla de reacción que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se agregaron acetato de etilo y agua, y se llevo a cabo la extracción. La capa de acetato de etilo se concentro, y el residuo se purifico por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo - n - hexano=33/67 - 50/50). El producto se concentró a presión reducida, y el residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (4,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,96 (3H, brs), 2,18 (2H, m), 2,69 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 2,99 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 3,29 (3H, s), 7,01 - 7,15 (2H, m), 8,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 93

N - [6 - [(dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - N - metilacetamida

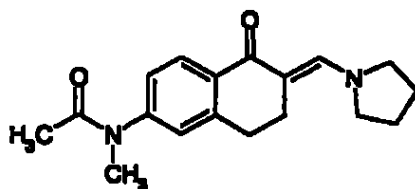


N - metil - N - (5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)acetamida (4,3 g, 19,8 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 92 se disolvió en N,N - dimetilformamida dimetilacetal (50 ml), que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se lavó con acetato de etilo y éter diisopropílico, para obtener el compuesto que figura en el título (3,9 g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,93 (3H, brs), 2,84 (2H, dd, $J=7,5, 5,6$ Hz), 2,95 (2H, dd, $J=7,5, 5,6$ Hz), 3,16 (6H, s), 3,28 (3H, s), 6,99 (1H, s), 7,10 (1H, dd, $J=8,1, 2,0$ Hz), 7,75 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 94

N - metil - N - [5 - oxo - 6 - [1 - pirrolidinilmetiliden] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]acetamida

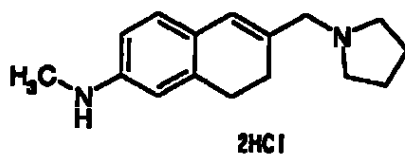


N - [6 - [(dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - N - metilacetamida (5,7 g, 20,9 mol) obtenida en el Ejemplo de referencia 93 se disolvió en pirrolidina (50 ml) que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas. Luego se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción. La capa de acetato de etilo se concentró, y el residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (4,0 g, rendimiento 64%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,94 (7H, m), 2,84 (2H, dd, $J=7,0, 5,6$ Hz), 2,97 (2H, dd, $J=7,0, 5,6$ Hz), 3,28 (3H, s), 3,63 (4H, m), 6,98 (1H, s), 7,10 (1H, dd, $J=8,1, 2,0$ Hz), 7,95 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 95

Diclorhidrato de N - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina

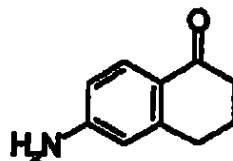


N - metil - N - [5 - oxo - 6 - [1 - pirrolidinilmetiliden] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]acetamida (4,0 g, 13,4 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 94 se disolvió en metanol - acetato de etilo (10 l, 220 ml) A la solución se agregó paladio sobre carbono al 10 % (50 % mojado, 0,4 g) la cual se enfrió con hielo La agitación comenzó bajo una atmósfera de hidrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 2 días llevando la temperatura de la mezcla de reacción a la temperatura ambiente Un catalizador se filtró, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo La extracción se llevó a cabo utilizando ácido clorhídrico 1 N El extracto se alcalinizó con una solución de hidróxido de sodio 4 N, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo El extracto se concentró a presión reducida El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y ácido clorhídrico 5 N (100 ml), y se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 13 horas La mezcla de reacción se concentró Al residuo se agregaron acetato de etilo y una solución saturada acuosa de carbonato de sodio, y se llevó a cabo la extracción La capa de acetato de etilo se concentró Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N - acetato de etilo se agregó a la sustancia oleosa resultante, la cual se concentró El residuo se recrystalizó a partir de metanol - acetato de etilo, para obtener el compuesto que figura en el título (2,8 g, rendimiento del 66 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,98 (4H, m), 2,45 (4H, m), 2,81 (5H, m), 3,01 (2H, brd), 3,44 (2H, brd), 3,86 (2H, d, J=5,0 Hz), 7,02 - 7,10 (3H, m), 10,89 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 96

6 - amino - 3,4 - dihidro - 1 - (2H) - naftalenona

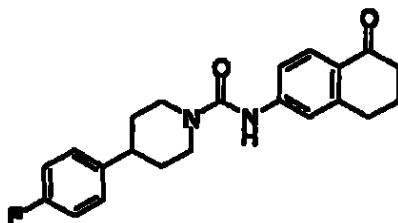


Ácido clorhídrico concentrado (250 ml) se agregó a 6 - acetamido - 1 - tetralona (20,0 g, 98,4 mmol) que se agito a 100° C durante 1 hora. El solvente se destiló a presión reducida. Se agregó acetato de etilo al residuo que se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo se pulverizó con acetato de etilo y éter isopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (14,5 g)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,07 (2H, m), 2,57 (2H, m), 2,83 (2H, m), 4,10 (2H, br), 6,42 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,53 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,89 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 97

4 - (4 - fluorofenil) - N - (5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) - 1 - piperidincarboxamida

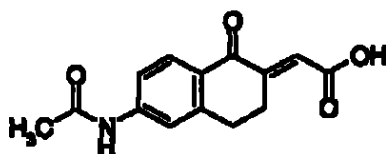


piridina (9,95 ml, 123 mmol) y cloroformato de 4 - nitrofenilo (12,4 g, 61,5 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (300 ml) de 6 - amino - 3,4 - dihidro - 1 (2H) - naftalenona (9,92 g, 61,5 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 96, que se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se destiló a presión reducida. Ácido clorhídrico 1 N se agregó al residuo a pulverizar, que se lavó con etanol. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 N a una solución de dimetilsulfóxido (33 ml) del 4 - nitrofenil - 5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenilcarbarnato resultante (2,20 g, 6,74 mmol) y clorhidrato de 4 - (4 - fluorofenil)piperidina (1,60 g, 7,42 mmol), que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, que se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa de carbonato de hidrógeno potásico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina B (solvente de desarrollo acetato de etilo) y se pulverizó con éter isopropílico y hexano para obtener el compuesto que figura en el título (1,89 g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,72 (2H, m), 1,92 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,61 (2H, m), 2,72 (1H, m), 2,93 (2H, m), 3,01 (2H, m), 4,23 (2H, m), 6,67 (1H, s), 7,00 (2H, m), 7,12 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,97 (1H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 98

Acido [6 - (acetilamino) - 1 - oxo - 3,4 - dihidro - 2(1H) - naftaleniliden] acetico

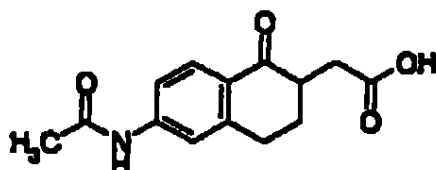


Una solucion acuosa de hidroxido de sodio 0,5 N (190 ml) se agrego a una solucion acuosa (60 ml) de 6 - acetamido - 1 - tetralona (5,00 g, 24,6 mmol) y acido glioxilico (9,05 g, 98,5 mmol) bajo enfriamiento con hielo, que se agito a 60° C durante 16 horas Despues de enfriar, se agrego acido clorhidrico concentrado a la mezcla de reaccion Los cristales precipitados se recogieron, y se lavaron con agua para obtener el compuesto que figura en el titulo (3,73 g)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,10 (3H, s), 2,95 (2H, m), 3,28 (2H, m), 6,63 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=8,7Hz), 7,67 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=8,7 Hz), 10,32 (1H, s), 12,89 (1H, br)

Ejemplo de referencia 99

Acido [6 - (acetilamino) - 1 - oxo - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil]acetico

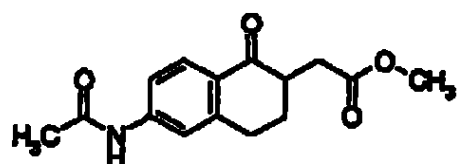


Una solución de ácido cítrico al 70 % - agua (35 ml) de ácido [6 - (acetilamino) - 1 - oxo - 3,4 - dihidro - 2(1H) - naftaleniliden] acético (3,50 g, 13,5 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 98 y zinc en polvo (2,1 g) se agito a 100° C durante 30 minutos. Luego de enfriar, se filtró el zinc en polvo. Se agregó acetato de etilo al filtrado, el cual se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de desarrollo acetato de etilo - metanol = 10/1), y se pulverizó con acetato de etilo y éter isopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (2,51 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,85 - 2,15 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,38 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,88 (2H, m), 3,05 (1H, m), 7,46 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,60 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,7 Hz), 10,21 (1H, s), 12,09 (1H, br).

Ejemplo de referencia 100

[6 - (acetilamino) - 1 - oxo - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil] acetato de metilo

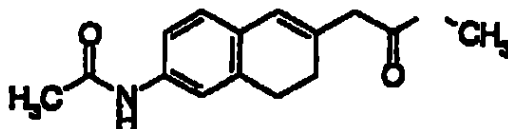


Yoduro de metilo (0,18 ml, 2,87 mmol) se agregó a una solución de dimetilformamida (10 ml) de ácido [6 - (acetilamino) - 1 - oxo - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil]acético (500 mg, 1,91 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 99 y carbonato de potasio (529 mg, 3,82 mmol), que se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo que se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina B (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el título (527 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,98 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,23 (1H, m), 2,47 (1H, m), 3,30 (4H, m), 3,73 (3H, s), 7,21 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,50 - 7,80 (2H, m), 7,97 (1H, d, $J=8,7$ Hz)

Ejemplo de referencia 101

[6 - (acetilamino) - 3,4 - dihidro - 2 - naftalenil]acetato de metilo

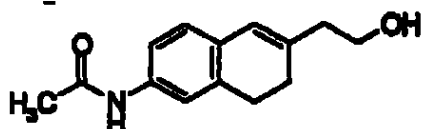


Borhidruro de sodio (72,4 mg, 1,91 mmol) se agrego a una solución de metanol (10 ml) de [6 - (acetilamino) - 1 - oxo - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil]acetato de metilo (527 mg, 1,91 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 100 bajo enfriamiento con hielo, que se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, que se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina B (solvente de desarrollo acetato de etilo). Se agregó ácido sulfúrico concentrado (0,14 ml) a una solución de ácido acético (7 ml) del aceite (404 mg, 1,46 mmol), que se agitó a 40° C durante 5 horas. El solvente se destiló a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo, que se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto que figura en el título (251 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,16 (3H, s), 2,32 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,82 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,21 (2H, s), 3,71 (3H, s), 6,30 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,19 (2H, m), 7,33 (1H, s).

Ejemplo de referencia 102

N - [6 - (2 - hidroxietil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida

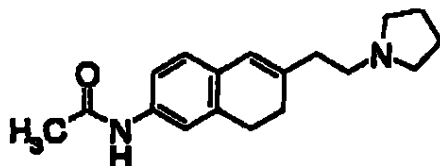


Hidruro aluminico de litio (242 mg, 6,38 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (16 ml) de [6 (acetilamino) - 3,4 - dihidro - 2 - naftalenil]acetato de metilo (827 mg, 3,19 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 101 bajo enfriamiento con hielo que se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo que se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo se pulverizó con éter isopropílico para dar el compuesto que figura en el título (364 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,43 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,26 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,46 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 2,81 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,78 (2H, m), 6,28 (1H, s), 6,94 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,08 (1H, br), 7,17 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,35 (1H, s)

Ejemplo de referencia 103

N - (6 - [2 - (1 - pirrolidinil)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida

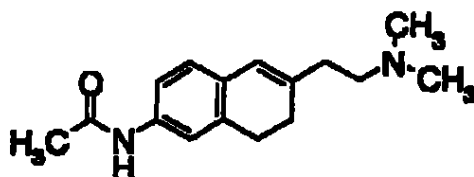


Cloruro de metansulfonilo (0,131 ml, 1,69 mmol) se agregó a una solución de dimetilformamida (7 ml) de N - [6 - (2 - hidroxietil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida (355 mg, 1,53 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 102 y trietilamina (0,235 ml, 1,69 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agito durante 30 minutos. Se agregó pirrolidina (0,384 ml, 4,60 mmol) a la mezcla de reacción, que se agito a 60° C durante 4 horas. El solvente se destiló a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo, y se llevó a cabo la extracción utilizando ácido clorhídrico 1 N. Carbonato de potasio se agregó al extracto para alcalinizarlo, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el título (294 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,79 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,25 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,55 (4H, m), 2,62 (2H, m), 2,78 (2H, m), 6,20 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,18 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,32 (2H, m).

Ejemplo de referencia 104

N - [6 - [2 - (dimetilamino)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida

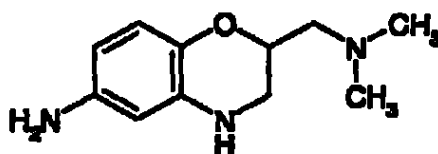


Cloruro de metansulfonilo (0,0393 ml, 0,469 mmol) se agrego a una solución de dimetilformamida (2 ml) de N - [6 - (2 - hidroxietil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida (102 mg, 0,426 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 102 y trietilamina (0,0652 ml, 0,469 mmol) bajo enfriamiento con hielo, que se agitó durante 30 minutos. Una solución de tetrahydrofurano (0,64 ml) de dimetilamina 2 N se agrego a la mezcla de reacción, que se agito a 60° C durante 5 horas. El solvente se destilo a presión reducida. Al residuo se agrego acetato de etilo, y la extracción se llevo a cabo utilizando ácido clorhídrico 1 N. Al extracto se agrego carbonato de potasio para alcalinizarlo, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. El extracto se lavo con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destilo a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el título (57,5 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,15 (3H, s), 2,24 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,36 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,78 (2H, m), 6,20 (1H, s), 6,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,20 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,35 (1H, s), 7,76 (1H, br)

Ejemplo de referencia 105

6 - amino - 2 - [(dimetilamino)metil] - 1,4 - benzoxazina



1) La 2 - etoxycarbonil - 6 - nitro - 1,4 - benzoxazina (7,20 g, 0,029 mol) obtenida mediante un método conocido segun la documentacion (Journal of heterocyclic chemistry, 19(5), p 1189 (1982)) se disolvio en metanol (50 ml) A la solucion se agrego borhidruro de sodio (1,08 g, 0,029 mol), la cual se agito durante 2 horas La mezcla de reaccion se concentro, se agregaron al residuo acetato de etilo y solución acuosa de carbonato de hidrogeno potasico, y se llevo a cabo la extraccion La capa organica se lavo con agua y se concentró Una solución mixta de acetato de etilo y n - hexano (1 5) se agrego al residuo para su cristalización El producto cristalizado se recogió por filtracion para obtener 2 - hidroximetil - 6 - nitro - 1,4 - benzoxazina (3,10 g) como un polvo rojo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,96 (1H, m), 3,34 - 3,49 (2H, m), 3,80 - 3,90 (2H, m), 4,09 (1H, brs), 4,30 - 4,40 (1H, m), 6,86 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,50 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J=2,8, 8,6$ Hz)

2) 2 - hidroximetil - 6 - nitro - 1,4 - benzoxazina (1,00 g, 4,76 mmol) obtenida en el punto 1) y trietilamina (708 mg, 7,00 mmol) se

disolvio en DMF (30 ml) A la solucion se agrego cloruro de metansulfonilo (545 mg, 4,76 mmol) que se agito durante 30 minutos Una solucion acuosa de dimetilamina al 50 % (3 ml) se agrego a la mezcla de reaccion que se agito a 70° C durante 4 horas Se agregaron a la mezcla de reaccion acetato de etilo y agua, y se llevo a cabo la extraccion La capa organica se lavo y se concentró El residuo se sometio a cromatografia en columna de alumina, y se eluyó con acetato de etilo n - hexano (40 60) para obtener 2 - [(dimetilamino)metil] - 6 - nitro - 1,4 - benzoxazina (790 mg) como una sustancia oleosa incolora

^1H - NHR (CDCl_3) δ 2,33 (6H, s), 2,47 - 2,67 (2H, m), 3,19 - 3,25 (1H, m), 3,46 - 3,52 (1H, m), 4,09 (1H, brs), 4,30 - 4,35 (1H, m), 6,86 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J=2,8, 8,9$ Hz)

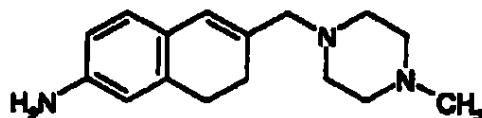
3) La 2 - [(dimetilamino)metil] - 6 - nitro - 1,4 - benzoxazina (760 mg, 3,2 mmol) obtenida en el punto 2) se disolvio en metanol (10 ml) A la solución se agregaron ácido clorhídrico concentrado (3ml) y hierro en polvo (0,80 g), la cual se agito durante 2 horas La mezcla de reaccion se concentro Una solucion acuosa 1 N de hidroxido de sodio y acetato de etilo se agrego al residuo, y se llevo a cabo la extraccion La capa organica se concentro El residuo se sometio a cromatografia el columna de alumina y se eluyo con acetato de etilo n - hexano (20 80) para obtener el compuesto que figura en el titulo (430 mg) como una sustancia oleosa incolora

^1H -NMR (CDCl_3) δ 2,31 (6H, s), 2,41 - 2,62 (2H, m), 3,12 - 3,17 (1H, m), 3,36 - 3,41 (1H, m), 3,30 - 3,50 (2H, brs), 3,67 (1H, brs), 4,12 - 4,21

(1H, m), 5,99 (1H, d, J=2,5 Hz), 6,03 (1H, dd, J=2,5, 8,4 Hz), 6,65 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 106

6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina

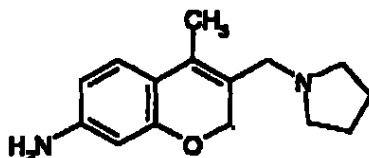


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,27 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,29 (3H, s), 2,45 (8H, bs), 2,72 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,03 (2H, s), 3,60 (2H, s), 6,26 (1H, s), 6,45 - 6,47 (2H, m), 6,80 - 6,83 (1H, m)

Ejemplo de referencia 107

4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina

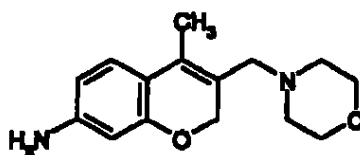


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo las mismas operaciones que en el Ejemplo 41 - 1) y el Ejemplo de referencia 69 en este orden, utilizando 1 - acetilamino - 3,4 - dihidrocromen - 1 - ona

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,73 - 1,83 (4H, m), 1,99 (3H, s), 2,46 - 2,51 (4H, m), 3,22 (2H, s), 3,70 (2H, bs), 4,66 (2H, s), 6,18 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,26 (1H, dd, $J=2,2$ Hz, 8,1 Hz), 7,00 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 108

4 - metil - 3 - (4 - morfolinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina

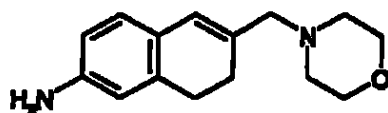


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo las mismas operaciones que en el Ejemplo 41 - 1) y el Ejemplo de referencia 69 en este orden, utilizando 1 - acetilamino - 3,4 - dihidrocromen - 1 - ona

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,98 (3H, s), 2,41 - 2,44 (4H, m), 3,08 (2H, s), 3,66 - 3,69 (6H, m), 4,62 (2H, s), 6,18 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,26 (1H, dd, $J=2,2$ Hz, 8,1 Hz), 7,00 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 109

6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina

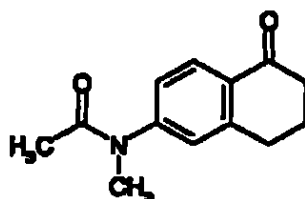


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el 41 - 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,28 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,42 (4H, t, $J=4,4$ Hz), 2,72 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,01 (2H, s), 3,60 (2H, brs), 3,70 (4H, t, $J=4,4$ Hz), 6,26 (1H, s), 6,46 (2H, m), 6,82 (1H, d, $J=8,7$ Hz)

Ejemplo de referencia 110

N - metil - N - (5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)acetamida

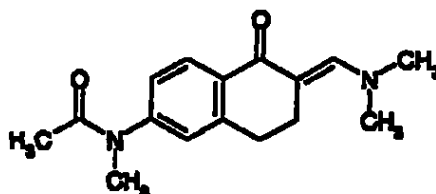


6 - acetamido - 1 - tetralona (13,7 g, 67,4 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml) A la solución se agregó borhidruro de sodio (aceite) (2,40 g, 101 mmol), la que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2,5 horas Después de enfriar, se agregó yoduro de metilo (20 ml) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a 40° C durante 15 horas La mezcla de reacción se vertió en agua fría, y se llevó a cabo la extracción utilizando acetato de etilo El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N La capa de acetato de etilo se concentró El residuo se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo - n - hexano = 50 50 - 100 0) El eluyente se concentró a presión reducida El residuo resultante se recristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (8,3 g)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,96 (3H, s), 2,19 (2H, m), 2,69 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=5,9 Hz), 3,29 (3H, s), 7,10 - 7,15 (2H, m), 8,09 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 111

N - [6 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil] - N - metilacetamida

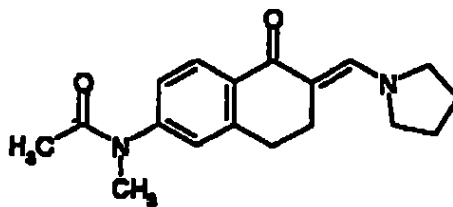


La N - metil - N - (5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)acetamida (4,3 g, 19,8 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 110 se disolvió en N,N - dimetilformamida - dimetilacetal (50 ml), que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmosfera de nitrogeno durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavo con acetato de etilo - éter diisopropilico para obtener el compuesto que figura en el título (3,9 g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,93 (3H, s), 2,86 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,95 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,16 (6H, s), 3,28 (3H, s), 6,99 (1H, s), 7,09 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,75 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo de referencia 112

N - metil - N - [5 - oxo - 6 - ((E) - 1 - pirrolidinilmetiliden) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]acetamida

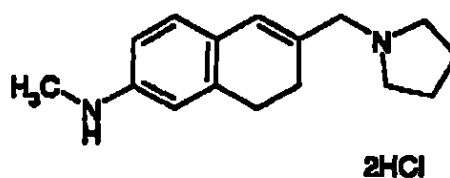


N - [6 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 5- oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - N - metilacetamida (5,7 g, 20,9 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 111 se disolvió en pirrolidina (50 ml), que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmosfera de nitrógeno durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua fría, y se llevó a cabo la extracción utilizando acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se concentró. El residuo resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (4,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,93 - 1,96 (7H, m), 2,85 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 2,96 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,28 (3H, s), 3,63 (4H, m), 6,99 (1H, s), 7,10 (1H, dd, $J=8,4$, 2,0 Hz), 7,95 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=8,4$ Hz).

Ejemplo de referencia 113

Diclorhidrato de N - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina



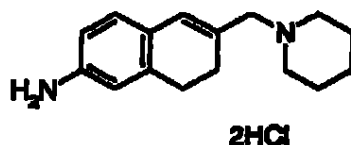
La N - metil - N - [5 - oxo - 6 - ((E) - 1 - pirrolidinilmetiliden) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]acetamida (4,0 g, 13,4 mmol) obtenida

en el Ejemplo de referencia 112 se disolvió en metanol - ácido acético (10 l, 220 ml) A la solución se agregó paladio sobre carbono al 10% (0,4 g), la cual se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 48 horas El catalizador se filtró y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida Al residuo se agregaron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, y se llevó a cabo la extracción Después de alcalinizar la capa acuosa con una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 N, se llevó a cabo la extracción utilizando acetato de etilo La capa de acetato de etilo se concentró Al residuo resultante se agregó tetrahidrofurano - ácido clorhídrico 5 N (50 50, 200 ml), y se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 13 horas La mezcla de reacción se concentró Al residuo se agregaron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio, y se llevó a cabo la extracción Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N - acetato de etilo a la capa de acetato de etilo, que se concentró a presión reducida El residuo resultante se recristalizó a partir de metanol - acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el título (2,8 g)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,98 (4H, m), 2,45 (4H, m), 2,81 (5H, m), 3,01 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,85 (1H, s), 3,86 (1H, s), 6,67 (1H, s), 7,02 - 7,10 (3H, m), 10,90 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 114

Diclorhidrato de 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina

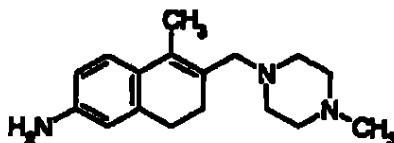


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

^1H - NMR (DMSO- d_6) δ 1,39 (1H, m), 1,80 (5H, m), 2,50 (5H, m), 2,83 (4H, m), 3,35 - 3,38 (2H, m), 3,79 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,05 - 7,13 (3H, m), 10,40 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 115

5 - metil - 6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina

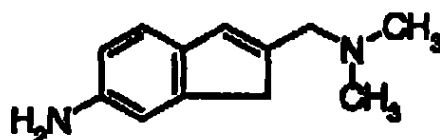


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 69, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,02 (3H, s), 2,27 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,44 (8H, bs), 2,63 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,12 (2H, s), 3,61 (2H, s), 6,48 - 6,54 (2H, m), 7,08 (1H, d, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 116

2 - [(dimetilamino)metil] - 1H - inden - 6 - amina

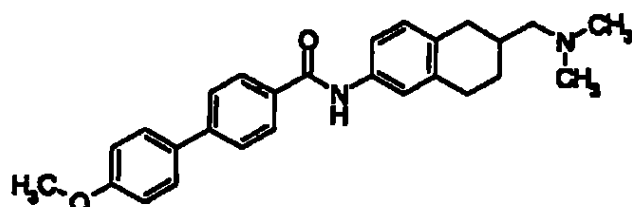


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 41 - 2), utilizando la N - [2 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 1 - oxo - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il]acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 47

^1H -NMR (CDCl_3) δ 2,24 (6H, s), 3,26 (2H, s), 3,33 (2H, s), 3,5 (2H, br), 6,58 (2H, m), 6,81 (1H, s), 7,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo 1

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - (4' - metoxibifenil - 4 - il)carboxamida

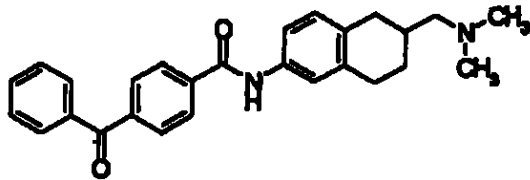


Una solución de DMF (0,25 ml) de HOBt 2 M, una solución de DMF (0,30 ml) de WSCD 2 M, trietilamina (0,14 ml) y DKAF (0,132 g) se agregaron a una solución de DMF (3 ml) de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina (0,139 g) y ácido 4 - (4 - metoxifenil) benzoico (0,118 g) Luego de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas, se agregó una solución de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El cristal crudo resultante se lavó con éter dietílico, que se recristalizó utilizando acetato de etilo - hexano para obtener el compuesto que figura en el título (0,124 g).
Punto de fusión 170 - 175° C

Los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos 2 y 3 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 1,

Ejemplo 2

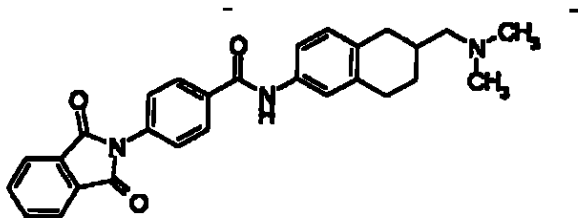
4 - benzoyl - N - [2 - (N,N - dimetilamino)etil - 6 - tetralinil] benzamida



Punto de fusión 193 - 196° C (solvente de recristalización acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 3

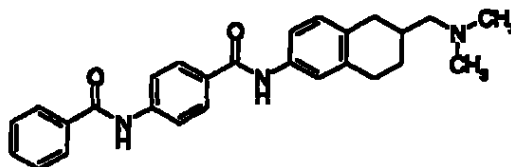
N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - (1,3 - dioxo - 1,3 - dihidro - 2H - isoindol - 2 - il) benzamida



Punto de fusión 235 240° C (se lavo con eter dietilico)

Ejemplo 4

4 - (benzoylamino) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida



Clorhidrato de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina (139 mg), ácido 4 - benzoilaminobenzoico (121 mg), WSCD (0,13 ml), HOBt (92 mg), trietilamina (0,14 ml) y DMAP (61 mg) se agregaron a la DMF (4 ml) Luego de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas utilizando un agitador, la mezcla de reacción se vertió en agua, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 : 1) La capa orgánica se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró El cristal crudo resultante se lavó con hexano para obtener el compuesto que figura en el título (181 mg)

Punto de fusión 241 - 242° C

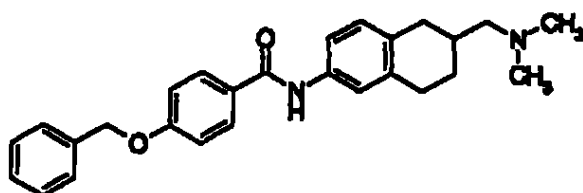
Solvente de lavado hexano

Los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos 5 a 14 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 4,

Ejemplo 5

4 - (benciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

- - - - -

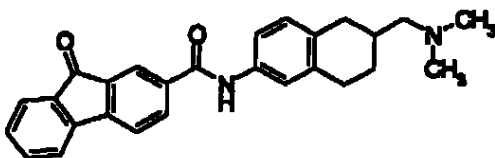


Punto de fusión 135 - 136° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 6

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 9 - oxo - 9H - fluoren - 2 - carboxamida

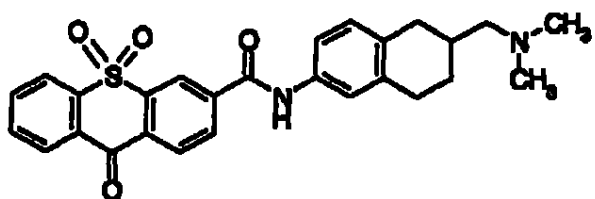


Punto de fusion 224 - 226° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 7

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 9,10,10 - trioxo - 9, 10 - dihidro - 101⁶ - tioxanten - 3 - carboxamida

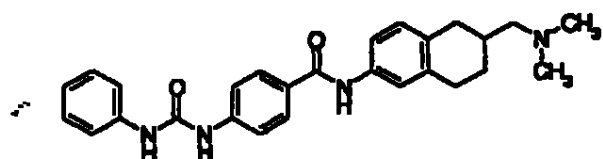


Punto de fusión 222 - 223° C (descomposición)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 8

(4 - anilino-carbonyl)amino - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

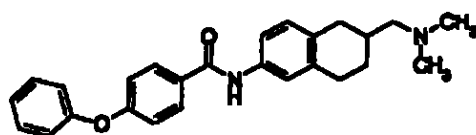


Punto de fusión 216 - 217° C (descomposición)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 9

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - fenoxi - benzamida

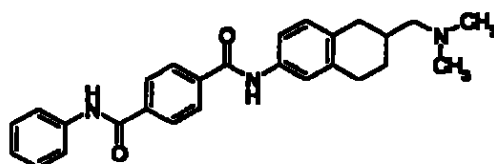


Punto de fusión 137 - 139° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 10

N' - [2 - (N, N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - N'' - fenil tereftalamida



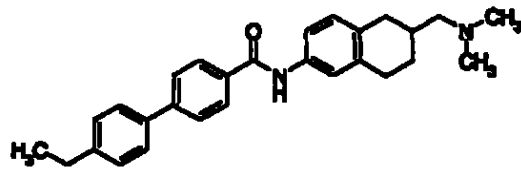
Punto de fusión 238 - 240° C (descomposición)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 11

(4' - etilbifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida



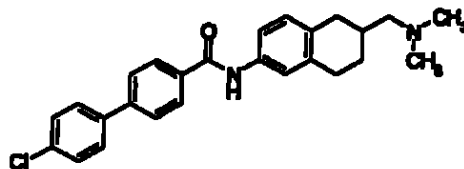


Punto de fusión 137 - 138° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 12

(4' - clorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

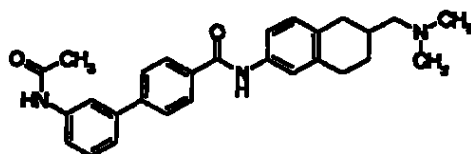


Punto de fusión 187 - 189° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 13

(4' - acetilaminobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino) metil - 6 - tetralinil]carboxamida

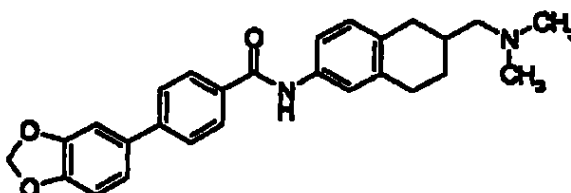


Punto de fusión 183 - 186° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 14

4 - (1,3 - benzodioxol - 5 - il) - N - [2 - N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida



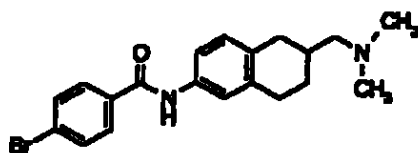
Punto de fusión 174 - 176° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 15

4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida

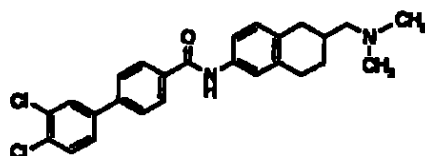
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1



Punto de fusión 141 - 143° C (solvente de lavado n - hexano)

Ejemplo 16

3',4' - dicloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



La 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] benzamida (400 mg, 1,03 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, ácido 3,4 - diclorofenilborico (solucion al 50 % en peso de THF - H₂O, 0,473 ml, 1,24 mmol), y una solucion de carbonato de sodio 2 N (1,03 ml, 2,07 mmol) se disolvieron en 50 ml de dimetoxietano, luego se agregó tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (35,8 mg, 0,031 mmol) bajo una atmosfera de nitrogeno, que se agito a 90° C durante 15 horas. A la mezcla de reaccion se agregó acetato de etilo, la cual se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de

magnesio anhidro, y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo se refino por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo n - hexano - acetato de etilo = 3/1), y se pulverizó con n - hexano para obtener el compuesto que figura en el título (204 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (1H, m), 1,9,5 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,45 (3H, m), 2,83 - 2,99 (3H, m), 7,10 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,26 - 7,77 (8H, m), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$

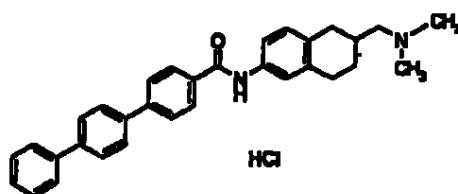
Calculado C, 68,60, H, 5,80, N, 6,15

Hallado C, 68,42, H, 5,60, N, 5,92

Punto de fusión 143 - 145° C (solvente de cristalización acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 17

Clorhidrato de N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - fenil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



La sustancia básica libre (35 mg) del compuesto que figura en el título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16, utilizando la 4

- bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (400 mg, 1,03 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y acido 4 - bifenilbórico (1,25 g, 1,25 mmol) La sustancia basica libre (30 mg) se disolvio en 10 ml de metanol, luego se agregaron 100 ml de acido clorhidrico 1 N, y la mezcla de reaccion se agito La mezcla de reacción se concentro, y se pulverizo utilizando eter dietilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (35,3 mg) como un polvo blanco

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , base libre) δ 1,32 (1H, m), 1,93 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,36 (3H, m), 2,74 - 2,94 (3H, m), 7,05 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,40 - 7,55 (5H, m), 7,73 - 7,91 (8H, m), 8,07 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 10,14 (1H, s)

Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

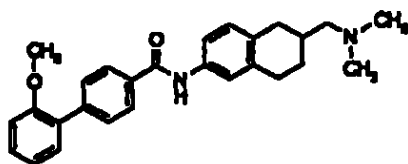
Calculado C, 72,10, H, 7,00, N, 5,25

Hallado C, 71,81, H, 6,57, N, 5,08

Punto de fusion 220°C (descomposicion) (solvente de cristalización metanol - éter dietilico)

Ejemplo 18

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2' - metoxi[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (208 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - (6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y ácido 2 - metoxifenilbórico (118 mg, 0,775 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,42 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,23 - 2,47 (3H, m), 2,85 (3H, m), 3,83 (3H, s), 7,05 (3H, m), 7,34 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,64 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,90 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$

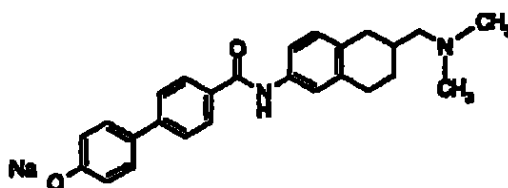
Calculado C, 77,89, H, 7,31, N, 6,73

Hallado C, 77,86, H, 7,18, N, 6,79

Punto de fusión 155 - 157° C (solvente de cristalización acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 19

Sal sodica de N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - ox[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (117 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 -

bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) y acido 4 - hidroxifenilbórico (107 mg, 0,775 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,36 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,35 (3H, m), 2,77 (3H, m), 6,88 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (1H, s), 7,59 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,00 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,07 (1H, s)

Análisis elemental para C₂₆H₂₇N₂O₂·Na 0,2 H₂O

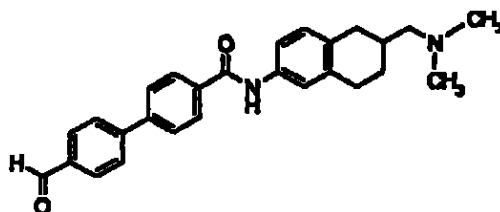
Calculado C, 73,29, H, 6,48, N, 6,59

Hallado C, 73,25, H, 6,18, N, 6,36

Punto de fusion 246 - 248° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 20

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - formil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (205 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 -

naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) y ácido 4 - formilfenilborico (145 mg, 0,968 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,85 - 2,94 (3H, m), 7,09 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,32 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,47 (1H, m), 7,63 - 7,94 (3H, m), 7,87 - 7,99 (4H, m), 8,13 (1H, s), 10,11 (1H, s)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$

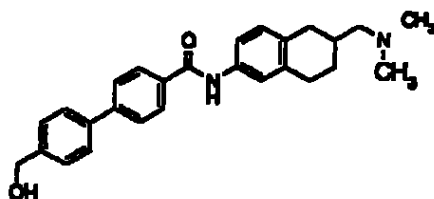
Calculado C, 77,93, H, 6,88, N, 6,73

Hallado C, 77,89, H, 6,75, N, 6,71

Punto de fusión 130 - 132° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter dietílico)

Ejemplo 21

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (hidroximetil) [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - 5 tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - formil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (100 mg, 0,242 mmol) se disolvió en una solución de tetrahidrofurano - metanol (1:1) (2,4 ml), luego se agregó borhidruro de sodio (18,3 mg, 0,485 mmol) que se

agito durante 2 horas. A la mezcla de reaccion se agrego acetato de etilo, que se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destilo a presion reducida. El residuo se pulverizó utilizando éter - n - hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (86 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,39 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,44 (3H, m), 2,82 - 2,95 (3H, m), 4,78 (2H, s), 7,07 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,38 - 7,56 (4H, m), 7,64 - 7,70 (3H, m), 7,85 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$

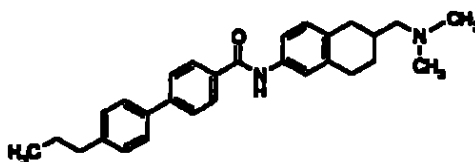
Calculado C, 77,56, H, 7,33, N, 6,70

Hallado C, 77,53, H, 7,27, N 6,55

Punto de fusion 138 - 139° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 22

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - propil [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (158 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahydro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (102 mg, 0,499 mmol) y ácido 4 - (4 - propil)benzoico (144 mg, 0,599 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,98 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,40 (1H, m), 1,69 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,64 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,85 (3H, m), 7,08 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,26 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,54 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,67 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,91 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$

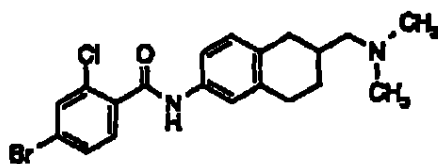
Calculado C, 81,65, H, 8,03, N, 6,57

Hallado C, 81,30, H, 7,94, N 6,40

Punto de fusión $186 - 188^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - éter dietílico)

Ejemplo 23

4 - bromo - 2 - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil]benzamida



El compuesto que figura en el título (483 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (300 mg, 1,47 mmol) y ácido 4 - bromo - 2 - clorobenzoico (415 mg, 1,76 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,40 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,44 (3H, m), 2,94 (3H, m), 7,08 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,28 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,81 (1H, s)

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrClN}_2\text{O}$

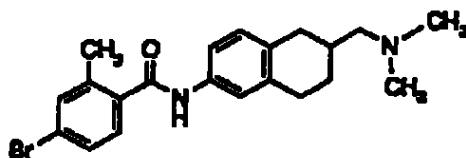
Calculado C, 56,96, H, 5,26, N, 6,64

Hallado C, 57,09, H, 5,37, N, 6,55

Punto de fusión 130 - 132° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter dietílico)

Ejemplo 24

4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - metilbenzamida



El compuesto que figura en el título (418 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N -

[(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahydro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (293 mg, 1,43 mmol) y ácido 4 - bromo - 2 - metilbenzoico (370 mg, 1,72 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,40 (1H, m), 2,04 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,40 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,88 (3H, m), 7,07 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,21 - 7,41 (6H, m)

Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}$

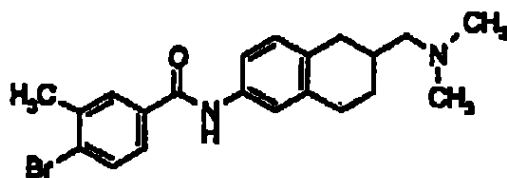
Calculado C, 62,85, H, 6,28, N, 6,98

Hallado C, 63, 10, H, 6,11, N, 6,97

Punto de fusión 140 - 142° C (solvente de cristalización acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 25

4 - bromo - N - [6[(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil] - 3 - metilbenzamida



El compuesto que figura en el título (434 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - 25 amino - 1,2,3,4 - tetrahydro - 2 - naftalenil)metil] - N,N -

dimetilamina (300 mg, 1,47 mmol) y ácido 4 - bromo - 3 - metil benzoico (379 mg, 1,76 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,40 (1H, m), 1,93 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,40 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,87 (3H, m), 7,07 (1H, d, $J=7, 8$ Hz), 7,29 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,49 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,72 (2H, tipo s)

Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}$

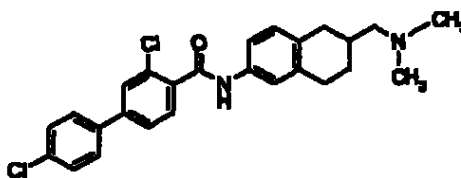
Calculado C, 62,85, H, 6,28, N, 6,98

Hallado C, 62,84, H, 6,05 N, 6,93

Punto de fusión 154 - 155° C (solvente de cristalización acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 26

3,4' - dicloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (122 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - 2 - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,607 mmol) obtenida en el Ejemplo 23, y ácido 4 - clorofenilbórico (114 mg, 0,729 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,85 (3H, m), 7,10 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,31 (1H, m), 7,43 - 7,63 (8H, m), 7,87 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

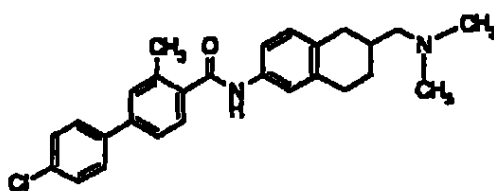
Calculado C, 68,87, H, 5,78, N, 6,18

Hallado C, 68,61, H, 5,49, N, 6,10

Punto de fusión 177 - 179° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter dietílico)

Ejemplo 27

4' - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 3 - metil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (129 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - metilbenzamida (250 mg, 0,623 mmol) obtenida en el Ejemplo 24, y ácido 4 - clorofenilbórico (117 mg, 0,747 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,42 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,37 - 2,47 (3H, m), 2,56 (3H, s), 2,90 (3H, m), 7,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,26 (1H, m), 7,41 (6H, m), 7,53 (3H, m)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$

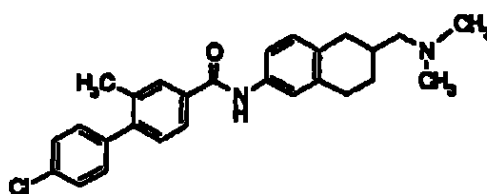
Calculado C, 71,90, H, 6,93, N, 6,21

Hallado C, 71,92, H, 6,52, N, 5,92

Punto de fusión 163 - 165° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter dietílico)

Ejemplo 28

4' - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - metil [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (168 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 3 - metilbenzamida (250 mg, 0,623 mmol) obtenida en el Ejemplo 25, y ácido 4 - clorofenilbórico (117 mg, 0,747 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,24 - 2,42 (3H, m), 2,33, (3H, s), 2,85 (3H, m), 7,09 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,26 (4H, m), 7,43 (3H, m), 7,73 (3H, m)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$ 0,2 H_2O

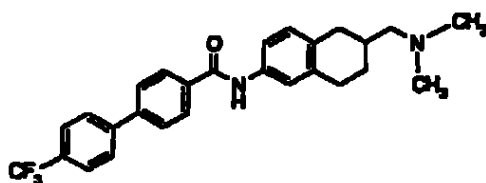
Calculado C, 74,28, H, 6,79, N, 6,42

Hallado C, 74,27, H, 6,73, N 6,27

Punto de fusión 193 - 195° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter dietílico)

Ejemplo 29

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (trifluorometil)[1,1 - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (194 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y ácido 4 - trifluorometilfenilborico (147 mg, 0,775 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,89 (3H, m), 7,09 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,46 (1H, s), 7,70 (6H, m), 7,80 (1H, m), 7,96 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$

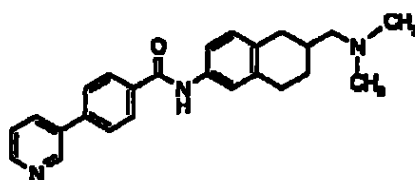
Calculado C, 71,66, H, 6,01, N, 6,19

Hallado C, 71,44, H, 6,05, N 6,09

Punto de fusión 205 - 206° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 30

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4 - (3 - piridinil)benzamida



El compuesto que figura en el título (194 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y 2 - (3 - piridil) - 1,3,2 - dioxaborinano (126 mg 0,775 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,85 (3H, m), 7,09 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,30 - 7,47 (3H, m), 7,69 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,86 - 7,99 (4H, m), 8,64 (1H, m), 8,87 (1H, m)

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ 0,1 H_2O

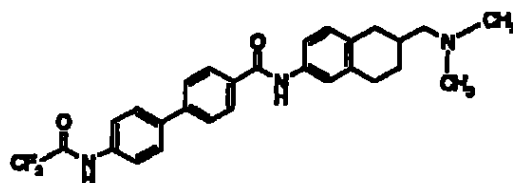
Calculado C, 77,53, H, 7,08, N, 10,85

Hallado C, 77,42, H, 7,05, N, 10,58

Punto de fusión 177 - 178° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 31

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - [(trifluoroacetil)amino][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (1,02 g) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (1,00 g, 2,58 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y ácido 4 - trifluoroacetamidofenilbórico (722 mg, 3,10 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (1H, m), 2,05 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,89 (3H, m), 7,09 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,29 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,69 (7H, m), 7,94 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Análisis elemental para $C_{28}H_{28}F_3N_3O_2$

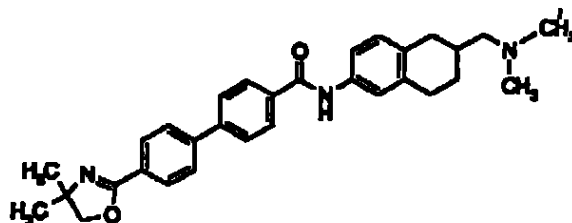
Calculado C, 67,87, H, 5,70 N, 8,48

Hallado C, 67,70, H, 5,53, N, 5,42

Punto de fusión 235 - 237° C (solvente de cristalización acetato de etilo -
eter diisopropílico)

Ejemplo 32

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] -
4' - (4,4 - dimetil - 4,5 - dihidro - 1,3 - oxazol - 2 - il)[1,1' - bifenil] - 4 -
carboxamida



El compuesto que figura en el título (238 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y ácido 4 - (4,4 - dimetil - 4,5 - dihidro - 1,3 - oxazol - 2 - il)fenilborónico (170 mg, 0,775 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (7H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,41 (3H, m), 2,84 (3H, m), 4,14 (2H, s), 7,08 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,30 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,68 (5H, m), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,03 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Analisis elemental para $C_{31}H_{33}N_3O_2 \cdot 0,2 H_2O$

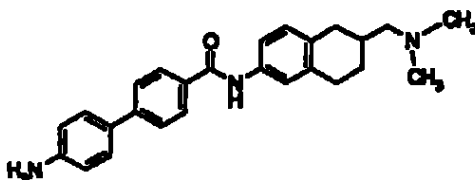
Calculado C, 76,74, H, 7,35, N, 8,66

Hallado C, 76,70, H, 7,19, N, 8,49

Punto de fusion 185 - 187° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 33

4' - amino - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



La N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - [(trifluoroacetil)amino][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (850 Mg, 1,72 mmol) obtenida en el Ejemplo 31 se suspendio en una solucion mixta de metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), luego se agrego hidroxido de sodio 1 N (3,4 ml) que se agito a 50° C durante 16 horas. El solvente se destilo a presion reducida y el residuo se pulverizo utilizando agua para obtener el compuesto que figura en el titulo (685 mg) como un polvo blanco.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1,31 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,34 (3H, m), 2,83 (3H, m), 5,36 (2H, s), 6,67 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,03 (1H, d,

J=8,1 Hz), 7,48 (4H, m), 7,68 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,4 Hz).
10,02 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{26}H_{29}N_3O \cdot 1,1 H_2O$

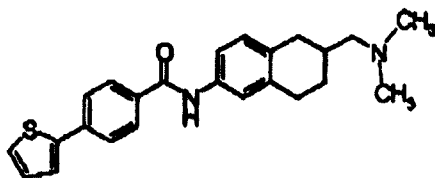
Calculado: C, 74,47; H, 7,50; N, 10,02

Hallado: C, 74,39; H, 7,41; N, 9,82

Punto de fusión: 148 - 150° C (solvente de cristalización: metanol - agua)

Ejemplo 34

N - [6 - E (N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil]
- 4 - (2 - tienil) benzamida



El compuesto que figura en el título (70 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y ácido 2 - tienilbórico (99,1 mg, 0,775 mmol).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1,41 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,89 (3H, m), 7,11 (2H, m), 7,29 - 7,45 (4H, m), 7,71 (3H, m), 7,87 (2H, d, J=8,4 Hz).

Análisis elemental para $C_{24}H_{26}N_2OS$

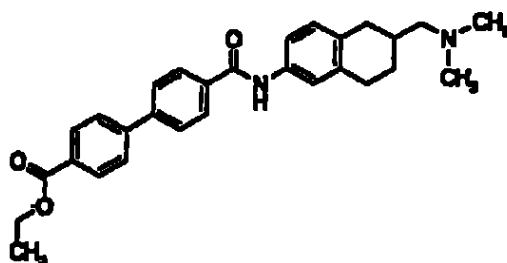
Calculado C, 73,81, H, 6,71, N, 7,17

Hallado C, 73,49, H, 6,59, N, 7,14

Punto de fusión 165 - 166° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 35

Etil 4' - [[[6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxilato



El compuesto que figura en el título (202 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y ácido 4 - etoxycarbonilfenilbórico (150 mg, 0,775 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,42 (4H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,89 (3H, m), 4,41 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,09 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,47 (1H, s), 7,70 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,96 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,14 (2H, d, J=8,4 Hz)

Análisis elemental para C₂₉H₃₂N₂O₃

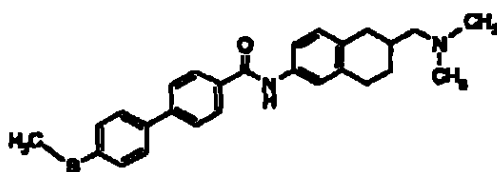
Calculado C, 76,29, H, 7,06, N, 6,14

Hallado C, 76,25, H, 7,07, N, 6,09

Punto de fusión 156 - 158° C (solvente de cristalización acetato de etilo -
eter diisopropílico)

Ejemplo 36

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] -
4' - (metilsulfanil) [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (360 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (500 mg, 1,29 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y ácido 4 - metiltiofenilbórico (260 mg, 1,55 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,26 - 2,42 (3H, m), 2,53 (3H, s), 2,94 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,29 - 7,36 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,78 (1H, m), 7,92 (2H, d, J=9,0 Hz)

Análisis elemental para C₂₇H₃₀N₂OS 0,2 H₂O

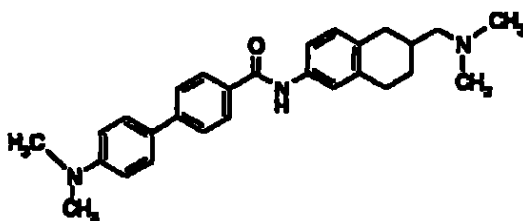
Calculado C, 74,69, H, 7,04, N, 6,45

Hallado C, 74,63, H, 7,03, N, 6,11

Punto de fusion 178 - 180° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 37

4' - (N,N - dimetilamino) - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



La 4' - amino - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (150 mg, 0,375 mmol) obtenida en el Ejemplo 33, y paraformaldehído (45,1 mg, 1,50 mmol) se suspendieron en una solución mixta de metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) Se agregó cianohidrobórato de sodio (94,4 mg, 1,50 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó a 40° C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo que se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo se refinó utilizando cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se pulverizó utilizando eter isopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (13 mg) como un polvo blanco.

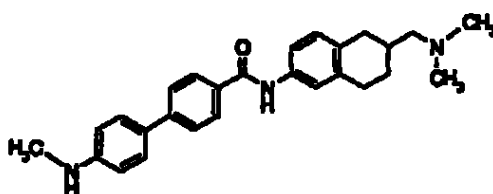
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,32 (1H, m), 1,90 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,35 (3H, m), 2,77 (3H, m), 2,97 (6H, s), 6,82 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,03 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,74 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,98 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 10,04 (1H, s)

FABMS (pos) 428,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Punto de fusion 212 - 213° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 38

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - (metilamino)[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 37, utilizando la 4' - amino - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (150 mg, 0,375 mmol) obtenida en el Ejemplo 33, paraformaldehído (15,0 mg, 0,50 mmol), y cianohidrobórato de sodio (31,5 mg, 0,50 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,32 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,31 (3H, m), 2,72 (7H, m), 5,94 (1H, m), 6,64 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 7,03

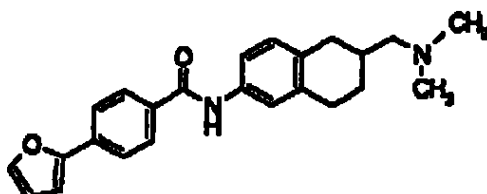
(1H, d, J=8,7 Hz), 7,49 (4H, m), 7,70 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,02 (1H, s)

FABMS (pos) 414,3 [M+H]⁺

Punto de fusion 163 - 165° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 39

N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4 - (2 - furil)benzamida



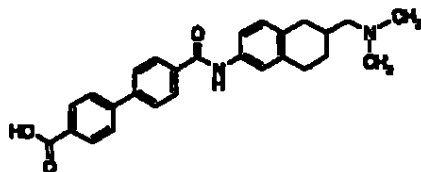
El compuesto que figura en el título (67 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, ácido y 2 - furilbórico (86,7 mg, 0,775 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,40 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,88 (3H, m), 7,08 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26 (4H, m), 7,41 (1H, m), 7,60 - 7,74 (5H, m)

FABMS (pos) 375,2 [M+H]⁺

Ejemplo 40

Acido 4' - [[[6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil]amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico



4' - [[[6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil]amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxilato de etilo (100 mg, 0,219 mmol) obtenido en el Ejemplo 35 se disolvio en una solución mixta de etanol (3 ml) y agua (0,5 ml) A la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de hidroxido de sodio 1 N (0,329 ml) a temperatura ambiente, la cual se agito a 90° C durante 5 horas Luego de destilar el solvente a presion reducida, se agrego agua al residuo, luego se agregó acido clorhidrico 1 N (0,329 ml) y la mezcla de reaccion se agitó El producto crudo precipitado se recogio por filtracion, y se lavó con agua para obtener el compuesto que figura en el titulo (89 mg) como un polvo blanco

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,34 (1H, m), 1,91 (2H, m), 2,24 (6H, s), 2,24 - 2,30 (3H, m), 2,81 (3H, m), 7,05 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,89 (4H, m), 8,07 (4H, m), 10,18 (1H, s)

Analisis elemental para C₂₇H₂₈N₂O 1,2 H₂O

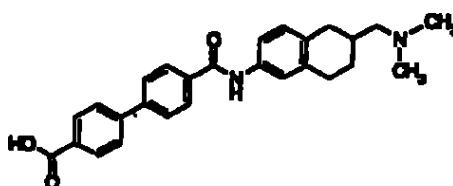
Calculado C, 69,81, H, 6,94, N, 6,03

Hallado C, 69,57, H, 7,01, N, 5,93

Punto de fusion 143° C (descomposicion) (solvente de cristalización agua)

Ejemplo 41

4' - cloro - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



1) La 6 - acetamido - 1 - tetralona (5,0 g, 0,0246 mol) sintetizada segun un método conocido en la literatura (Journal of Organic Chemistry 27, 70 (1962)) se disolvio en 50 ml de DMF dimetilacetil, que se agitó a 110° C durante 2 horas El precipitado se recogio por filtracion, y se lavo con acetato de etilo para obtener la 6 - acetamido - 2 - (N, N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona (4,98 g) como un polvo amarillo
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,19 (3H, s), 2,79 - 2,83 (2H, m), 2,88 - 2,92 (2H, m), 3,11 (6H, s), 7,14 - 7,17 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,69 (1H, S), 7,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,96 (1H, s)

Punto de fusion 207 - 210° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

2) La 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona (4,50 g, 0,0173 mol) obtenida se disolvió en metanol (50 ml), y

se agrego borhidruro de sodio (6,56 g, 0,173 mol) a la solucion bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se agregaron acetato de etilo y una solución de carbonato de hidrógeno sodico, y se llevó a cabo la extracción. La capa de acetato de etilo se concentro, y al residuo se agregaron 30 ml de tetrahidrofurano 30 ml de ácido clorhídrico 2 N, que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentro, y se agregaron acetato de etilo y una solución de hidróxido de sodio 2 N, y se llevó a cabo la extracción. La capa de acetato de etilo se concentro, y el residuo se refinó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo n - hexano = 30 70) para obtener la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (1,60 g) como una sustancia oleosa incolora.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,23 (6H, s), 2,28 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 2,74 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 2,95 (2H, s), 3,57 - 3,72 (2H, m), 6,25 (1H, s), 6,46 - 6,48 (2H, m), 6,83 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$)

3) El compuesto que figura en el título (1,12 g) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (1,00 g, 0,005 mol) obtenida y ácido 4 - clorobifenilcarboxílico (2,31 g, 0,01 mol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,86 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,99 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,39 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,45 (2H, d, $J=8,7$), 7,48 (1H, s), 7,56 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,67 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,78 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$)

Análisis elemental para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$



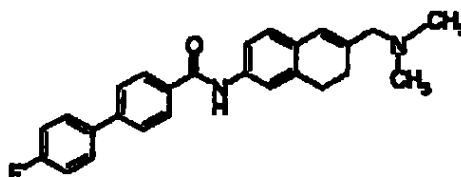
Calculado C, 74,90, H, 6,04, N, 6,72

Hallado C, 74,64, H, 6,14, N, 6,56

Punto de fusión 204 - 207° C (solvente de cristalización acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 42

4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título (990 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (936 mg, 4,62 mmol) obtenida en el Ejemplo 41 - 2), y ácido 4 - fluorobifenilcarboxílico (1,00 g, 4,62 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,85 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,99 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,13 - 7,19 (2H, m), 7,38 - 7,41 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,56 - 7,61 (2H, m), 7,65 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,80 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,5 Hz)

Análisis elemental para C₂₆H₂₅FN₂O

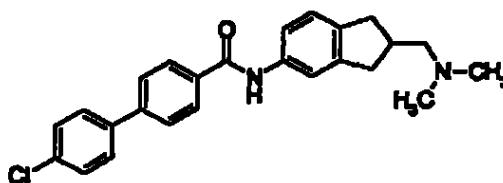
Calculado C, 77,97, H, 6,29, N, 6,99

Hallado C, 77,90, H, 6,23, N, 6,58

Punto de fusion 190 - 193° C (solvente de cristalización acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 43

4' - cloro - N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Acido clorhídrico concentrado (1 ml) se agrego a la N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il]acetamida (48,9 mg, 0,210 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 48, y se agitó a 110° C durante 2 horas, y el solvente se destilo a presión reducida. Acetato de etilo se agrego al residuo, que se lavo con una solución de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco utilizando sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida. Utilizando la sustancia oleosa obtenida, se llevo a cabo la misma operación que en Ejemplo 1 para obtener el compuesto que figura en el título (30 mg)

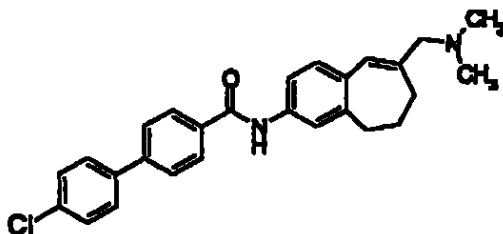
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,16 (6H, s), 2,22 (2H, d, $J=6,7$ Hz), 2,61 (4H, m), 2,97 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,47 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,56 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,05 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 10,17 (1H, s)

FAB (pos) 405,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Punto de fusión $192 - 194^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 44

4' - cloro - N - [8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



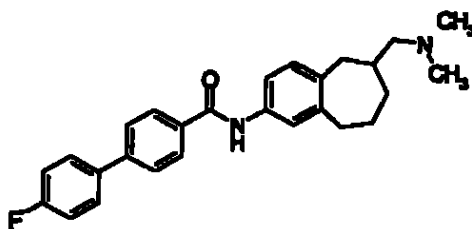
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 50,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,96 - 2,10 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,39 (2H, t, $J=6,4$ Hz) 2,79 - 2,85 (2H, m), 2,96 (2H, s), 6,40 (1H, s), 7, 15 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,40 - 7,52 (4H, m), 7,56 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,67 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Punto de fusión 183 - 185° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter dietílico)

Ejemplo 45

4' - fluoro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 6,7,8,9 tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il] (1,1' - bifenil) - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(dimetilamino)metil] - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 51

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,40 - 1,68 (3H, m), 1,85 - 2,20 (10H, m), 2,55 - 2,92 (4H, m), 7,13 - 7,20 (3H m), 7,35 - 7,43 (2H, m), 7,56 - 7,67 (4H, m), 7,77 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

Análisis elemental para C₂₇H₂₉FN₂O

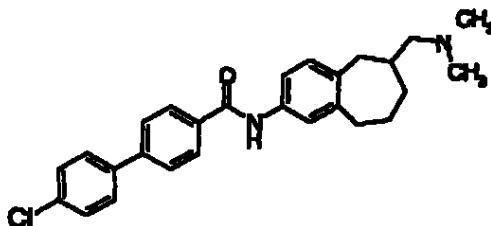
Calculado C, 77,85, H, 7,02, N, 6,73

Hallado C, 78,18, H, 7,09, N, 6,74

Punto de fusión 167 - 169° C (solvente de cristalización éter dietílico)

Ejemplo 46

4' - cloro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo experimental 1, utilizando la 6 - [(dimetilamino)metil] - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 51

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,40 - 1,67 (3H, m), 1,85 - 2,20 (10H, m), 2,55 - 2,92 (4H, m), 7,15 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,35 - 7,46 (4H, m), 7,56 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$

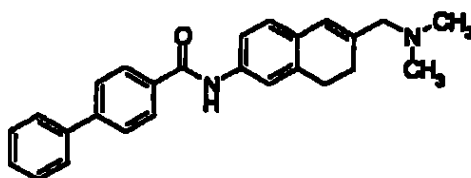
Calculado C, 74,90 H, 6,75, N, 6,47

Hallado C, 74,77, H, 6,65, N, 6,43

Punto de fusión 173 - 175° C (solvente de cristalización éter dietílico)

Ejemplo 47

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 (6H, s), 2,33 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 2,84 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 2,98 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,01 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,32 - 7,94 (12H, m)

Análisis elemental para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

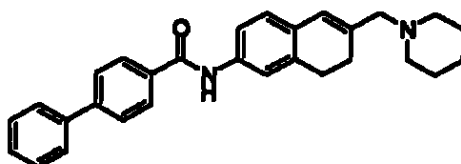
Calculado C, 81,64, H, 6,85, N, 7,32

Hallado C, 81,65, H, 6,79, N, 6,91

Punto de fusión 173 - 175° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 48

N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



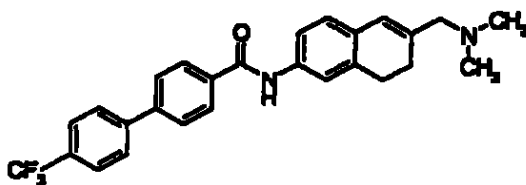
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 52

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,46 - 1,59 (6H, m), 2,31 - 2,36 (6H, m), 2,84 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,02 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,37 - 7,50 (4H, m), 7,63 (2H, d, $J=6,9$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Punto de fusión 156 - 158° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 49

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 4' - trifluorometil[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



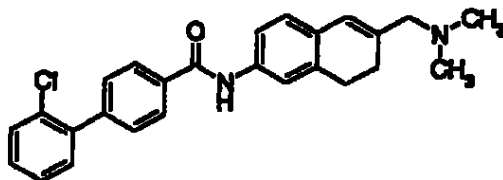
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (d, $J=5,1$ Hz), 2,86 (2H, d, $J=5,1$ Hz), 2,99 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,04 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,40 (1H, d, $J=3,3$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,70 - 7,79 (6H, m), 7,87 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 214 - 216° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 50

2' - cloro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (d, $J=5,1$ Hz), 2,85 (2H, d, $J=5,1$ Hz), 3,00 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,31 - 7,57 (8H, m), 7,85 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J=7,8$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$

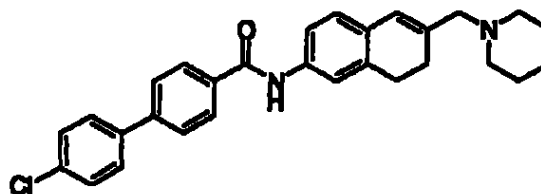
Calculado C, 74,90, H, 6,04, N, 6,72

Hallado C, 74,49, H, 5,65, N, 6,06

Punto de fusión 145 - 147° C (solvente de cristalización acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 51

4' - cloro - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Luego de una solución de N,N - dimetilformaldehído (5 ml) de 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (225 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 56, se agito piperidina (0,16 ml) y diisopropiletilamina (0,282 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas, que se calentó a 120° C durante 2 horas. El residuo obtenido por concentración de la mezcla de reacción se disolvió en agua - acetato de etilo, luego se extrajo utilizando acetato de etilo. El

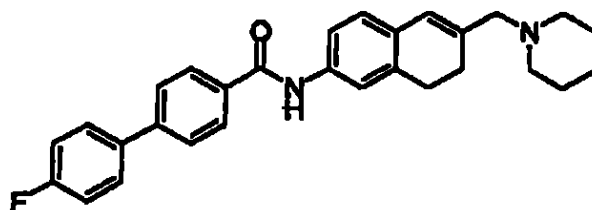
extracto se lavo con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se refinó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo tetrahidrofurano - n - hexano = 1 : 5), y se cristalizó utilizando g tetrahidrofurano - n - hexano para obtener el compuesto que figura en el título (110 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,26 - 1,61 (6H, m), 2,30 - 2,36 (6H, m), 2,83 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 3,02 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,01 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,36 - 7,49 (4H, m), 7,55 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Punto de fusión 209 - 211° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 52

4' - fluoro - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 -

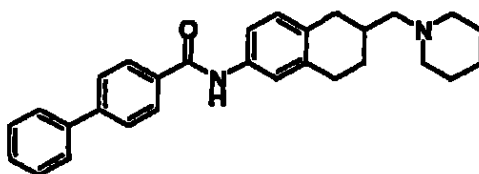
piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 52

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,45 - 1,58 (6H, m), 2,29 - 2,37 (6H, m), 2,82 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,01 (2H, s), 6,33 (1H, s), 6,98 - 7,93 (12H, m)

Punto de fusión 190 - 192° C (solvente de cristalización tetrahydrofurano - n - hexano)

Ejemplo 53

N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



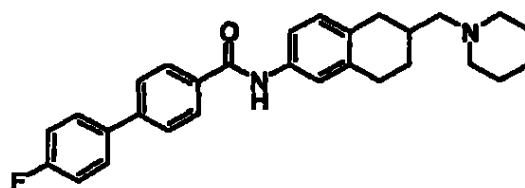
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,37 - 1,60 (8H, m), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,24 - 2,44 (5H, m), 2,82 - 2,93 (3H, m), 7,09 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,30 - 7,33 (1H, m), 7,38 - 7,65 (6H, m), 7,70 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,76 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 160 - 162° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 54

4' - fluoro - N - [6 - [1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,36 - 1,52 (8H, m), 2,29 - 2,31 (2H, m), 2,24 - 2,45 (6H, m), 2,82 - 2,93 (3H, m), 7,08 - 7,33 (4H, m), 7,44 (1H, s), 7,57 - 7,66 (4H, m), 7,74 (1H, s), 7,92 (2H, J=8,1 Hz)

Análisis elemental para C₂₉H₃₁FN₂O

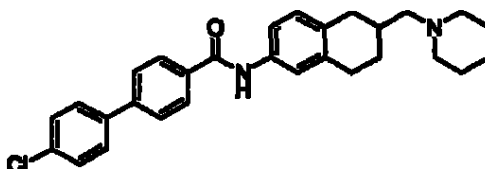
Calculado C, 78,70, H, 7,08, N, 6,33

Hallado C, 78,40, H, 7,09, N, 6,09

Punto de fusión 179 - 181° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 55

4' - cloro - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



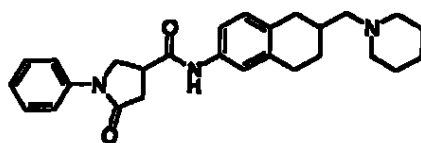
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,25 - 1,71 (8H, m), 1,95 - 2,00 (2H, m), 2,25 - 2,45 (6H, m), 2,83 - 2,93 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,30 - 7,32 (1H, m), 7,43 - 7,45 (3H, m), 7,55 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,65 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,77 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,1 Hz)

Punto de fusión 202 - 203° C (solvente de cristalización tetrahydrofurano - n - hexano)

Ejemplo 56

5 - oxo - 1 - fenil - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 3 - pirrolidinocarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,03 - 3,33 (22H, m), 3,97 (1H, t, $J=8,4$ Hz), 4,21 (1H, dd, $J=6,8, 7,1$ Hz), 6,91 - 7,63 (9H, m)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$

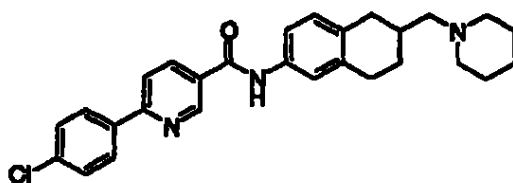
Calculado C, 75,14, H, 7,71, N, 9,74

Hallado C, 75,01, H, 7,33, N 9,43

Punto de fusión 162 - 164° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 57

6 - (4 - clorofenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



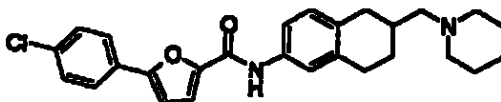
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,30 - 2,40 (16H, m), 2,82 - 2,92 (3H, m), 7,09 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,26 - 7,48 (4H, m), 7,80 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,99 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,23 (d, 1H, J=6,3 Hz), 9,11 (1H, s)

Punto de fusión 193 - 195° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 58

5 - (4 - clorofenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - furamida



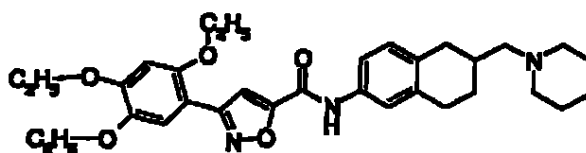
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,23 - 1,61 (7H, m), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,24 - 2,43 (7H, m), 2,80 - 2,92 (3H, m), 6,75 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,4

Hz), 7,27 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,32 - 7,42 (4H, m), 7,66 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,32 (1H, s)

Ejemplo 59

N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 3 - (2,4,5 - trietoxifenil) - 5 - isoxazolcarboxamida

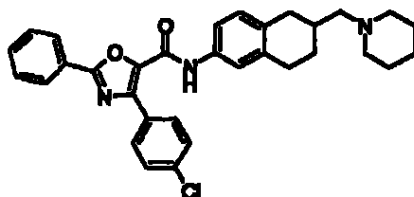


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,42 - 1,60 (18H, m), 1,97 - 2,36 (7H, m), 2,80 - 2,95 (3H, m), 4,06 - 4,18 (6H, m), 6,58 (1H, s), 7,09 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,44 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,16 (1H, s)

Ejemplo 60

4 - (4 - clorofenil) - 2 - fenil - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 1,3 - oxazol - 5 - carboxamida

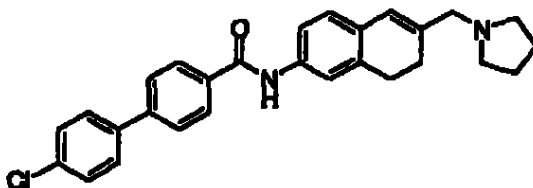


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,26 - 1,58 (7H, m), 1,90 - 2,00 (2H, m), 2,22 - 2,35 (7H, m), 2,70 - 2,95 (3H, m), 7,06 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,25 - 7,51 (7H, m), 8,04 - 8,32 (5H, m)

Ejemplo 61

4' - cloro - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1 - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 -

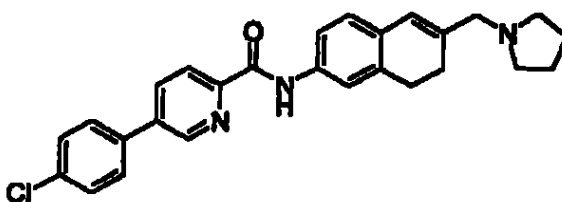
(clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] (1,1' - bifenil 1 - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia Ejemplo 56

Punto de fusion 185 - 187° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,83 (4H, s), 2,35 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,52 (4H, s), 2,84 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,18 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,39 - 7,56 (6H, m), 7,66 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,82 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=7,5 Hz)

Ejemplo 62

5 - (4 - clorofenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 2 - piridincarboxamida



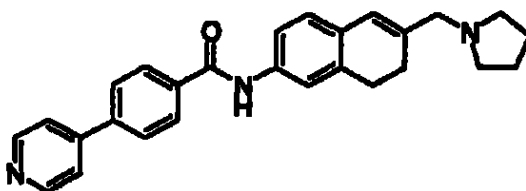
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil 1 - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,80 (6H, s), 2,37 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,52 (4H, s), 2,87 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,18 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=7,8 Hz),

7,48 - 7,61 (6H, m), 8,04 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 8,35 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,78 (1H, s), 9,95 (1H, s)

Ejemplo 63

4 - (4 - piridinil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]benzamida

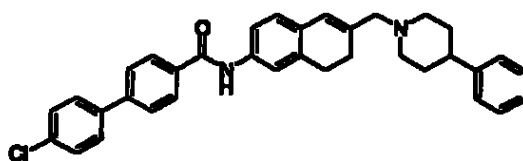


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,79 - 1,83 (6H, m), 2,35 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,53 (4H, s), 2,73 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,18 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,48 (1H, s), 7,71 - 7,78 (4H, m), 7,89 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,32 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 64

4' - cloro - N - [6 - [(4 - fenil - 1 - piperidinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1 1' - bifenil] - 4 - carboxamida



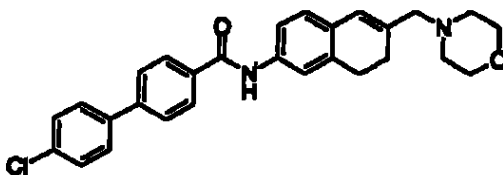
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil 1 - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,83 - 2,10 (6H, m), 2,37 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,47 - 2,54 (1H, m), 2,86 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,03 - 3,10 (2H, m), 3,10 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,19 - 7,57 (11H, m), 7,66 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 228 - 230° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 65

4' - cloro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] (1,1' - bifenil) - 4 - carboxamida



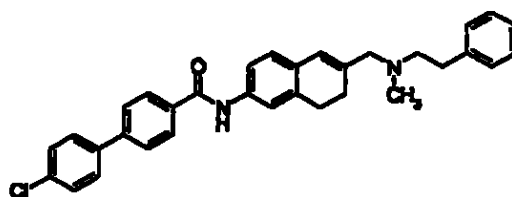
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,34 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,45 (4H, s), 2,84 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,06 (2H, s), 3,73 (4H, s), 6,36 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,36 - 7,57 (6H, m), 7,67 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 194 - 195° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 66

4' - cloro - N - (6 - [[metil (2 - feniletíl)amino]metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

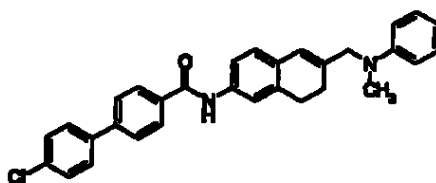


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 - 2,32 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,60 - 2,66 (2H, m), 2,77 - 2,83 (4H, m), 3,10 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,93 - 7,95 (16H, m)
 Punto de fusion 173 - 175° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 67

4' - cloro - N - [6 - [metilanolino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

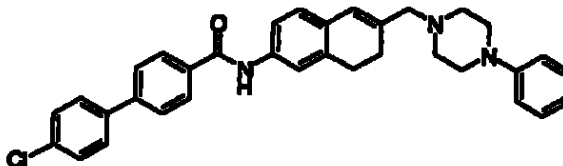


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,20 - 2,30 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,85 - 2,90 (2H, m), 3,00 (2H, s), 6,30 (1H, s), 6,74 - 7,95 (146H, m)
 Punto de fusion 177 - 179° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 68

4' - cloro - N - [6 - [(4 - fenil - 1 - piperidinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



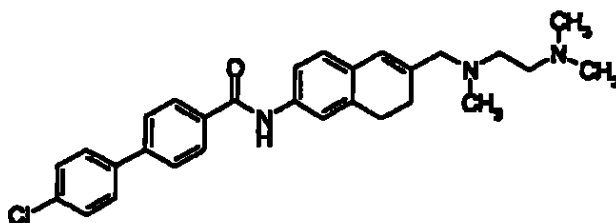
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,37 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,62 (4H, s), 2,86 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 3,13 (2H, s), 3,22 (4H, s), 6,39 (1H, s), 6,85 - 7,95 (16H, m)

Punto de fusión 228 - 230° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 69

4' - cloro - N - [6 - [[[2 - (dimetilamino)etil] (metil)amino]metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



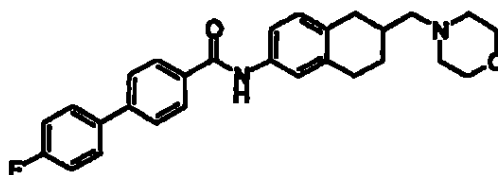
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 (6H, s), 2,26 (3H, s), 2,33 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,44 - 2,50 (4H, m), 2,84 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,07 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,37 - 7,57 (6H, m), 7,67 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,80 (1H, s) 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión $156 - 158^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 70

4' - fluoro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

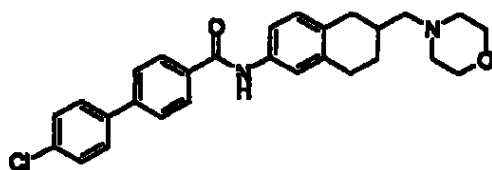


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 57

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,90 - 2,10 (2H, m), 2,29 - 2,45 (7H, m), 2,80 - 2,92 (3H, m), 3,72 - 3,75 (4H, m), 7,07 - 7,33 (4H, m), 7,46 (1H, s), 7,56 - 7,66 (4H, m), 7,78 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J=8,1$ Hz)
Punto de fusion 188 - 190° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 71

4' - cloro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

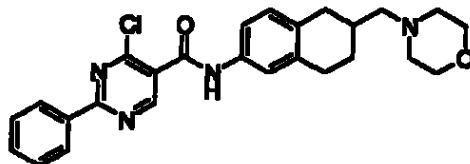


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 57

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,90 - 2,10 (2H, m), 2,32 - 2,45 (7H, m), 2,80 - 2,90 (3H, m), 3,70 - 3,80 (4H, m), 7,10 - 7,92 (12H, m)
Punto de fusion 216 - 218° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 72

4 - cloro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - fenil - 5 - pirimidincarboxamida

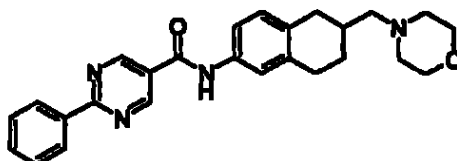


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 57

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,95 - 2,05 (2H, m), 2,29 - 2,45 (7H, m), 2,80 - 2,95 (3H, m), 3,73 (4H, t, $J=4,5$ Hz), 7,10 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,32 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,49 - 7,56 (3H, m), 8,25 (1H, s), 8,48 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 9,20 (1H, s)

Ejemplo 73

N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - fenil - 5 - pirimidincarboxamida

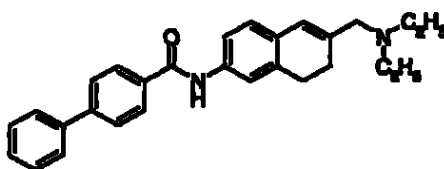


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 48, utilizando la 4 - cloro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalil] - 2 - fenil - 5 - pirimidincarboxamida obtenida en Ejemplo 72

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,21 - 1,30 (1H, m), 1,93 - 2,03 (2H, m), 2,28 - 2,44 (7H, m), 2,80 - 2,90 (3H, m), 3,73 (4H, t, $J=4,8$ Hz), 7,07 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,26 - 7,30 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,51 - 7,53 (3H, m), 8,00 (1H, s), 8,50 (2H, dd, $J=8,1, 2,4$ Hz), 9,21 (2H, s)

Ejemplo 74

N - [6 - [(dietilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 58

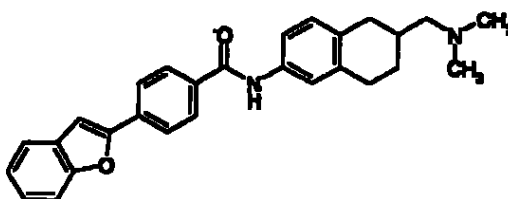
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,24 (6H, t, $J=7,2$ Hz), 2,33 (2H, t, $J=5,1$ Hz), 2,53 (4H, q, $J=7,2$ Hz), 2,84 (2H, t, $J=5,1$ Hz), 3,11 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,02

(1H, d, J=8,1 Hz), 7,37 - 7,50 (5H, m), 7,63 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,79 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusion 153 - 155° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 75

4 - (2 - benzo[b]furanil) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

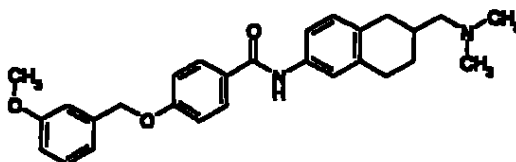


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusion 192 - 194° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - eter isopropilico)

Ejemplo 76

4 - (3 - metoxibenciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilamin - 6 - tetralinil] benzamida

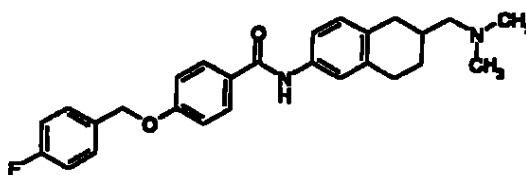


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - aminodimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 102 - 104° C (solvente de cristalización éter isopropílico)

Ejemplo 77

4 - (4 - fluorobenciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilamino tetralinil)]benzamida

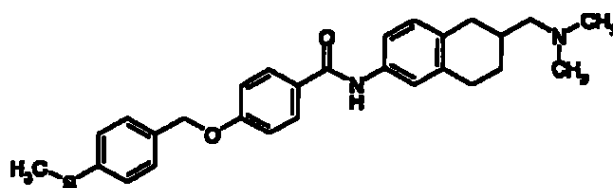


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - aminodimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 165 - 167° C (solvente de cristalización tetrahydrofurano - hexano)

Ejemplo 78

4 - [4 - (metilsulfanil)benciloxi] - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

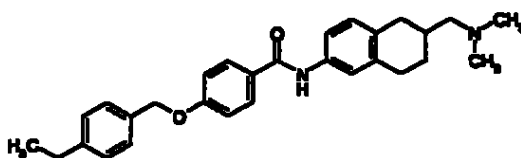


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 162 - 163° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - hexano)

Ejemplo 79

4 - (4 - etilbenciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilaminometil - 6 - tetralinil]benzamida

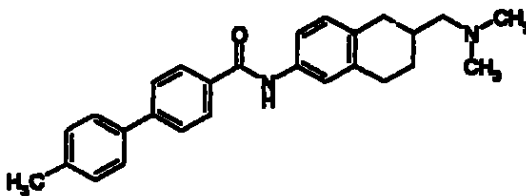


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 120 - 122° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - éter isopropílico)

Ejemplo 80

(4' - metilbifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

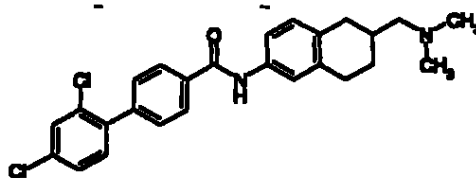


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 181 - 182° C (solvente de cristalización acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 81

(2',4' - diclorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

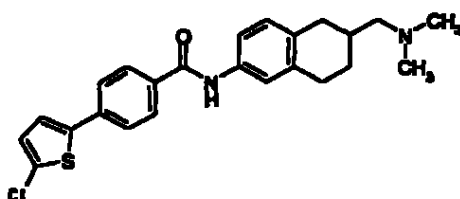


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 188 - 189° C (solvente de cristalización tetrahydrofurano - hexano)

Ejemplo 82

4 - (5 - cloro - 2 - tienil - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

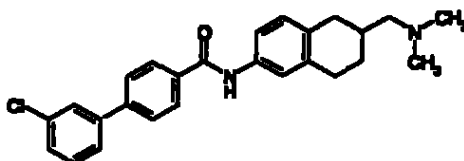


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina

Punto de fusión 167 - 169° C (solvente de cristalización acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 83

(3' - clorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

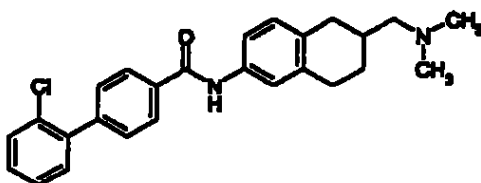


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión, 138 - 139° C (solvente de cristalización tetrahydrofurano - éter isopropílico)

Ejemplo 84

(2' - clorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

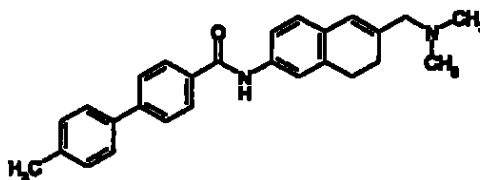


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 176 - 177° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - hexano)

Ejemplo 85

4' - metil - N - [6 - (N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,25 (6H, s), 2,33 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,41 (3H, s), 2,84 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,98 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,39 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,48 (1H, s), 7,52 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,84 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,1 Hz)

Análisis elemental para C₂₇H₂₈N₂O

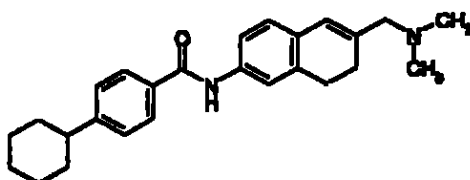
Calculado C, 81,78, H, 7,12, N, 7,06

Hallado C, 81,51, H, 7,22, N, 6,93

Punto de fusión 195 - 196° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 86

4 - ciclohexil - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]benzamida



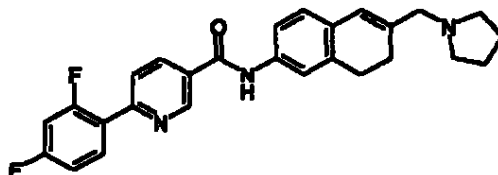
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,20 - 1,52 (4H,m), 1,71 - 1,96 (6H, m), 2,25 (6H, s), 2,33 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,50 - 2,62 (1H, m), 2,84 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,99 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,00 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,36 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,46 (1H, brs), 7,75 (1H, s), 7,78 (2H, d, J=8,1 Hz)

Punto de fusión 179 - 181° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 87

6 - (2,4 - difluorofenil) - N - [6 - [(1 - pirrolidinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,81 (4H, m), 2,37 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,54 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,18 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,93 (1H, m), 7,04 (2H, m), 7,38 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,91 (1H, m), 8,13 (1H, m), 8,24 (1H, m), 9,16 (1H, s)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$

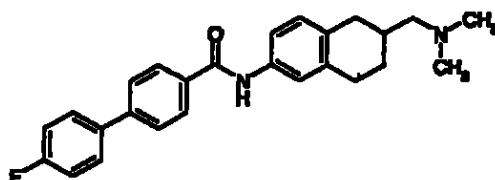
Calculado C, 72,79, H, 5,66, N, 9,43

Hallado C, 72, 65, H, 5,52, N, 9,73

Punto de fusión $169 - 170^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 88

4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,25 - 2,45 (3H, m), 2,36 (6H, s), 2,85 - 2,94 (3H, m), 7,13 (3H, m), 7,30 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,59 (2H, m), 7,65 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}$

Calculado C, 77,58, H, 6,76, N, 6,96

Hallado C, 77,72, H, 6,49, N, 6,79

Punto de fusión $184 - 186^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 89

(+) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida y (-) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

La resolución óptica de la 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (2,00 g) obtenida en el Ejemplo 88 se llevó a cabo por HPLC de división de muestras utilizando una columna quiral (Daicel Co, CHIRALCEL OD 500 minD x 500 mmL, fase en movimiento de n - hexano etanol = 85/15), para obtener la forma (+) (1,00 g, 99,8 %ee) y la forma (-) (0,89 g, >99,9 %ee) como polvos. Los polvos obtenidos se recrystalizaron, respectivamente, utilizando acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener la forma (+) (855 mg) y la forma (-) (754 mg) del compuesto que figura en los títulos. La rotación óptica de ambos compuestos se indica más abajo.

(+) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

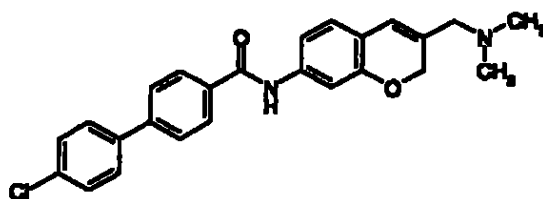
Rotación óptica $[\alpha]_D = +50,8^\circ$ C = 0,494 % (metanol)

(-) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

Rotación óptica $[\alpha]_D = +51,2^\circ$ C = 0,492 % (metanol)

Ejemplo 90

4' - cloro - N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



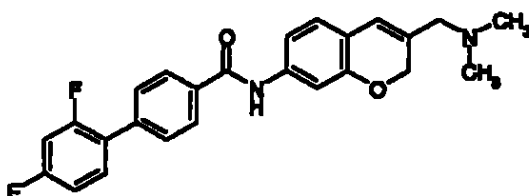
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 59

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,23 (6H,s), 2,97 (2H, s), 4,79 (2H, s), 6,30 (1H, s), 6,96 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,13 (1H, s), 7,20 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,45 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,56 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,74 (1H, brs), 7,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión $199 - 208^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 91

2',4' - difluoro - N - [3 - [N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



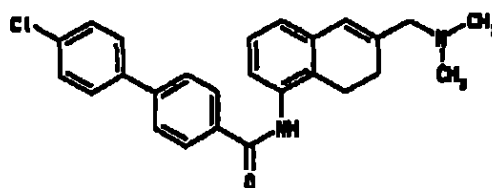
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 59

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,23 (6H, s), 2,97 (2H, s), 4,78 (2H, s), 6,29 (1H, s), 6,80 - 7,10 (2H, m), 6,96 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,13 (1H, s), 7,20 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,40 - 7,50 (1H, m), 7,62 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,76 (1H, brs), 7,92 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 200 - 204° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 92

4' - cloro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 1 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 1 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 60

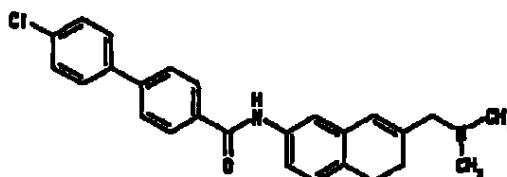
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,34 (6H, s), 2,36 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,80 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,00 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,94 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,21 (1H, t,

$J=7,8$ Hz), 7,45 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,56 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,61 (2H, m), 7,68 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,97 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión $193 - 195^{\circ}$ C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 93

4' - cloro - N - [7 - [(dimetilaminometil] - 5,6 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



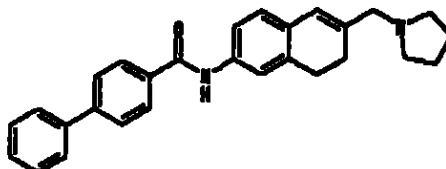
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la 7 - [(dimetilamino)metil] - 5,6 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 61

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,82 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,00 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,11 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,34 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,38 (1H, s), 7,44 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,56 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,78 (1H, brs), 7,97 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión $167 - 169^{\circ}$ C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 94

N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - 5 naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,75 - 1,90 (4H, m), 2,34 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,45 - 2,60 (4H, m), 2,85 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,18 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,27 - 7,55 (5H, m), 7,63 (2H, d, J=7,3 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,82 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,1 Hz)

Análisis elemental para C₂₈H₂₈N₂O

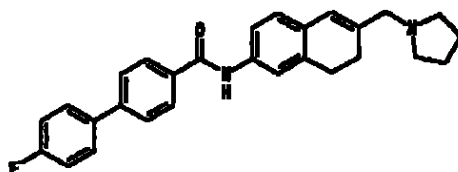
Calculado C, 82,32, H, 6,91, N, 6,86

Hallado C, 81,99, H, 6,69, N, 6,91

Punto de fusión 176 - 177° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 95

4' - fluoro - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,75 - 1,90 (4H, m), 2,35 (2H, t, J=8,2Hz), 2,45 - 2,60 (4H, m), 2,84 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,18 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,16 (2H, t, J=8,1 Hz), 7,38 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,56 - 7,61 (2H, m), 7,64 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,83 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

Análisis elemental para C₂₈H₂₇FN₂O

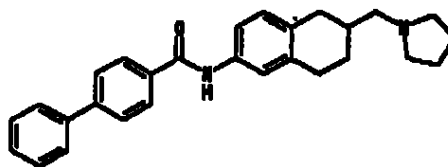
Calculado C, 78,85, H, 6,38, N, 6,57

Hallado C, 78,75, H, 6,39, N 6,45

Punto de fusión 189 - 192° C (solvente de cristalización eter diisopropílico)

Ejemplo 96

N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 55

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,80 (4H, m), 1,80 - 2,10 (1H, m), 1,80 - 2,20 (8H, m), 3,30 - 4,00 (3H, m), 7,29 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,25 - 7,30 (1H, m), 7,30 - 7,55 (4H, m), 6,43 (2H, d, J=7,0 Hz), 7,70 (2H, t, J=8,4 Hz), 7,75 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Análisis elemental para C₂₈H₃₀N₂O

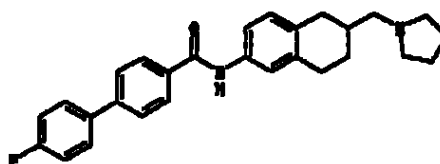
Calculado C, 81,91, H, 7,37, N, 6,82

Hallado C, 81,53, H, 7,25, N, 6,86

Punto de fusión 144 - 146° C (solvente de cristalización eter diisopropílico)

Ejemplo 97

4' - fluoro - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - 5 naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 55

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,80 (4H, m), 1,80 - 2,10 (1H, m), 1,80 - 2,20 (8H, m), 3,30 - 4,00 (3H, m), 7,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,15 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 7,30 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,44 (1H, brs), 7,56 - 7,61 (2H, m), 7,62 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,85 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}$

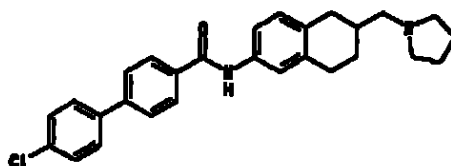
Calculado C, 78,48, H, 6,82, N, 6,54

Hallado C, 78,18, H, 6,60, N, 6,60,

Punto de fusión 185 - 189° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 98

4' - cloro - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 55

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,40 - 1,50 (1H, m), 1,80 (4H, m), 1,80 - 2,10 (1H, m), 1,80 - 2,20 (8H, m), 3,30 - 4,00 (3H, m), 7,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,43 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,54 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,64 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$

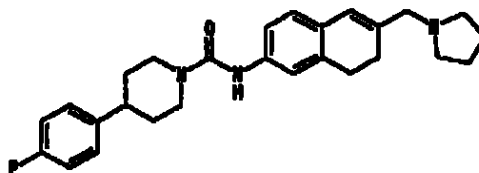
Calculado C, 75,57, H, 6,57, N, 6,30

Hallado C, 75,26, K, 6,68, N, 6,15

Punto de fusión 206 - 209° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 99

4 - (4 - fluorofenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



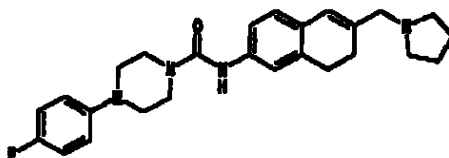
La 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54 (50 mg, 0,22 mmol) y piridina (35 mg, 0,44 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (3 ml) A la solucion se agregó clorocarbonato de fenilo (38 mg, 0,24 mol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó durante 10 minutos La mezcla de reacción se concentró, y al residuo se agrego dimetilsulfoxido (5 ml) Clorhidrato de 4 - (4 - fluorofenil)piperidina (57 mg, 0,26 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 N (0,066 ml, 0,26 mmol) se agregaron a la mezcla de reaccion a temperatura ambiente mientras se agitaba, y se agito durante 30 minutos A la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua, y se llevo a cabo la extraccion La capa organica se lavo con agua, y se concentró Éter diisopropilico se agrego al residuo El producto cristalizado se recogió por filtracion, se lavó con eter diisopropilico para obtener 4 - (4 - fluorofenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida (48 mg) como un polvo blanco

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,60 - 1,70 (2H, m), 1,79 (4H, m), 1,80 - 1,90 (2H, m), 2,33 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,51 (4H, m), 2,60 - 2,70 (1H, m), 2,80 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,90 - 3,10 (2H, m), 3,16 (2H, s), 4,18 - 4,23 (2H, m), 6,32 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,92 - 7,09 (4H, m), 7,15 - 7,20 (3H, m)

Punto de fusión 182 - 185° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 100

4 - (4 - fluorofenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperazincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco de la misma manera que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54 y 4 - fluorofenilpiperazina

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,79 (4H, m), 2,32 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,51 (4H, m), 2,80 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,13 - 3,16 (4H, m), 3,16 (2H, s), 3,63 - 3,66 (4H, m), 6,30 (1H, s), 6,32, (1H, s), 6,88 - 7,08 (6H, m), 7,19 (1H, s)

Análisis elemental para C₂₆H₃₁N₂O

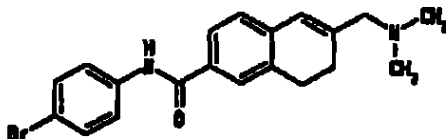
Calculado C, 71,86, H, 7,19, N, 12,89

Hallado C, 71,68, H, 7,35, N, 12,65

Punto de fusión 179 - 181° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 101

N - (4 - bromofenil) - 6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalencarboxamida



1) La 6 - ciano - 1 - tetralona (1,30 g, 7,59 mmol) sintetizada mediante un metodo conocido en la literatura (Synthetic communications, 23 (21), 2965 (1993)) se disolvio en una solución mixta de acido clorhidrico concentrado (10 ml) y acido acetico (20 ml), que se agitó a 120° C durante 16 horas. La mezcla de reaccion se concentro. Al residuo se agregaron acetato de etilo y agua, y se llevó a cabo la extracción. La capa orgánica se lavo con agua, y se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo - n - hexano (1 l), para obtener ácido 5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalencarboxilico (1,10 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,15 - 2,23 (2H, m), 2,70 - 2,75 (2H, m), 3,04 - 3,07 (2H, m), 8,01 - 8,03 (1H, m), 8,03 (1H, s), 8,13 (1H, d, J=8,7 Hz)

2) La N - (4 - bromofenil) - 5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalencarboxamida (1,21 g) se obtuvo como un polvo blanco de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando acido 5 - oxo - 5,6,7,8 -

tetrahydro - 2 - naftalencarboxílico (1,00 g, 5,26 mmol) obtenido en el punto 1) y 4 - bromoanilina (0,90 g, 5,26 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,14 - 2,23 (2H, m), 2,69 - 2,73 (2H, m), 3,03 - 3,07 (2H, m), 7,48 - 7,58 (4H, m), 7,71 (1H, d, $J=8,1$, Hz), 7,79 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

3) La N - (4 - bromofenil) - 5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalencarboxamida (1,10 g, 3,19 mmol) obtenida en el punto 2) se disolvió en dimetilformamida dietilacetal (30 ml), que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 4 horas. El producto cristalizado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, para obtener N - (4 - bromofenil) - 6 - 25 [(dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalencarboxamida (1,21 g) como un polvo amarillo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,80 - 2,87 (4H, m), 3,07 (6H, m), 7,46 - 7,72 (7H, m), 7,91 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,53 (1H, s)

4) Triacetoxihidrobórato de sodio (398 mg, 1,87 mmol) se disolvió en una solución mixta de ácido acético (40 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) bajo enfriamiento con hielo. A la solución se agregó la N - (4 - bromofenil) - 6 - [(dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalencarboxamida (500 mg, 1,25 mmol) obtenida en el punto 3) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente. 2 - propanol (50 ml) se agregó al residuo, y además se agregó borhidruro de sodio (142 mg, 3,75 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró. Una solución de carbonato de hidrógeno sódico y

acetato de etilo se agregaron al residuo durante separación del líquido. La capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en una solución mixta de ácido acético (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml), que se agitó a 70° C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se agregaron una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 N y acetato de etilo, y se llevó a cabo la extracción. La capa orgánica se lavó con agua, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo: acetato de etilo), y el eluyente se lavó con éter diisopropílico, para obtener el compuesto que figura en el título (234 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,26 (6H, s), 2,38 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,89 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,02 (2H, s), 6,42 (1H, s), 7,10 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,55 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,61 (1H, s), 7,62 (1H, d, J=6,7 Hz), 7,76 (1H, s).

Análisis elemental para C₂₀H₂₁BrN₂O

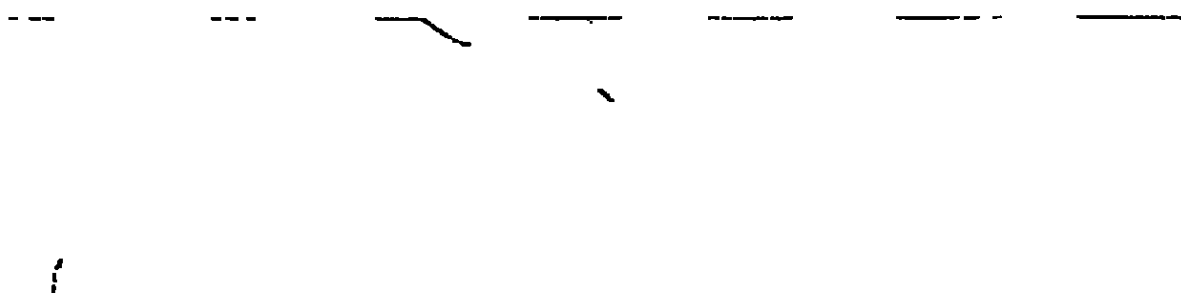
Calculado C, 62,35, H, 5,49, N, 7,27

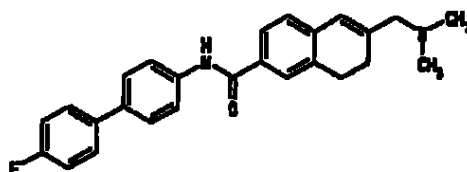
Hallado C, 61,98, H, 5,43, N, 7,07

Punto de fusión 175 - 179° C (solvente de cristalización: éter diisopropílico)

Ejemplo 102

6 - [(dimetilamino)metil] - N - (4' - fluoro (1,1' - bifenil) - 4 - il) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalencarboxamida





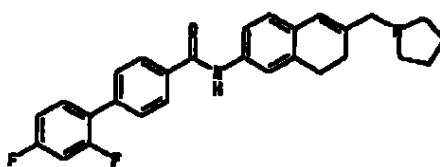
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la N - (4 bromofenil) - 6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalencarboxamida (170 mg, 0,44 mmol) obtenida en el Ejemplo 101 y ácido 4 - fluorofenilbórico (74 mg, 0,53 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,27 (6H, s), 2,39 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 2,91 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 3,02 (2H, s), 6,43 (1H, s), 7,09 - 7,16 (3H, m), 7,52 - 7,73 (8H, m), 7,81 (1H, s)

Punto de fusión 200 - 204° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 103

2',4' - difluoro - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,75 - 1,90 (4H, m), 2,36 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,45 - 2,60 (4H, m), 2,85 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,18 (2H, s), 6,36 (1H, s), 6,92 - 7,03 (3H, m), 7,36 - 7,45 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$

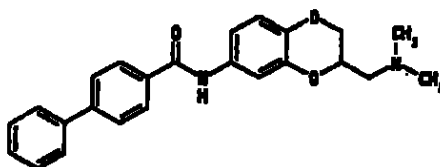
Calculado C, 75,66, H, 5,90, N, 6,30

Hallado C, 75,36, H, 5,92, N, 6,10

Punto de fusión 1,65 - 167° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 104

N - [3 - [(dimetilamino)metil] - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 6 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N,N -

dimetil - N - [(7 - amino - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de referencia 62

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,33 (6H, s), 2,48 - 2,66 (2H, m), 3,93 - 3,99 (1H, m), 4,27 - 4,31 (2H, m), 6,86 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,03 - 7,07 (1H, m), 7,31 - 7,32 (1H, m), 7,37 - 7,49 (3H, m), 7,62 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 7,68 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,76 (1H, s), 7,91 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

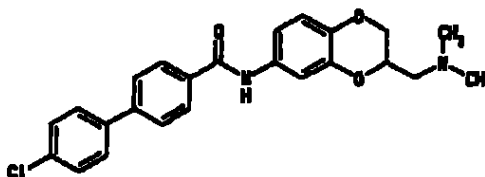
Calculado C, 74,21, H, 6,23, N, 7,21

Hallado C, 74,17, H, 6,23, N, 7,01

Punto de fusión 124 - 126° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 105

4' - cloro - N - [3 - [(dimetilamino)metil] - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 6 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



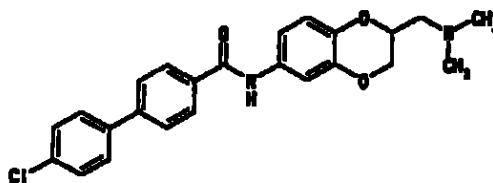
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N,N - dimetil - N - [(7 - amino - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de referencia 62

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,33 (6H, s), 2,50 - 2,67 (2H, m), 3,94 - 4,01 (1H, m), 4,28 - 4,31 (2H, m), 6,86 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,03 - 7,06 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,44 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,55 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,91 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Punto de fusión 158 - 159° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 106

4' - cloro - N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 6 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N,N - dimetil - N - [(6 - amino - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de referencia 63

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,34 (6H, s), 2,46 - 2,67 (2H, m), 3,94 - 4,01 (1H, m), 4,28 - 4,34 (2H, m), 6,91 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,02 - 7,05 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,44 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,55 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$

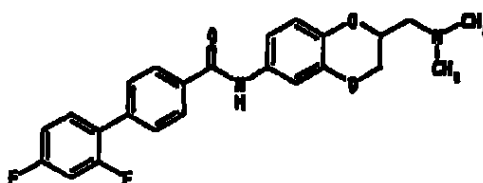
Calculado C, 68,16, H, 5,48, N, 6,62

Hallado C, 68,09, H, 5,29, N 6,57

Punto de fusión 215 - 217° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 107

2',4' - difluoro - N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 6 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N,N - dimetil - N - [(6 - amino - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de referencia 63

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,34 (6H, s), 2,50 - 2,63 (2H, m), 3,94 - 4,01 (1H, m), 4,28 - 4,34 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,91 - 7,03 (3H, m), 7,30 (1H, m), 7,40 - 7,50 (1H, m), 7,61 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,69 (1H, s), 7,92 (2H, d, J=8,1 Hz)

Análisis elemental para C₂₄H₂₂F₂N₂O₃

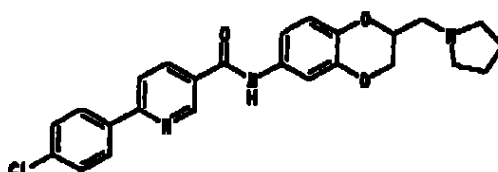
Calculado C, 67,91, H, 5,22, N, 6,60

Hallado C, 67,75, H, 5,09, N, 6,48

Punto de fusión 209 - 210° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 108

6 - (4 - clorofenil) - N - [2 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 6 - il]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la 1 - [(6 - amino - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]pirrolidina obtenida en el Ejemplo de referencia 64.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,81 (4H, m), 2,50 - 2,63 (4H, m), 2,75 - 2,77 (2H, m), 3,90 - 4,10 (1H, m), 4,30 - 4,36 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,00 - 7,10 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,48 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,72 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,01 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,20 - 8,25 (1H, m), 9,10 (1H, s)

Análisis elemental para C₂₅H₂₄ClN₃O₃

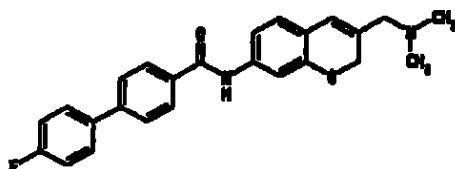
Calculado C, 66,74, H, 5,38, N, 9,34

Hallado C, 66,66, H, 5,46, N, 9,11

Punto de fusión 218 - 220° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 109

N - [3 - [(dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - il] - 4' - fluoro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 59 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,23 (6H, s), 2,97 (2H, s), 4,79 (2H, s), 6,30 (1H, s), 6,96 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,13 - 7,22 (4H, m), 7,56 - 7,61 (2H, m), 7,65 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$

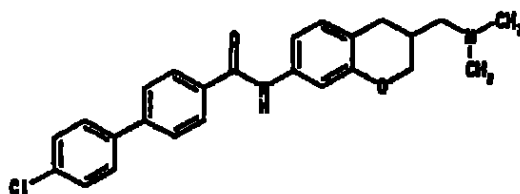
Calculado C, 74,61, H, 5,76, N, 6,96

Hallado C, 74,35, H, 5,68, N, 6,74

Punto de fusión 192 - 195° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 110

4' - cloro - N - [3 - [(dimetilamino)metil] - 3,4 - dihidro - 2H - cromen - 7 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

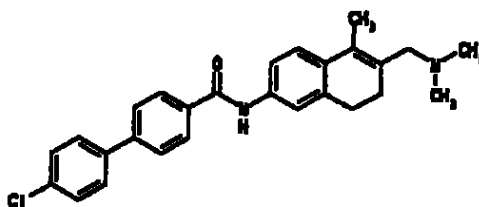


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(7 - amino - 3,4 - dihidro - 2H - cromen - 3 - il)metil] - N,N - dimetilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 65

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,26 (6H, s), 2,27 (3H, m), 2,47 - 2,51 (1H, m), 2,83 - 2,89 (1H, m), 3,82 - 3,86 (1H, m), 4,28 - 4,32 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,12 - 7,18 (2H, m), 7,44 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,56 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,67 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Ejemplo 111

4' - cloro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5 - metil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [[(dimetilamino)metil] - 5 - metil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 66

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,09 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,31 - 2,37 (2H, m), 2,74 - 2,79 (2H, m), 3,08 (2H, s), 7,27 - 7,30 (1H, m), 7,44 - 7,48 (4H, m), 7,56 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,67 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,95 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$

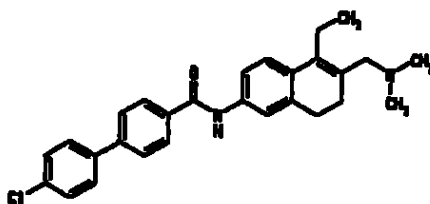
Calculado C, 75,25, H, 6,31, N, 6,50

Hallado C, 74,86, H, 6,20, N, 6,42

Punto de fusión $199 - 204^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 112

4' - cloro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5 - etil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [[(dimetilamino)metil] - 5 - etil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 67

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,09 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 2,27 (6H, s), 2,31 - 2,37 (2H, 2,60 - 2,63 (2H, m), 2,71 - 2,76 (2H, m), 3,08 (2H, s), 7,31 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 7,43 - 7,49 (4H, m), 7,56 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,67 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,6$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$

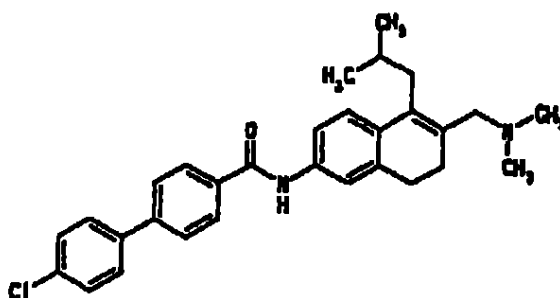
Calculado C, 75,57, H, 6,57, N, 6,30

Hallado C, 75,41, H, 6,34, N, 6,23

Punto de fusión 201 - 204° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 113

4' - cloro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5 - isobutil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(dimetilamino)metil] - 5 - isobutil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 68

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,90 (6H, d, $J=6,4$ Hz), 1,73 - 1,78 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,34 (2H, m), 2,50 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 2,74 (2H, m), 3,13 (2H, s), 7,26 - 7,30 (1H, m), 7,45 - 7,48 20 (4H, m), 7,56 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,67 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$

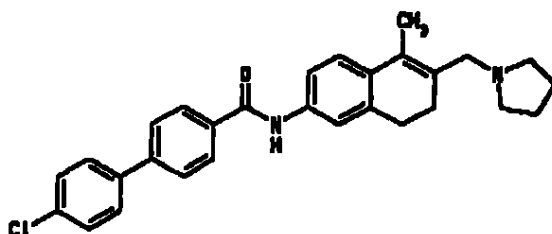
Calculado C, 76,17, H, 7,03, N 5,92

Hallado C, 75,91, H, 7,19, N, 5,72

Punto de fusión 159 - 162° C (solvente de cristalización eter diisopropílico)

Ejemplo 114

4' - cloro - N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 -

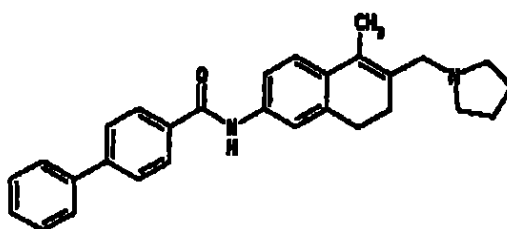
pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,79 (4H, m), 2,11 (3H, s), 2,30 - 2,40 (2H, m), 2,54 (4H, m), 2,74 - 2,79 (2H, m), 3,28 (2H, s), 7,26 - 7,30 (1H, m), 7,45 - 7,48 (4H, m), 7,56 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,67 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,95 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusion 190 - 192° C (solvente de cristalización eter diisopropilico)

Ejemplo 115

N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

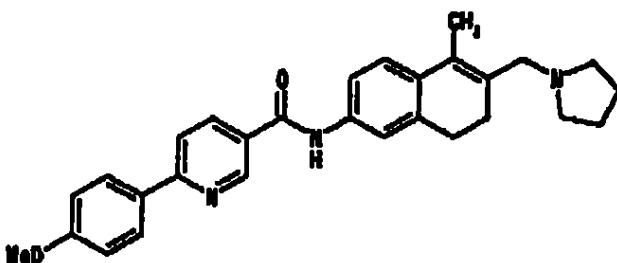
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,78 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,35 - 2,40 (2H, m), 2,53 (4H, m), 2,70 - 2,78 (2H, m), 3,28 (2H, s), 7,26 - 7,28 (1H, m), 7,40 - 7,50

(5H, m), 7,62 (2H, d, J=7,0 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,87 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusión 169 - 170° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 116

6 - (4 - metoxifenil) - N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,78 (4H, m), 2,09 (3H, s), 2,35 - 2,40 (2H, m), 2,53 (4H, m), 2,70 - 2,77 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,88 (3H, s), 7,01 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,26 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,45 - 7,47 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,95 (1H, s), 8,01 (2H, d, J=8,9 Hz), 8,18 - 8,21 (1H, m), 9,09 (1H, m)

Análisis elemental para C₂₉H₃₁N₃O₂

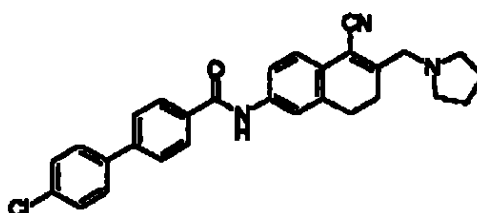
Calculado C, 76,79, H, 6,89, N, 9,26

Hallado C, 76,46, H, 6,64, N, 9,09

Punto de fusión 165 - 167° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 117

4' - cloro - N - [5 - ciano - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo incoloro llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando el 6 - amino - 2 - (1 - pirrolidinilmetil) - 3,4 - dihidro - 1 - naftalencarbonitrilo obtenido en el Ejemplo de referencia 70 y ácido 4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico

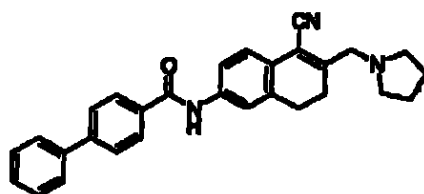
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,73 (4H, m), 2,50 (4H, m), 2,56 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,49 (2H, s), 7,32 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,57 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,56 - 7,87 (6H, m), 8,07 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 10,40 (1H, s)

FABMS (pos) 468,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Punto de fusión 191 - 192° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 118

N - [5 - ciano - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo por como un polvo incoloro llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando el 6 - amino - 2 - (1 - pirrolidinilmetil) - 3,4 - dihidro - 1 - naftalencarbonitrilo obtenido en el Ejemplo de referencia 70 y ácido [1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico

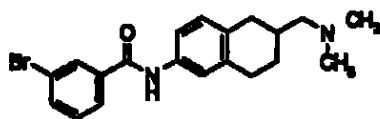
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,81 (4H, m), 2,62 (6H, m), 2,88 (2H, m), 3,56 (2H, s), 7,41 (2H, m), 7,46 (3H, m), 7,64 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,73 (3H, m), 7,88 (1H, s), 7,95 (2H, d, J=8,1 Hz)

FABMS (pos) 434,2 [M+H]⁺

Punto de fusión 168 - 170° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 119

3 - bromo - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida

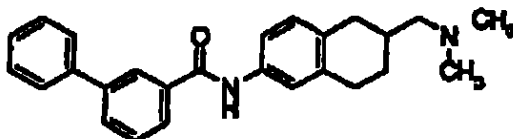


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina y ácido 3 - bromobenzoico

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,31 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,17 - 2,35 (3H, m), 2,77 (3H, m), 7,04 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,49 (3H, m), 7,79 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,94 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,13 (1H, s), 10,20 (1H, s)

Ejemplo 120

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 3 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 16, utilizando la 3 - bromo - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida obtenida en el Ejemplo 119 y ácido fenilborónico

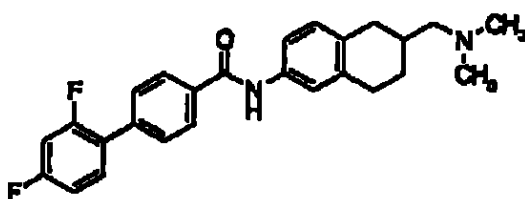
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,43 (1H, m), 2,02 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,42 (1H, m), 2,81 (6H, s), 2,88 (3H, m), 3,09 (2H, m), 7,06 (1H, m), 7,42 - 7,65 (6H, m), 7,78 - 7,95 (4H, m), 8,22 (1H, s), 10,27 (1H, s)

FABMS (pos) 385,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Punto de fusión 145 - 148° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 121

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2',4' - difluoro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



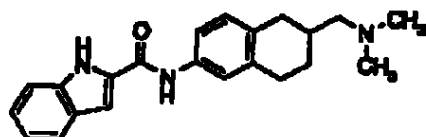
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando 6-amino-2-[(N,N-dimetilamino)metil]tetralina y ácido 2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,41 (1H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,23 - 2,30 (3H, m), 2,86 (3H, m), 6,96 (2H, m), 7,09 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,30 (1H, m), 7,43 (2H, m), 7,61 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,93 (2H, m)

Punto de fusión 162 - 163° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 122

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil - 1H - indol - 2 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina y ácido 1H - indol - 2 - carboxílico

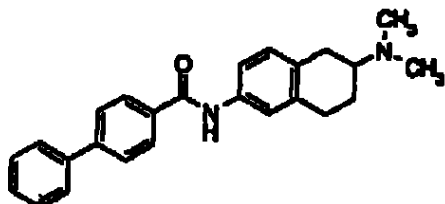
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,32 (1H, m), 1,91 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,16 - 2,35 (3H, m), 2,78 (3H, m), 7,06 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,44 (4H, m), 7,66 (1H, d, J=8,1 Hz), 10,05 (1H, s), 11,68 (1H, s)

FABMS (pos) 348,2 [M+H]⁺

Punto de fusión 190 - 192° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 123

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



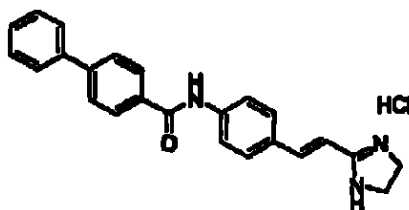
Una solución de tetrahidrofurano (0,146 ml, 0,293 mmol) de N - (6 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (10 mg, 0,029 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 72 y dimetilamina 2 N se agregó a una solución de ácido acético - tetrahidrofurano (1 l) (0,5 ml), la cual se agitó a 50° C durante 15 minutos. Luego de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agregó triacetoxihidrobórato de sodio (31 mg, 0,146 mmol), el cual se agitó a 50° C durante 2 horas. Se agregó ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, que se lavó con acetato de etilo. Se agregó carbonato de sodio a la capa acuosa para alcalinizarla, luego se llevó a cabo la extracción utilizando acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina B (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el título (1,6 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,68 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,40 (6H, s), 2,78 (5H, m), 7,11 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,32 - 7,50 (5H, m), 7,62 (2H, m), 7,72 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,78 (1H, br), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

FABMS (Pos) 371,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 124

Clorhidrato de N - [4 - [(E) - 2 - (4,5 - dihidro - 1H - imidazol - 2 - il)etenil]fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Una solución de cloruro de hidrógeno - etanol 10,1 N (30 ml) se agregó a una suspensión de etanol de N - [4 - [(E) - 2 - cianoetenil]fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (250 mg, 0,771 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia a temperatura ambiente, que se agitó durante 16 horas. Luego de destilar el solvente a presión reducida, se agregó etanol al residuo, y luego se agregó etilendiamina (0,155 ml, 2,31 mmol) a temperatura ambiente, que se agitó durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución de carbonato de hidrógeno sódico, y el producto crudo precipitado se lavó con agua y cloroformo. Este producto se disolvió en metanol. Se agregó ácido clorhídrico 1 N (4 ml) a la

solucion, y el solvente se destiló a presión reducida. Una pequeña cantidad de agua se agrego al residuo resultante para obtener el compuesto que figura en el título (124 mg) como un polvo incoloro

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , base libre) δ 3,33 (4H, m), 6,61 (1H, d, $J=16,8$ Hz), 7,15 (1H, d, $J=16,8$ Hz), 7,52 (5H, m), 7,83 (6H, m), 8,07 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

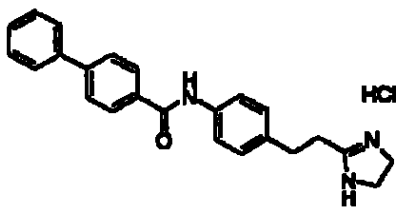
Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$

Calculado C, 66,89, H, 5,85, N, 9,75

Hallado C, 67,16, H, 6,10, N, 10,03

Ejemplo 125

Clorhidrato de N - [4 - [2 - (4,5 - dihidro - 1H - imidazol - 2 - il)etenil]fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

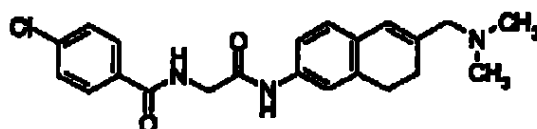


Paladio sobre carbono (200 mg) se agrego a una suspensión de metanol de clorhidrato de N - [4 - [(E) - 2 - (4,5 - dihidro - 1H - imidazol - 2 - il)etenil]fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (80 mg, 0,198 mmol) obtenido en el Ejemplo 124, que se agitó bajo una atmósfera de hidrogeno a 60° C durante 2 horas. Luego de filtrar el catalizador, el solvente se

destiló a presión reducida. Al residuo resultante se agregó éter dietílico para obtener el compuesto que figura en el título (52 mg) como un polvo incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,73 - 2,97 (4H, m), 3,37 (4H, s), 7,24 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,46 (3H, m), 7,76 (6H, m), 8,08 (2H, d, $J=8,4$ Hz). FABMS (Pos) 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 126

4 - cloro - N - [2 - [[6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]amino] - 2 - oxoetil]benzamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2) y 4 - clorobenzoylglicina.

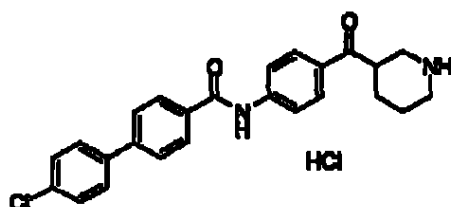
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,18 (6H, s), 2,21 (2H, m), 2,71 (2H, m), 2,91 (2H, s), 4,05 (2H, d, $J=5,6$ Hz), 6,30 (1H, s), 6,98 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,36 (2H, m), 7,58 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,92 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,94 (1H, t, $J=5,6$ Hz), 10,00 (1H, s).

FABMS (Pos) 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Punto de fusión 168 - 171° C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 127

Clorhidrato de 4' - cloro - N - [4 - (3 - piperidinilcarbonyl)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



1) 3 - [4 - [(4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonyl]amino]benzoil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando el 3 - (4 - aminobenzoil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario obtenido en el Ejemplo de referencia 77 y ácido 4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico
FABMS (pos) 519,2 [M+H]⁺

2) Cloruro de hidrógeno 4 N - acetato de etilo (1 ml) se agregó al 3 - 4 - [(4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - 5 il)carbonyl]amino]benzoil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (100 mg, 0,193 mmol) obtenido en el punto 1) Una hora más tarde el solvente se destiló a presión reducida. Al residuo se agregó éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (73,3 mg) como un polvo incoloro.

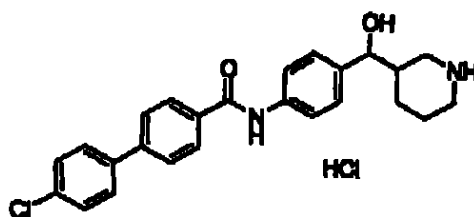
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,56 (1H, m), 1,82 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,89 (1H, m), 3,05 (1H, m), 3,33 (2H, m), 3,90 (1H, m), 7,58 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,81 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,88 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 8,03 (4H, m), 8,11 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 9,04 (2H, br), 10,73 (1H, s)

FABMS (pos) 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Punto de fusion 222 - 225° C (descomposicion)

Ejemplo 128

Clorhidrato de 4' - cloro - N - [4 - (hidroxí (3 - piperidíní)metil]fenil][1,1' - bifeníl] - 4 - carboxamida



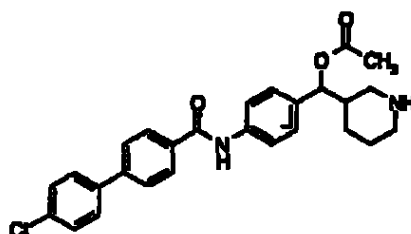
Cloruro de hidrógeno 4 N - acetato de etilo (1 ml) se agrego al 3 - [[4 - [[(4' - cloro (1,1' - bifeníl] - 4 - il)carbonil]amino]fenil] hidroxí)metil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (100 mg, 0,192 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 78, Una hora mas tarde el solvente se destilo a presion reducida Al residuo se agrego éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el titulo (79,8 mg) como un polvo incoloro

FABMSMS (pos) 421,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Punto de fusión 195° C (descomposición)

Ejemplo 129

Acetato de [4 - [[(4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]fenil] (3 - piperidinil)metilo



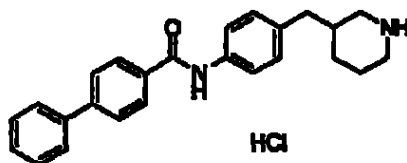
Acido sulfurico concentrado (0,0562 ml) se agrego a una solucion de acido acético (3,5 ml) de 3 - [[4 - [[(4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]fenil] (hidroximetil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (366 mg, 0,702 mmol) obtenido en el Ejemplo 128, que se agitó bajo una temperatura ambiente durante 16 horas. Acetato de etilo se agregó a la mezcla de reacción, que se lavo con una solución de carbonato de hidrogeno potásico y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografía en columna de alumina B (solvente de desarrollo acetato de etilo metanol = 3:1), y se pulverizo con eter diisopropilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (210 mg).

FABMS (pos) 403,2 [M+H]⁺

Punto de fusión 200 - 203° C

Ejemplo 130

Clorhidrato de N - [4 - (3 - piperidinilmetil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

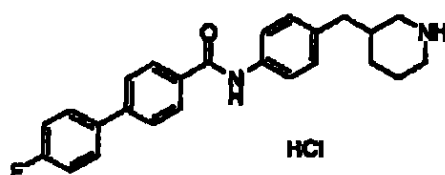


Cloruro de hidrogeno 4 N - acetato de etilo (2 ml) se agregó al 3 - [4 - [(1,1' - bifenil] - 4 - ilcarbonil)amino]bencil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (100 mg, 0,212 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 80, Dos horas más tarde el solvente se destiló a presión reducida. Al residuo se agregó éter diisopropílico durante la pulverización para obtener el compuesto que figura en el título (79 mg) FABMS (pos) 371,3 [M+H]⁺

Punto de fusión 218 - 220° C (descomposición)

Ejemplo 131

Clorhidrato de 4' - fluoro - N - [4 - (3 - piperidinilmetil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



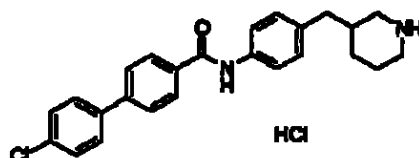
Cloruro de hidrogeno 4 N - acetato de etilo (3 ml) se agregó al 3 - [4 - [[(4' - fluoro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]bencil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (150 mg, 0,307 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 81 Dos horas mas tarde el solvente se destiló a presión reducida Éter disopropílico se agrego al residuo para obtener el compuesto que figura en el titulo (115 mg) como un polvo incoloro

FABMS (pos) 389,3 [M+H]⁺

Punto de fusion 205° C (descomposición)

Ejemplo 132

Clorhidrato de 4' - cloro - N - [4 - (3 - piperidinilmetil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



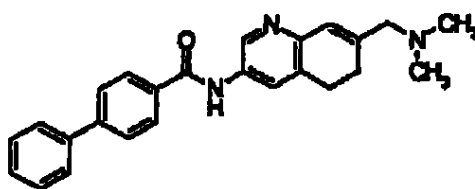
Cloruro de hidrógeno 4 N - acetato de etilo (3 ml) se agiego al 3 - [4 - [[(4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]bencil] - 1 -

piperidincarboxilato de butilo terciario (150 mg, 0,297 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 82, Dos horas más tarde el solvente se destilo a presion reducida Se agrego eter diisopropilico al residuo para obtener el compuesto que figura en el titulo (73,3 mg) como un polvo incoloro
FABMS (pos) 405,2 [M+H]⁺

Punto de fusion 200° C (descomposicion)

Ejemplo 133

N - [7 - [(dimetilamino)metil] - 5,6 - dihidro - 3 - quinolinil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(3 - amino - 5,6 - dihidro - 7 - quinolinil)metil] - N,N - dimetilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 86 y acido [1,1' - bifenil] - 4 - carboxilico

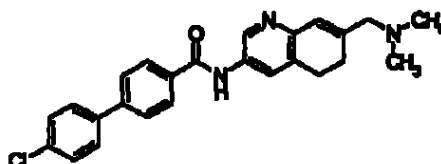
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,16 (6H, s), 2,29 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,84 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,98 (2H, s), 6,40 (1H, s), 7,42 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,76 (2H, d, J=7,2 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,97 (1H, s), 8,06 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,65 (1H, s), 10,39 (1H, s)

FABMS (pos) 384,2 [M+H]⁺

Punto de fusión 202 - 203° C

Ejemplo 134

4' - cloro - N - [7 - [(dimetilamino)metil] - 5,6 - dihidro - 3 - quinolinil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(3 - amino - 5,6 - dihidro - 7 - quinolinil)metil] - N,N - dimetilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 86 y ácido 4' - cloro [1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico

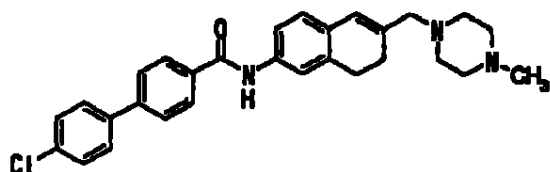
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,17 (6H, s), 2,31 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,85 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,99 (2H, s), 6,41 (1H, s), 7,57 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,98 (1H, s), 8,08 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,56 (1H, s), 10,41 (1H, s)

FABMS (pos) 418,2 [M+H]⁺

Punto de fusión 220 - 222° C

Ejemplo 135

4' - cloro - N - [6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



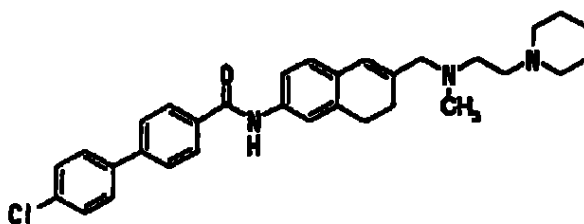
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,30 (3H, s), 2,25 - 2,50 (10H, m), 2,83 (2H, t, $J=13$, 1 Hz), 3,07 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,01 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,36 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,44 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,55 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,84 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 220 - 222° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano n - hexano)

Ejemplo 136

4' - cloro - N - [6 - [[metil[2 - (1 - piperidinil)etil]amino]metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



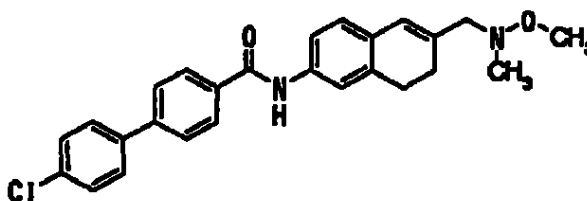
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,72 - 1,77 (6H, m), 2,25 - 2,36 (2H, m), 2,27 (3H, s) 2,52 - 2,63 (8H, m), 2,84 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,08 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,01 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,44 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,55 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,83 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 165 - 167° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 137

4' - cloro - N - [6 - [[metoxi (metil)amino]metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



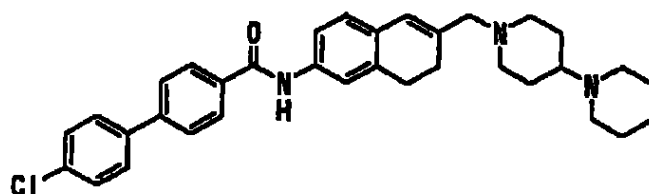
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,41 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,61 (3H, s), 2,86 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,37 (2H, s), 3,52 (3H, s), 6,39 (1H, s), 7,03 (1H, d $J=8,1$ Hz), 7,36 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,44 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,55 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,83 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión $190 - 192^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 138

4' - cloro - N - [6 - [[4 - (1 - piperidinil) - 1 - piperidinil]metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

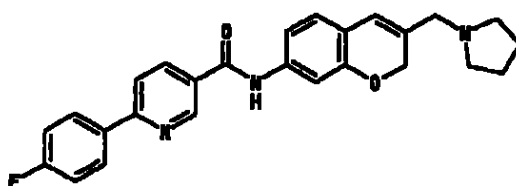
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,45 - 1,96 (12H, m), 2,29 - 2,34 (3H, m), 2,57 (4H, s) 2,83 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,96 - 3,03 (4H, m), 6,32 (1H, s), 7,00 (1H, d,

J=8,1 Hz), 7,38 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,86 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusión 232 - 234° C (solvente de cristalización acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 139

6 - (4 - fluorofenil) - N - [3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il] nicotinamida



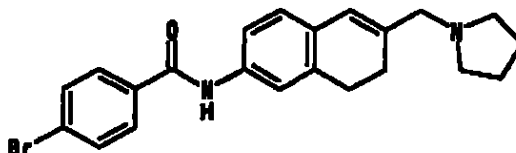
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 87

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,70 (4H, s), 2,43 (4H, s), 3,12 (2H, s), 4,73 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,29 - 7,40 (4H, m), 8,15 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,22 - 8,39 (3H, m), 9,15 (1H, s), 10,40 (1H, s)

Punto de fusión 233 - 235° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 140

4 - bromo - N - (6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil)benzamida



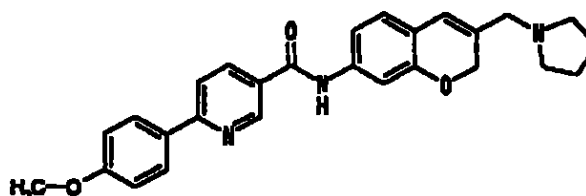
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,79 (4H, s), 2,35 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,52 (4H, s), 2,83 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,17 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,99 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,43 (1H, s), 7,60 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,72 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,76 (1H, s)

Punto de fusión 135 - 137° C (solvente de cristalización acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 141

6 - (4 - metoxifenil) - N - [3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 87

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,70 (4H, s), 2,44 (4H, s), 3,12 (2H, s), 3,84 (3H, s), 4,73 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,09 (2H, t, $J=8,7$ Hz), 7,29 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,31 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 8,16 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,32 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 9,12 (1H, s), 10,34 (1H, s)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$

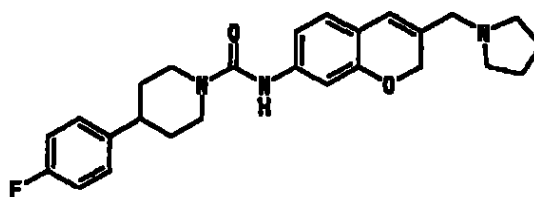
Calculado C, 73,45, H, 6,16, N, 9,52

Hallado C, 73,02, H, 6,27, N, 9,33

Punto de fusión 243 - 245° C (solvente de cristalización tetrahydrofurano - n - hexano)

Ejemplo 142

4 - (4 - fluorofenil) - N - [3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - il] - 1 - piperidincarboxamida



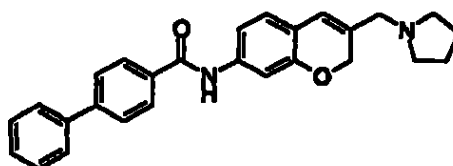
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 87

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,69 - 1,91 (8H, m), 2,49 (4H, s), (1H, t, $J=12,0$ Hz), 2,97 (2H, t, $J=12,0$ Hz), 3,12 (2H, s), 4,19 (2H, d, $J=13,0$ Hz), 4,76 (2H, s), 6,26 (1H, s), 6,37 (1H, s), 6,82 - 7,03 (5H, m), 7,16 (2H, dd, $J=5,4$ Hz)

Punto de fusión $176 - 178^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 143

N - [3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



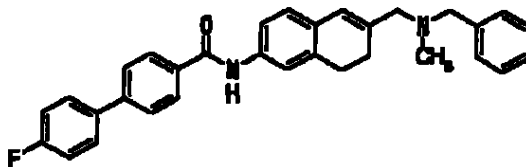
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 87

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,79 (4H, s), 2,50 (4H, s), 3,15 (2H, s), 4,81 (2H, s), 6,30 (1H, s), 6,95 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,13 (1H, s), 7,20 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,39 - 7,50 (3H, m), 7,61 - 7,70 (4H, m), 7,82 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Punto de fusión 198 - 200° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 144

N - [6 - [(N - bencil - N - metilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 4' - fluoro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



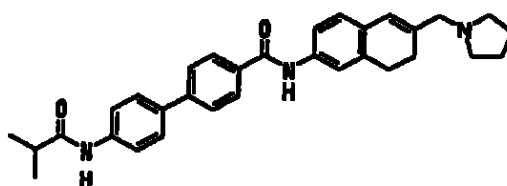
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N - bencil - N - metilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 88

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,20 (3H, s), 2,38 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,85 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,09 (2H, s), 3,52 (2H, s), 6,39 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,13 - 7,66 (13H, m), 7,84 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 143 - 145° C (solvente de cristalización acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 145

4'- isobutirilamino - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

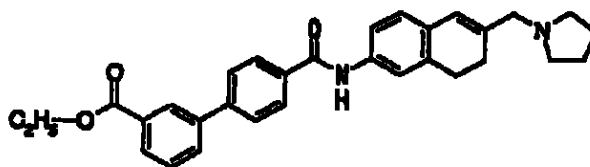


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

MS m/z 494,4 (MH^+)

Ejemplo 146

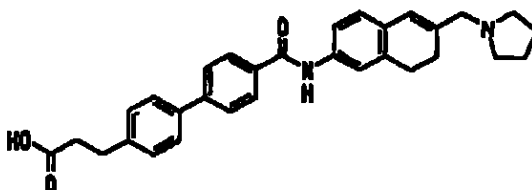
4' - [[[6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 3 - carboxilato de etilo



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo llevando a cabo la misma operación llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54
MS m/z 481,4 (MH⁺)

Ejemplo 147

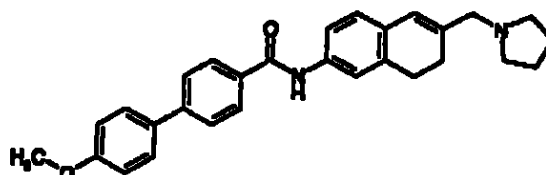
Acido 3 - [4', - [[[6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil)amino]carbonil] [1,1' - bifenil] - 4 - il]propionico



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54
MS m/z 481,4 (MH⁺)

Ejemplo 148

4' - metoxi - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,80 (4H, m), 2,36 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,52 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,18 (2H, s), 3,87 (3H, s), 6,36 (1H, s), 7,00 - 7,03 (3H, m), 7,26 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,58 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,67 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,90 (2H, d, $J=8,2$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$

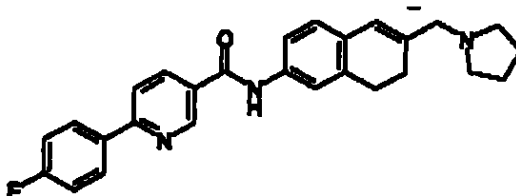
Calculado C, 79,42, H, 6,89, N, 6,39

Hallado C, 79,21, H, 6,88, N, 6,35

Punto de fusión 187 - 188° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 149

6 - (4 - fluorofenil) - N - [6 - [(1 - pirrolidinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,81 (4H, m), 2,36 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,53 (4H, m), 2,86 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,18 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,16 - 7,30 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,77 - 7,82 (2H, m), 8,06 (2H, dd, J=8,9, 5,3 Hz), 8,25 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 9,11 (1H, d, J=2,0 Hz)

Análisis elemental para C₂₇H₂₆N₃O

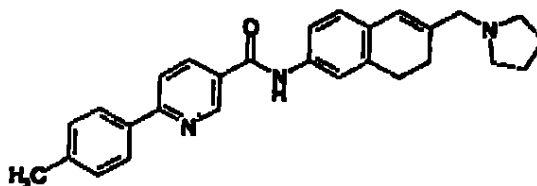
Calculado C, 75,85, H, 6,13, N, 9,83

Hallado C, 75,71, H, 5,93, N, 9,75

Punto de fusión 225 - 227° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 150

6 - (4 - metilfenil) - N - [6 - [(1 - pirrolidinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



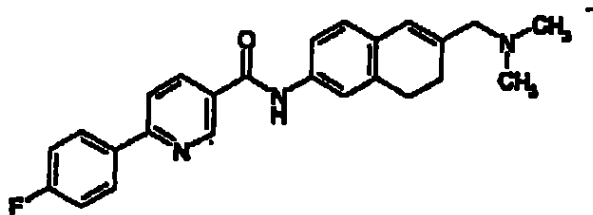
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,81 (4H, m), 2,36 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,53 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,19 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,25 - 7,39 (3H, m), 7,47 (1H, s) 7,82 (2H, m), 7,96 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 8,23 (1H, dd, $J=8,1, 2,3$ Hz), 9,12 (1H, d, $J=2,3$ Hz)

Punto de fusión $235 - 236^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 151

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 6 - (4 - fluorofenoxi)nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 41 - 2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,86 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,99 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,17 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,47 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,83 (1H, s), 8,06 (1H, dd, J=8,4, 6,7 Hz), 8,25 (1H, d, J=6,7 Hz), 9,12 (1H, s)

Análisis elemental para C₂₅H₂₄FN₃O

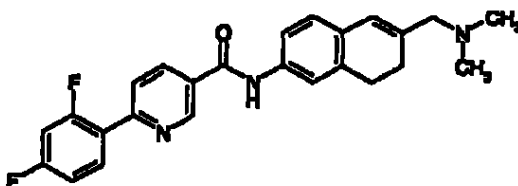
Calculado C, 74,79, H, 6,03, N, 10,47

Hallado C, 74,74, H, 5,95, N, 10,24

Punto de fusión 216 - 219° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 152

6 - (2,4 - difluorofenil) - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,85 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,00 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,90 - 7,06 (3H, m), 7,39 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,80 - 7,90 (2H, m), 8,10 (1H, dd, $J=15,3, 8,8$ Hz), 8,23 (1H, dd, $J=8,4, 2,3$ Hz), 9,15 (1H, d, $J=1,7$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$

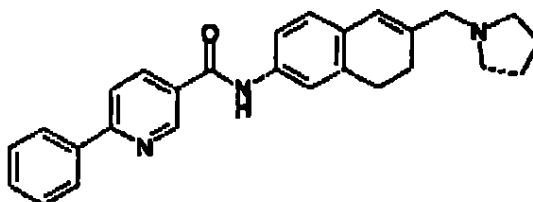
Calculado C, 71,58, H, 5,53, N, 10,02

Hallado C, 71,50, H, 5,49, N, 9,61

Punto de fusión $162 - 163^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 153

6 - fenil - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,81 (4H, m), 2,36 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,53 (4H, m), 2,85 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,18 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,37 - 7,53 (5H, m), 7,83 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,86 (1H, d, $J=6,2$ Hz), 8,04 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,24 (1H, dd, $J=8,4, 2,4$ Hz), 9,13 (1H, d, $J=2,2$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$

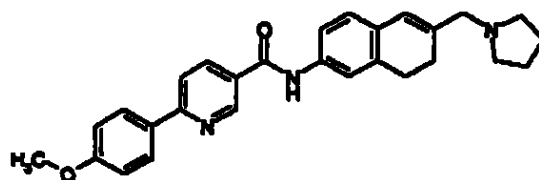
Calculado C, 79,19, H, 6,65, N, 10, 26

Hallado C, 78,93 H, 6,65, N, 10,19

Punto de fusión 186 - 187° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 154

6 - (4 - metoxifenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] nicotinamida



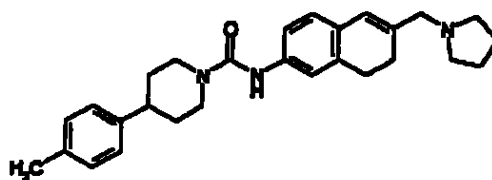
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,80 (4H, m), 2,36 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,52 (4H, m), 2,84 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,18 (2H, s), 3,88 (3H, s), 6,36 (1H, s), 7,02 (3H, m), 7,37 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,79 (1H, s), 8,03 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 8,20 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 9,08 (1H, s)

Punto de fusión $219 - 220^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo eter diisopropílico)

Ejemplo 155

4 - (4 - metilfenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,64 - 1,92 (8H, m), 2,29 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,51 (4H, m), 2,64 (1H, m), 2,80 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,97 (2H, dd, $J=13,1, 10,7$ Hz), 3,15 (2H, s), 4,19 (2H, d, $J=13,1$ Hz), 6,32 (1H, s), 6,35 (1H, s), 6,42 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,06 - 7,20 (6H, m)

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

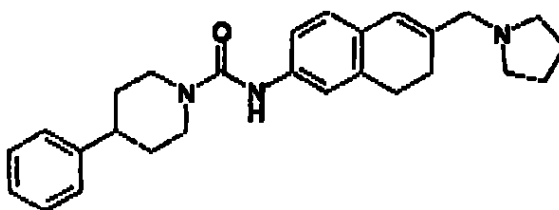
Calculado C, 76,67, H, 8,27, N, 9,58

Hallado C, 76,72, H, 8,03, N, 9,36

Punto de fusión 197 - 198° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 156

4 - fenil - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 -

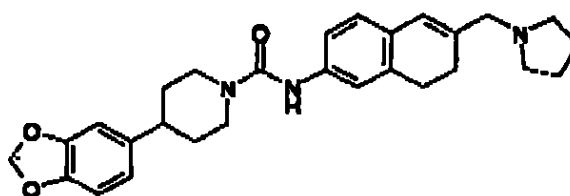
pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,72 - 1,94 (8H, m), 2,32 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,50 (4H, m), 2,72 (1H, m), 2,80 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,99 (2H, dd, $J=13,4, 10,6$ Hz), 3,16 (2H, s), 4,21 (2H, d, $J=13,4$ Hz), 6,32 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,07 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,20 - 7,35 (6H, m)

Punto de fusion 184 - 186° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 157

4 - (1,3 - benzodioxol - 5 - il) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

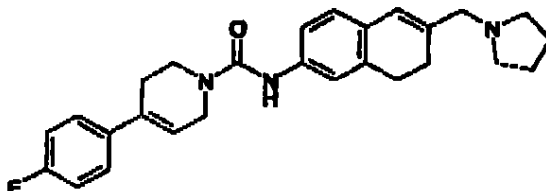
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,61 - 1,88 (8H, m), 2,31 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,51 (4H, m), 2,59 (1H, m), 2,62 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,94 (2H, dd, $J=13,1, 11,2$ Hz), 3,15, (2H, s), 4,18 (2H, d, $J=13,1$ Hz), 5,93 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,44

(1H, s), 6,64 - 6,77 (3H, m), 6,92 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,1 Hz), 7 - 19 (1H, s)

Punto de fusion 149 - 150° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 158

4 - (4 - fluorofenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 3,6 - dihidro - 1 (2H) - piridincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,79 (4H, m), 2,32 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,50 (4H, m), 2,59 (2H, brt), 2,80 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,17 (2H, s), 3,74 (2H, t, J=5,7 Hz), 4,15 (2H, d, J=2,5 Hz), 6,00 (1H, brt), 6,32 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,94 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,00 - 7,32 (6H, m)

Análisis elemental para C₂₇H₃₀FN₃O

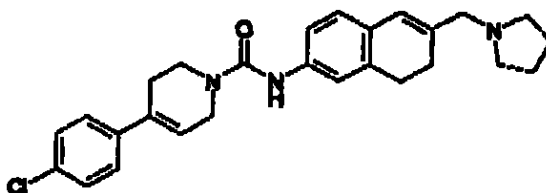
Calculado C, 75,15, H, 7,01, N, 9,74

Hallado C, 75,09, H, 6,93, N, 9,77

Punto de fusión 206 - 207° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 159

4 - (4 - clorofenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 3,6 - dihidro - 1 (2H) - piridincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,79 (4H, m), 2,32 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,50 (4H, m), 2,59 (2H, brt), 2,80 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,16 (2H, s), 3,73 (2H, t, J=5,6 Hz), 4,15 (2H, d, J=2,8 Hz), 6,06 (1H, brt), 6,30 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,09 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,21 - 7,31 (5H, m)

Análisis elemental para C₂₇H₃₀ClN₃O

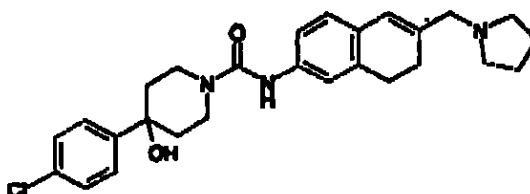
Calculado C, 72,39, H, 6,75, N, 9,38

Hallado C, 72,19 H, 6,75, N, 9,19

Punto de fusión 217 - 218° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 160

4 - (4 - clorofenil) - 4 - hidroxí - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - piperidincarboxamida



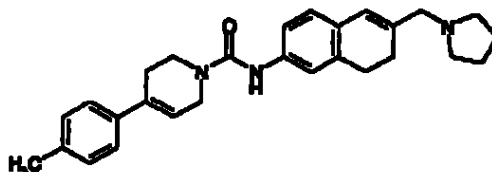
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,5 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,79 (4H, m), 1,80 (2H, m), 2,04 (1H, dd, $J=13,1$, 10,8 Hz), 2,06 (1H, dd, $J=13,1$, 10,8 Hz), 2,31 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,50 (1H, brs), 2,51 (4H,m), 2,79 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,15 (2H, s), 3,41 (2H, dd, $J=12,6$, 10,8 Hz), 4,00 (2H, d, $J=12,6$ Hz), 6,32 (1H, s), 6,37 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,05 - 7,42 (6H, m)

Punto de fusión $181 - 182^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 161

4 - (4 - metilfenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 3,6 - dihidro - 1 (2H) - piridincarboxamida



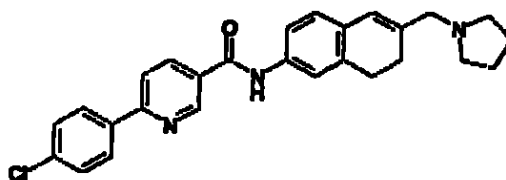
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,79 (4H, m), 2,32 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,35 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,61 (2H, brt), 2,80 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,16 (2H, s), 3,73 (2H, t, $J=5,7$ Hz), 4,15 (2H, d, $J=2,8$ Hz), 6,03 (1H, s), 6,29 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,07 - 7,30 (6H, m)

Punto de fusión 199 - 202° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 162

6 - (4 - clorofenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 1,80 (4H, m), 2,32 - 2,58 (6H, m), 2,85 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,18 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,01 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,48 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,49 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,04 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,35 (1H, dd, $J=8,4, 2,2$ Hz), 9,25 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 9,42 (1H, s)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$

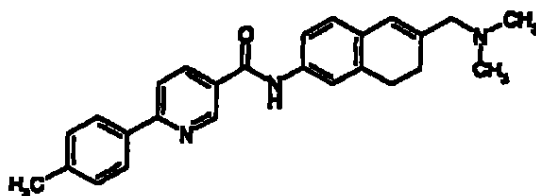
Calculado C, 73,04, H, 5,90, N, 9,46

Hallado C, 73,11, H, 5,71, N, 9,20

Punto de fusión $252 - 253^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 163

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 6 - (4 - metilfenil)nicotinamida



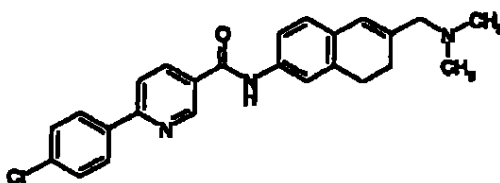
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,85 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,99 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,31 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,46 (1H, s), 7,81 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,87 (1H, s), 7,96 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J=8,4, 2,3$ Hz), 9,11 (1H, d, $J=2,3$ Hz)

Punto de fusión $228 - 230^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 164

6 - (4 - clorofenil) - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 (6H, s), 2,35 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,86 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,99 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,04 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,40 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,49 (1H, brs), 7,49 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,84 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,02 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,26 (1H, dd, $J=8,1, 2,2$ Hz), 9,13 (1H, d, $J=2,2$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$

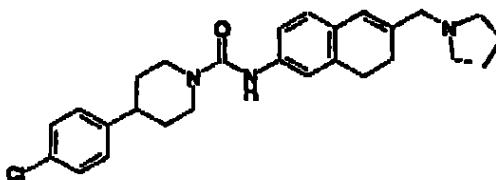
Calculado C 71,85, H, 5,79, N, 10,05

Hallado C, 71,88, H, 5,67, N, 9,86

Punto de fusión 248 - 249° C (solvente de cristalización acetato de etilo eter diisopropílico)

Ejemplo 165

4 - (4 - clorofenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,66 - 1,91 (8H, m), 2,32 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,50 (4H, m), 2,70 (1H, m), 2,80 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,98 (2H, dd, $J=13,7, 12,0$ Hz), 3,16 (2H, s), 4,20 (2H, d, $J=13,7$ Hz), 6,32 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,05 - 7,30 (6H, m)

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}$

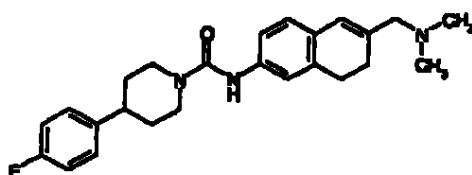
Calculado C, 72,06, H, 7,17, N, 9,34

Hallado C, 72,08, H, 7,23, N, 9,15

Punto de fusión $194 - 195^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 166

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 4 - (4 - fluorofenil) - 1 - piperidincarboxamida



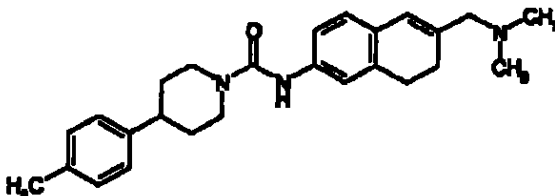
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,65 - 1,75 (2H, m), 1,89 (2H, d, $J=11,4$ Hz), 2,23 (6H, s), 2,30 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,70 (1H, m), 2,80 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,94 - 3,01 (4H, m), 4,20 (2H, d, $J=13,4$ Hz), 6,30 (1H, s), 6,35 (1H, s), 6,92 - 7,20 (7H, m)

Punto de fusión $187 - 188^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 167

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 4 - (4 - metilfenil) - 1 - piperidincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,66 - 1,74 (2H, m), 1,89 (2H, d, $J=11,7$ Hz), 2,28 (6H, s), 2,30 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,38 (3H, s), 2,68 (1H, m), 2,80 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,94 - 3,02 (4H, m), 4,19 (2H, d, $J=12,8$ Hz), 6,30 (1H, s), 6,35 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,07 - 7,20 (6H, m)

Análisis elemental para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

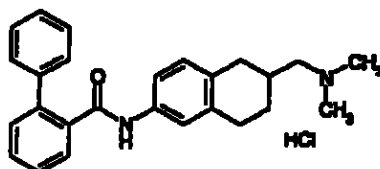
Calculado C, 75,69, H, 8,31, N, 10,18

Hallado C, 75,44, H, 8,16, N, 10,05

Punto de fusión 200 - 202° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 168

Clorhidrato de N - [6 - 1 (dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 2 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando el clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino) metil]tetralina

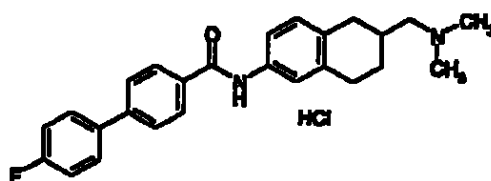
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,39 (1H, m), 1,99 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,42 (1H, dd, $J=16,2, 10,1$ Hz), 2,78 (6H, s), 2,88 (1H, dd, $J=16,2, 4,5$ Hz),

3,06 (2H, t, J=5,7 Hz), 3,38 (2H, s), 6,94 - 7,62 (11H, m), 7,64 (1H, d, J=17 Hz), 10,11 (1H, brs), 10,18 (1H, s)

Punto de fusion 196 - 197° C (solvente de cristalización metanol - acetato de etilo)

Ejemplo 169

Clorhidrato de N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - fluoro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



La 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida sintetizada en el Ejemplo 42 se disolvio en acetato de etilo. Una cantidad excedente de una solución de ácido clorhídrico - acetato de etilo solución se agregó a la solución, que se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó metanol - acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el título.

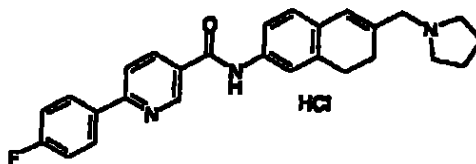
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,43 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,79 (6H, s), 2,92 (1H, dd, J=16,2, 4,2 Hz), 3,08 (2H, d, J=6,4 Hz), 3,33 (2H, s), 7,05 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, dd, J=8,9, 8,9 Hz),

7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,59 (1H, s), 7,80 (4H, m), 8,06 (2H, d, J=8,1 Hz), 10,02 (1H, s), 10,03 (1H, brs)

Punto de fusión 240 - 245° C (solvente de cristalización metanol - acetato de etilo)

Ejemplo 170

Clorhidrato de 6 - (4 - fluorofenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



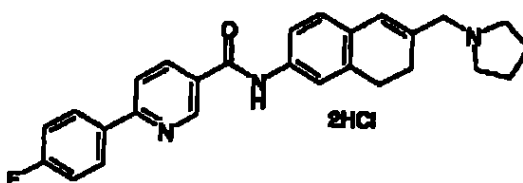
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,70 (4H, m), 2,26 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,44 (4H, m), 2,76 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,12 (2H, s), 3,34 (1H, s), 6,36 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,37 (2H, dd, J=8,4, 7,0 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,59 (1H, s), 8,13 - 8,42 (4H, m), 9,19 (1H, s), 10,43 (1H, s)

Punto de fusión 229 - 231° C (solvente de cristalización metanol - acetato de etilo)

Ejemplo 171

Clorhidrato de 6 - (4 - fluorofenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



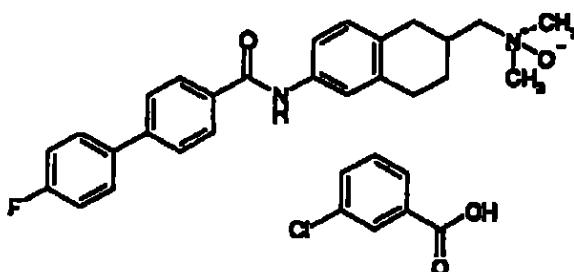
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,00 (4H, m), 2,45 (4H, m), 2,83 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,05 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,88 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,38 (2H, dd, $J=8,9, 8,6$ Hz), 7,64 (1H, d, $J=10,6$ Hz), 7,66 (1H, s), 8,14 - 8,42 (4H, m), 9,19 (1H, s), 10,52 (1H, s), 10,60 (1H, brs)

Punto de fusión $245 - 248^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización metanol - acetato de etilo)

Ejemplo 172

3 - clorobenzoato de N - [6 - [(dimetilnitroil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4' - fluoro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



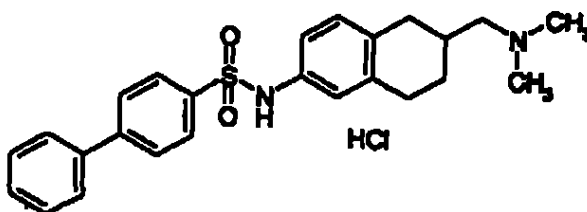
La 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (100 mg) obtenida en el Ejemplo 42 se disolvió en acetona (10 ml) que se agitó bajo un enfriamiento con hielo. Ácido 3 - cloroperbenzoico (pureza 50 %) (86 mg) se agregó a la solución que se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (158 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,57 (1H, m), 2,07 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,82 (2H, m), 3,04 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,48 (6H, s), 3,56 - 3,67 (2H, m), 6,55 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,30 - 7,56 (6H, m), 7,78 - 7,85 (6H, m), 8,04 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 10,17 (1H, s).

FABMS (pos) 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 173

Clorhidrato de N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - sulfonamida



La 6 - [(N, N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (200 mg, 0,72 mmol) obtenida en el Ejemplo 41 - 2) se disolvio en acetonitrilo (30 ml) Trietilamina (0,401 ml, 2,88 mmol) y cloruro de [1,1' - bifenil] - 4 - sulfonilo (200 mg, 0,79 mmol) se agregaron a la solucion bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 3 horas La mezcla de reaccion se concentro Al residuo se agregaron acetato de etilo y agua, y se llevó a cabo la extracción La capa de acetato de etilo se concentro, y el residuo se purifico por cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo n - hexano = 33 67) Se agrego una solución de cloruro de hidrogeno 4 N - acetato de etilo a la sustancia oleosa resultante, la cual se concentro El residuo se recristalizo a partir metanol - acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el titulo (194 mg)

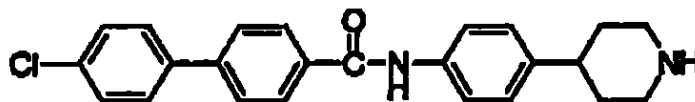
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,32 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,35 (1H, d, $J=15,9, 10,0$ Hz), 2,74 (2H, m), 2,78 (7H, m), 3,02 (2H, m), 6,89 (2H, d, $J=10,6$ Hz), 6,91 (1H, m), 7,40 - 7,51 (3H, m), 7,70 (2H, d, $J=6,7$ Hz), 7,85 (4H, m), 9,92 (1H, brs), 10,23 (1H, s)

Punto de fusion 168 - 170° C (solvente de cristalización metanol - acetato de etilo)

FABMS (pos) 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 174

4' - cloro - N - [4 - (4 - piperidinil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



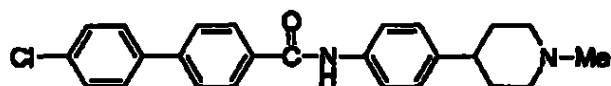
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo incoloro llevando a cabo la misma operación que en Ejemplo 127 - 2), utilizando la 4' - cloro - N - [4 - (4 - piperidinil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 89

¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ 1,40 - 1,90 (4H, m), 2,60 - 2,90 (3H, m), 3,18 - 3,28 (2H, m), 7,19 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,49 (2H, d, J=7,0 Hz), 7,67 - 7,75 (6H, m), 8,07 - 8,10 (3H, m), 10,16 (1H, s)

Punto de fusión 276 - 281° C (descomposicion) (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 175

4' - cloro - N - [4 - (1 - metil - 4 - piperidinil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



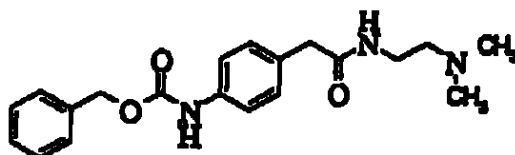
Una mezcla de 4' - cloro - N - [4 - (4 - piperidinil)fenil] (1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (0, 17 g) obtenida en el Ejemplo 174, una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,05 ml) y ácido fórmico (0,5 ml) se calentó a 100° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó agua, la cual se alcalinizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 N, y se extrajo con una solución mixta de acetato de etilo - tetrahidrofurano (1 : 1). El extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo, se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (90 mg).

¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ 1,55 - 1,80 (2H, m), 1,90 - 2,10 (2H, 174 m), 2,22 (3H, s), 2,30 - 2,45 (1H, m), 2,80 - 3,20 (4H, m), 7,11 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,50 - 7,63 (6H, m), 7,97 (2H, d, J=8,4 Hz), 9,79 (1H, s).

Punto de fusión 273 - 277° C (descomposición) (solvente de lavado acetato de etilo).

Ejemplo 176

4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenilcarbamato de bencilo

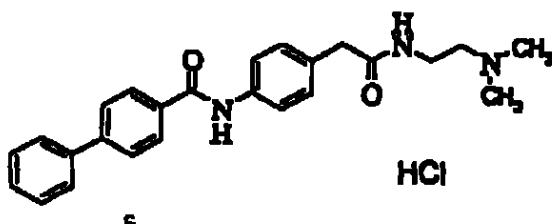


N, N - dimetiletilendiamina (0,64 ml), WSC (1,31 g), HOBt (1,05 g) y trietilamina (2,4 ml) se agregaron a una solución de tetrahydrofurano (50 ml) de ácido 2 - [4 - [[(benciloxi)carbonil]amino]fenil]acético (1,5 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 90, Luego de agitar durante 20 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó y luego se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo - hexano para obtener el compuesto que figura en el título (1,72 g)

Punto de fusión 126 - 127° C

Ejemplo 177

Clorhidrato de N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Cloruro de oxalilo (0,56 ml) se agrego por goteo a una solución de tetrahidrofurano (45 ml) de ácido 4 - bifenilcarboxílico (1,01 g) bajo enfriamiento con hielo 9 gotas de DMF se agregaron a la mezcla, y la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente, y se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se secó. Una solución de tetrahidrofurano (50 ml) del residuo se agregó por goteo a una solución de tetrahidrofurano (45 ml) de 2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino)etil]acetamida (939 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 91 bajo enfriamiento con hielo. Luego se elevó la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 2 horas. Una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano. A la solución se agregó ácido clorhídrico 4 N - acetato de etilo, la cual se concentró. El residuo se recristalizó a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (750 mg).

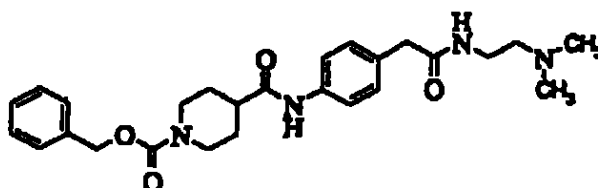
Punto de fusión 216 - 217° C

El clorhidrato de N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil][1,1' - bifenil - 4 - carboxiamida arriba mencionado (100 mg) se disolvió en una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y la extracción se llevó a cabo utilizando tetrahidrofurano - acetato de etilo (1/1). La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener una forma de base libre (56 mg) del compuesto que figura en el título.

Punto de fusión 228 - 229° C

Ejemplo 178

4 - [[4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]anilino]carbonil] - 1 - piperidincarboxilato de bencilo



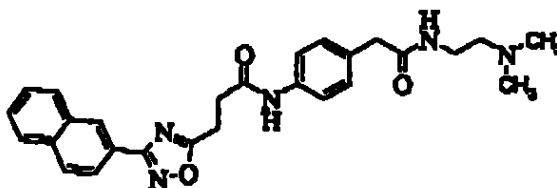
2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino)etil]acetamida (221 mg), WSC (249 mg), 1 - hidroxibenzotriazol (199 mg), trietilamina (0,4 ml), y dimetilaminopiridina (244 mg) se agregaron a una solución de tetrahidrofurano (10 ml) de ácido 1 - [(benciloxi)carbonil] - 4 - piperidincarboxílico (290 mg) que se agitó durante 20 horas. La mezcla de

reaccion se vertio en agua, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua, una solucion saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio y luego se concentro El residuo se recrystalizó a partir de metanol - éter diisopropilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (230 mg)

Punto de fusion 169 - 170° C

Ejemplo 179

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 3 - [3 - (2 - naftil) - 1,2,4 - oxadiazol - 5 - il]propanamida



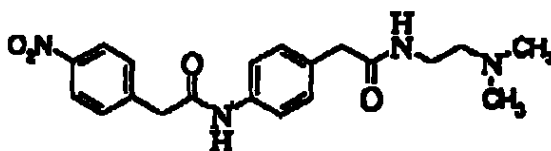
2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino)etil]acetamida (221 mg), WSC (249 mg), 1 - hidroxibenzotriazol (199 mg), trietilamina (0,4 ml) y dimetilaminopiridina (244 mg) se agregaron a una solucion de DMF (5 ml) de acido 3 - [3 - (2 - naftil) - 1,2,4 - oxadiazol - 5 - il]propiónico (268 mg), que se agito durante 5 horas La mezcla de reaccion se vertio en agua, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua, una solucion saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre

sulfato de sodio y luego se concentro El residuo se recrystalizo a partir de metanol para obtener el compuesto que figura en el titulo (166 mg)

Punto de fusion 173 - 174° C

Ejemplo 180

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 2 - (4 - nitrofenil)acetamida

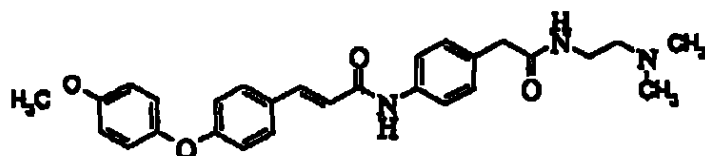


2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino) etil]acetamida (221 mg), WSC (forma libre 0,23 ml), 1 - hidroxibenzotriazol (199 mg), y dimetilaminopiridina (244 mg) se agregaron a una solucion de DMF (5 ml) de acido 4 - nitrofenilacetico (181 mg), que se agito durante 4 horas La mezcla de reaccion se vertio en agua, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo con agua, una solucion saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio y luego se concentró El residuo se recrystalizo a partir de metanol para obtener el compuesto que figura en el titulo (80 mg)

Punto de fusion 160 - 162° C

Ejemplo 181

(E) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 3 - [4 - (4 - metoxifenoxi)fenil] - 2 propanamida



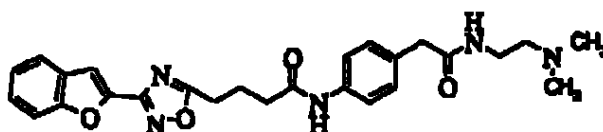
2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino) etil] acetamida (221 mg), WSC (forma libre 0,23 ml), 1 - hidroxibenzotriazol (199 mg), trietilamina (0,14 ml) y dimetilaminopiridina (122 mg) se agregaron a una solución de DMF (5 ml) de ácido (E) - 3 - [4 - (4 - metoxifenoxi)fenil] - 2 - propenoico (270 mg) que se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo - tetrahidrofurano (1:1). La capa orgánica se lavó con agua, una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. Los cristales crudos resultantes se secaron con éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (227 mg).

Punto de fusión 175 - 177° C (descomposición)

Los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos 182 a 198 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 181.

Ejemplo 182

4 - (3 - (1 - benzofuran - 2 - il) - 1,2,4 - oxadiazol - 5 - il) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]butanamida

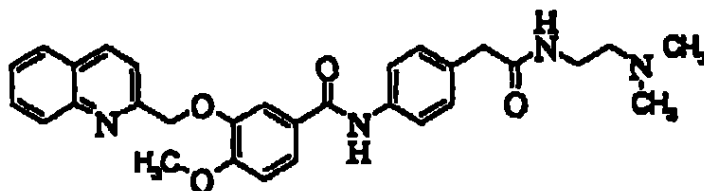


Punto de fusión 161 - 163° C

Solvente de lavado eter disopropílico

Ejemplo 183

N - [4 - [2 - [2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 3 - metoxi - 4 - (2 - quinolinilmetoxi)benzamida

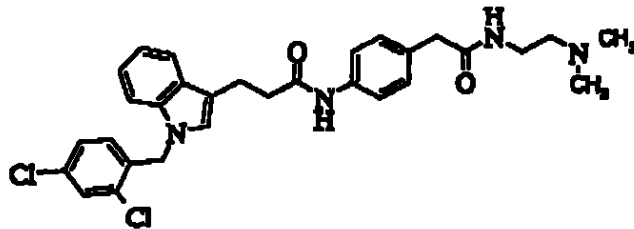


Punto de fusión 209 - 210° C (descomposición)

Solvente de lavado eter disopropílico

Ejemplo 184

3 - [1 - (2,4 - diclorobencil) - 1H - indol - 3 - il] - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]propanamida

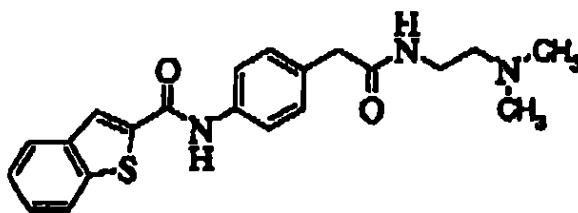


Punto de fusión 123 - 125° C (descomposición)

Solvente de lavado éter diisopropílico

Ejemplo 185

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 1 - benzotiofen - 2 - carboxamida

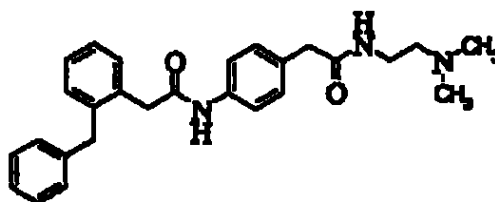


Punto de fusión 186 - 187° C (descomposición)

Solvente de lavado éter diisopropílico

Ejemplo 186

2 - (2 - bencilfenil) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]acetamida

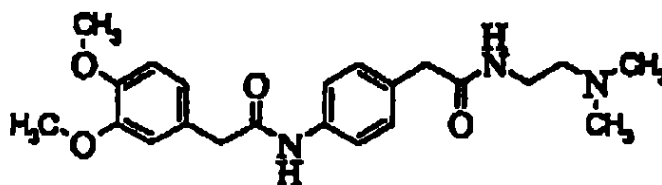


Punto de fusión 115 - 117° C

Solvente de lavado éter diisopropílico

Ejemplo 187

2 - (3,4 - dimetoxifenil) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]acetamida

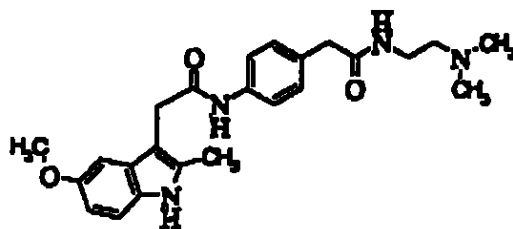


Punto de fusion 123 - 124°C

Solvente de recristalización metanol - éter diisopropílico

Ejemplo 188

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 2 - (5 - metoxi - 2 - metil - 1H - indol - 3 il)acetamida

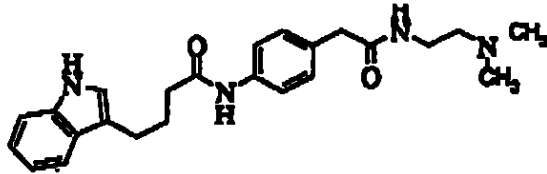


Punto de fusion 125 - 126° C

Solvente de recristalización metanol - éter diisopropílico

Ejemplo 189

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 4 - (1H - indol - 3 - il)butanamida

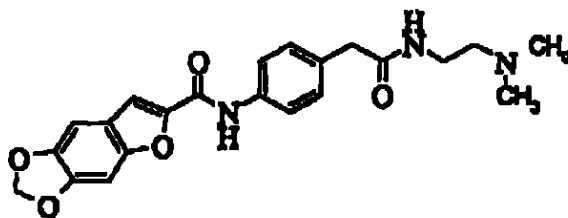


Punto de fusión 132 - 133° C

Solvente de lavado éter diisopropílico

Ejemplo 190

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]furo[2,3 - f]
[1,3]benzodioxol - 6 - carboxamida

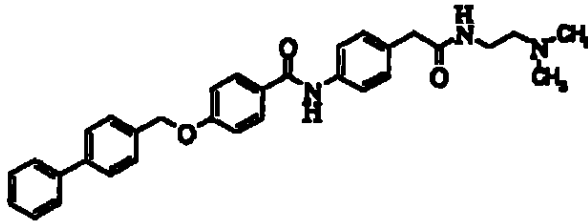


Punto de fusión 173 - 175° C (descomposición)

Solvente de lavado éter diisopropílico

Ejemplo 191

4 - ([1,1' - bifenil] - 4 - ilmetoxi) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]benzamida

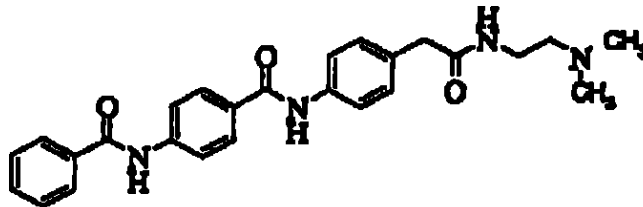


Punto de fusión 204 - 208° C

Solvente de lavado éter diisopropílico

Ejemplo 192

4 - (benzoylamino) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]benzamida

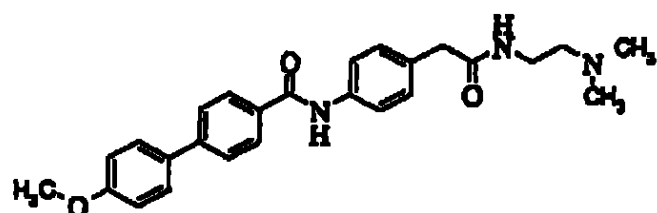


Punto de fusión 220 - 221° C

Solvente de lavado éter diisopropílico

Ejemplo 193

N - [4 - [2 - ([2 - (dimetilamino)etil]amino) - 2 - oxoetil]fenil] - 4' - metoxi] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

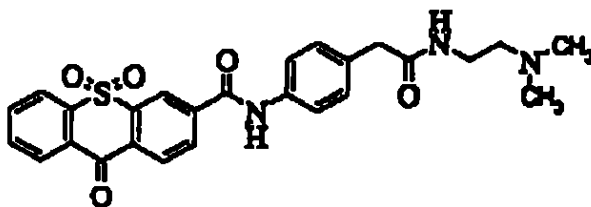


Punto de fusion 196 - 198° C (descomposición)

Solvente de lavado eter diisopropílico

Ejemplo 194

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 9,10,10 -
trioxo - 9,10 - dihidro - 10λ⁶ - tioxanten - 3 - carboxamida H

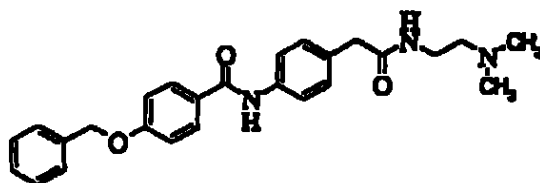


Punto de fusion 162 - 163° C (descomposicion)

Solvente de lavado eter diisopropílico

Ejemplo 195

4 - (benciloksi) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]benzamida

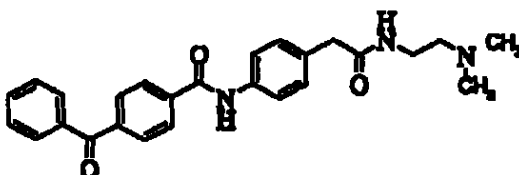


Punto de fusion 190 - 192° C (descomposicion)

Solvente de lavado eter diisopropílico

Ejemplo 196

4 - benzoil - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]benzamida

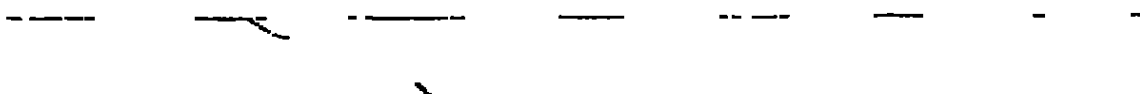


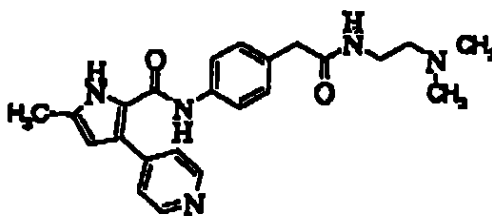
Punto de fusion 173 - 175° C (descomposicion)

Solvente de lavado eter diisopropílico

Ejemplo 197

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 5 - metil - 3 - (4 - piridinil) - 1H - pirrol - 2 - carboxamida



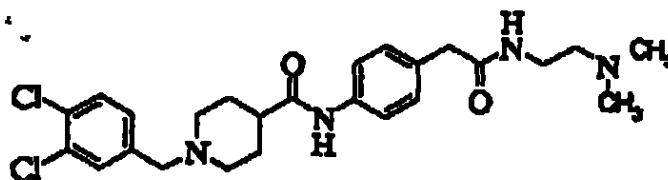


Punto de fusión 215 - 218° C (descomposición)

Solvente de lavado éter diisopropílico

Ejemplo 198

1 - (3,4 - diclorobencil) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 4 - piperidincarboxamida

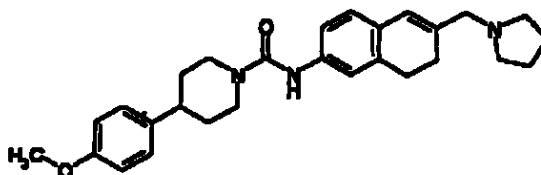


Punto de fusión 182 - 183° C (descomposición)

Solvente de lavado éter diisopropílico

Ejemplo 199

4 - (4 - metoxifenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



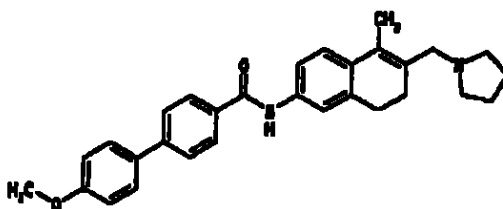
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,61 - 1,91 (8H, m), 2,31 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,54 (4H, m), 2,73 - 2,81 (3H, m), 2,98 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,16 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,20 (2H, d, $J=13,1$ Hz), 6,31 (1H, s), 6,36 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,06 - 7,20 25 (5H, m)

Punto de fusión $175 - 176^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 200

4' - metoxi - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 5 - metil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,78 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,37 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,53 (4H, m), 2,76 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,28 (2H, s), 3,87 (3H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,27 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,46 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,57 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$

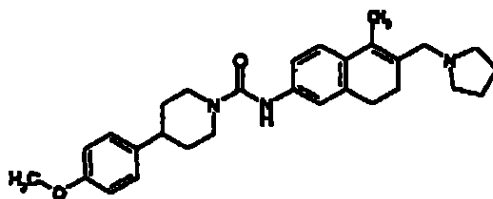
Calculado C, 79,61, H, 7,13, N, 6,19

Hallado C, 79,35, H, 7,28, N, 6,24

Punto de fusión $179 - 180^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 201

4 - (4 - metoxifenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 5 - metil - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,67 (2H, dd, $J=13,4$, 4,0 Hz), 1,78 (4H, m), 1,89 (2H, d, $J=11,4$ Hz), 2,07 (3H, s), 2,34 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,52 (4H, m), 2,68 - 2,73 (3H, m), 2,98 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,26 (2H, s), 3,80 (3H, s), 4,20 (2H, d, $J=13,4$ Hz), 6,36 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,12 - 7,20 (5H, m)

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$

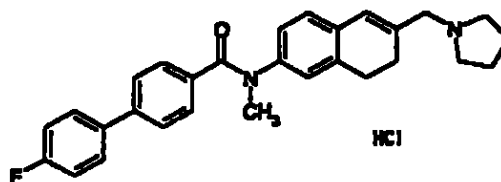
Calculado C, 75,13, H, 8,33, N, 9,39

Hallado C, 74,96, H, 8,14, N, 9,10

Punto de fusión 163 - 164° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 202

Clorhidrato de 4' - fluoro - N - metil - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



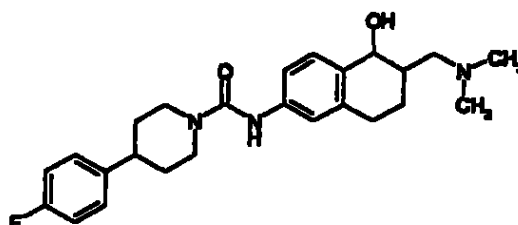
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando el clorhidrato de N - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenido en el Ejemplo de referencia 95

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,92 - 1,98 (4H, m), 2,39 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,73 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,00 (2H, m), 3,35 (3H, m), 3,44 (2H, m), 3,83 (2H, d, $J=5,6$ Hz), 6,62 (1H, s), 6,92 - 7,01 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,26 (2H, dd, $J=8,9$, 5,6 Hz), 7,38 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,55 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,69 (2H, dd, $J=8,9$, 5,6'Hz), 10,60 (1H, brs)

FABMS (pos) 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 203

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5 - hidroxí - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4 - (4 - fluorofenil) - 1 - piperidincarboxamida



Cloruro de N,N - dimetilmetilenamonio (638 mg, 6,82 mmol) se agregó a una solución mixta de 4 - (4 - fluorofenil) - N - (5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) - 1 - piperidincarboxamida (1,00 g, 2,73 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 97 en tetrahidrofurano (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) que se agitó a temperatura ambiente durante 1

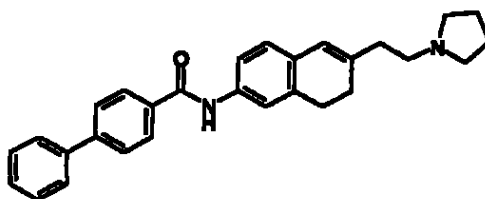
día El solvente se destiló a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo, que se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se disolvió en metanol (15 ml). Borohidruro de sodio (103 mg, 2,73 mmol) se agregó a la solución bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó durante 1 hora. Luego el solvente se destiló a presión reducida. Al residuo se agregó ácido clorhídrico 1 N que se lavó con acetato de etilo. Hidróxido de sodio 4 N se agregó a la capa acuosa para alcalinizarla. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina B (solvente de desarrollo: acetato de etilo), se pulverizó con hexano para obtener el compuesto que figura en el título (231 mg).

Punto de fusión: 160 - 163° C (solvente de cristalización: acetato de etilo - n - hexano)

FAB(pos) 426,3 [M+H]⁺

Ejemplo 204

N - [6 - [2 - (1 - pirrolidinil)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Acido clorhídrico concentrado (2 ml) se agregó a la N - [6 - [2 - (1 - pirrolidinil)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida (98,0 mg, 0,345 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 103 que se agitó a 100° C durante 16 horas. El solvente se destiló a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo, que se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. WSC (62,5 mg, 0,326 mmol) se agregó a una solución de dimetilformamida (1,5 ml) de la sustancia oleosa resultante (79,0 mg, 0,326 mmol), ácido [1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico (64,6 mg, 0,326 mmol) y DMAP (39,8 mg, 0,326 mmol) bajo enfriamiento con hielo, que se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Acetato de etilo se agregó a la mezcla de reacción, se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo: acetato de etilo), se pulverizó con acetato de etilo y éter isopropílico (1:5) para dar el compuesto que figura en el título (36,8 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,67 (4H, m), 2,23 (2H, m), 2,34 (2H, m), 2,46 (4H, m), 2,57 (2H, m), 2,75 (2H, m), 6,24 (1H, s), 6,98 (1H, d, J=8,1 Hz),

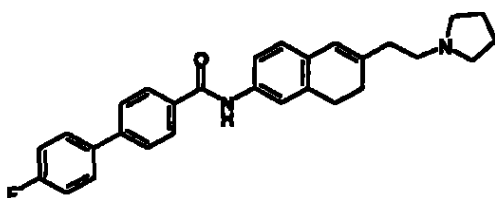
7,40 - 7,59 (5H, m), 7,76 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,82 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,05 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,19 (1H, s)

Punto de fusión 184 - 186° C (solvente de cristalización acetato de etilo - ester isopropilico)

FAB(pos) 423,2 [M+H]⁺

Ejemplo 205

4' - fluoro - N - [6 - [2 - (1 - pirrolidinil)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Acido clorhídrico concentrado (2 ml) se agrego a la N - [6 - [2 - (1 - pirrolidinil)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida (98,0 mg, 0,345 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 103, que se agito a 100° C durante 16 horas. El solvente se destilo a presión reducida. Al residuo se agrego acetato de etilo, que se lavo con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida. WSC (62,5 mg, 0,326 mmol) se agrego a una solución de dimetilformamida (1,5 ml) de la sustancia oleosa resultante (79,0 mg, 0,326 mmol), acido 4' - fluoro - [1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico (64,6 mg,

0,326 mmol) y DMAP (39,8 mg, 0,32 mmol) bajo enfriamiento con hielo, que se agito a temperatura ambiente durante un dia. Acetato de etilo se agregó a la mezcla de reacción, la cual se lavo con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purifico por cromatografía en columna de alúmina (solvente de desarrollo acetato de etilo), se pulverizó con acetato de etilo - éter isopropílico (1/5) para obtener el compuesto que figura en el título (75,1 mg)

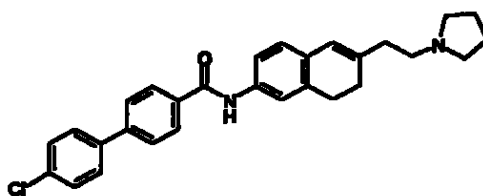
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,68 (4H, m), 2,23 (2H, m), 2,35 (2H, m), 2,50 (4H, m), 2,59 (2H, m), 2,75 (2H, m), 6,24 (1H, s), 6,98 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,34 (2H, m), 7,56 (2H, m), 7,81 (4H, m), 8,04 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 10,19 (1H, s)

Punto de fusión 187 - 189° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter isopropílico)

FAB (pos) 441,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 206

4' - cloro - N - [6 - [2 - (1 - pirrolidinil)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se agrego a la N - [6 - [2 - (1 - pirrolidinil)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida (98,0 mg, 0,345 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 103, que se agito a 100° C durante 16 horas. El solvente se destilo a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo, que se lavo con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida. WSC (62,5 mg, 0,326 mmol) se agregó a una solución de dimetilformamida (1,5 ml) de la sustancia oleosa resultante (79,0 mg, 0,326 mmol), ácido 4' - cloro - [1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico (64,6 mg, 0,326 mmol) y DMAP (39,8 mg, 0,326 mmol) bajo enfriamiento con hielo, que se agito a temperatura ambiente durante 1 día. Acetato de etilo se agrego a la mezcla de reacción, que se lavo con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio solución, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presión reducida. El residuo resultante se purifico por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), se pulverizó con acetato de etilo - éter isopropílico (1/5) para obtener el compuesto que figura en el título (78,4 mg).

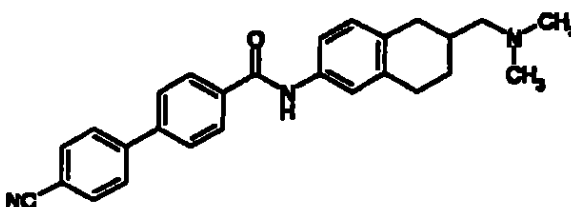
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,67 (4H, m), 2,23 (2H, m), 2,34 (2H, m), 2,45 (4H, m), 2,57 (2H, m), 2,75 (2H, m), 6,24 (1H, s), 6,98 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,55 (4H, m), 7,80 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,05 (2H, d, J=8,7 Hz), 10,20 (1H, s)

Punto de fusión 207 - 209° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter isopropílico)

FAB (pos) 457,2 [M+H]⁺

Ejemplo 207

4' - ciano - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina y ácido 4' - ciano - [1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico

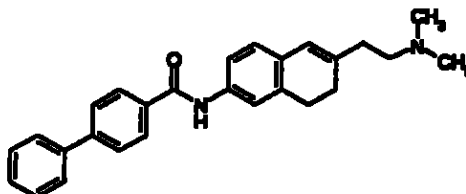
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,42 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,24 - 2,46 (3H, m), 2,84 - 2,95 (3H, m), 7,10 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,30 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,74 (7H, m), 7,98 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusión 183 - 185° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter isopropílico)

FAB (pos) 410,2 [M+H]⁺

Ejemplo 208

N - [6 - [2 - (dimetilamino)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Ácido clorhídrico concentrado (1, 5 ml) se agregó a la N - [6 - [2 - (dimetilamino)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida (57,5 mg, 0,223 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 104, que se agito a 100° C durante 1 hora. El solvente se destilo a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo que se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. WSC (29,2 mg, 0,139 mmol) se agregó a una solución de dimetilformamida (0,7 ml) de la sustancia oleosa resultante (30 mg, 0,139 mmol), ácido [1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico (30,2 mg, 0,139 mmol) y DMAP (16,9 mg, 0,139 mmol) bajo enfriamiento con hielo que se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. Acetato de etilo se agregó a la mezcla de reacción, la cual se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo: acetato de etilo), se pulverizó

con acetato de etilo - eter isopropílico (1 : 5) para obtener el compuesto que figura en el título (12,4 mg)

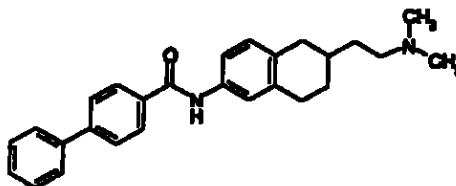
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,29 (8H, m), 2,41 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,84 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 6,24 (1H, s), 6,98 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,34 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J=6,9$ Hz), 7,46 (3H, m), 7,63 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,77 (1H, br), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 148 - 150° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter isopropílico)

FAB (pos) 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 209

N - [6 - [2 - (dimetilamino)etil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



Una solución de metanol (5 ml) de la N - [6 - [2 - (dimetilamino)etil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (20 mg, 0,050 mmol) obtenida en el Ejemplo 208 y paladio sobre carbono (10 mg) se agito bajo una atmosfera de hidrogeno durante 4 horas. Luego de filtrar el catalizador, el filtrado se concentro a presión reducida. El residuo resultante se purifico por cromatografía en columna.

de alumina B (solvente de desarrollo acetato de etilo), se pulverizó con acetato de etilo - hexano (1 3) para obtener el compuesto que figura en el título (4,0 mg)

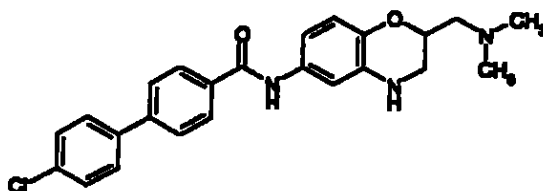
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,60 (4H, m), 1,92 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,42 (3H, m), 2,84 (3H, m), 7,06 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,32 (1H, m), 7,46 (4H, m), 7,63 (2H, d, $J=6,9\text{Hz}$), 7,72 (3H, m), 7,94 (2H, d, $J=8,1\text{ Hz}$)

Punto de fusion 112 - 114° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter isopropílico)

FAB (pos) 399,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 210

4' - cloro - N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 3,4 - dihidro - 2H - 1,4 - benzoxazin - 6 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - amino - 2 (dimetilamino)metil - 1,4 - benzoxazina obtenida en el Ejemplo de referencia 105

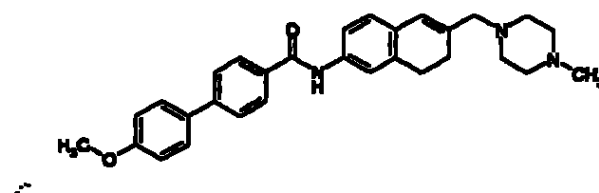
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,33 (6H, s), 2,44 - 2,65 (2H, m), 3,15 - 3,21 (1H, m), 3,41 - 3,46 (1H, m), 3,87 (1H, brs), 4,24 - 4,26 (1H, m), 6,61 (1H, dd,

J=2,5, 8,6 Hz), 6,81 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,43 (2H, d, J=6,5 Hz), 7,54 (2H, d, J=6,5 Hz), 7,64 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusion 227 - 230° C (solvente de cristalización eter diisopropílico)

Ejemplo 211

4' - metoxi - N - [6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



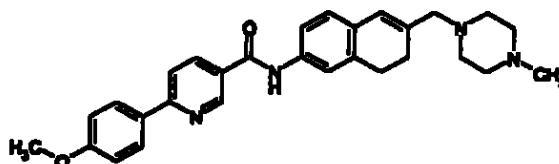
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 106

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,31 (3H, s), 2,33 (2H, t, J= 8,1 Hz), 2,49 (8H, bs), 2,84 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,07 (2H, s), 3,87 (3H, s), 6,36 (1H, s), 7,00 - 7,03 (3H, m), 7,36 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,51 (1H, s), 7,58 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,78 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz)

Punto de fusion 208 - 210° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 212

6 - (4 - metoxifenil) - N - [6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



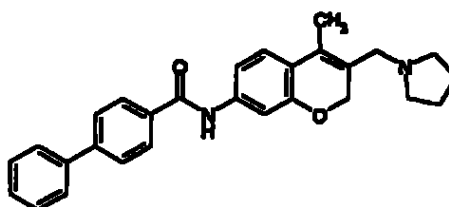
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 106

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,30 (3H, s), 2,33 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,47 (8H, bs), 2,84 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,07 (2H, s), 3,89 (3H, s), 6,36 (1H, s), 7,01 - 7,04 (3H, m), 7,37 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,78 - 7,81 (2H, m), 8,03 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J=2,1$ Hz, 8,7 Hz), 9,09 (1H, s)

Punto de fusión 235 - 237° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 213

N - [4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



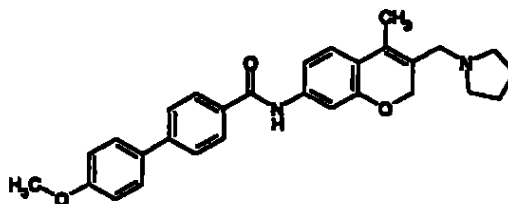
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,77 (4H, s), 2,05 (3H, s), 2,51 (4H, s), 3,25 (2H, s), 4,74 (2H, s), 7,14 - 7,50 (6H, m), 7,63 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 176 - 178° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 214

4' - metoxi - N - [4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - yl] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



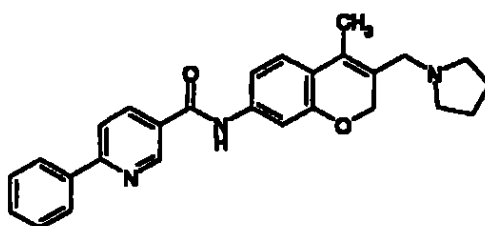
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,77 (4H, s), 2,05 (3H, s), 2,51 (4H, s), 3,25 (2H, s), 3,87 (3H, s), 4,74 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,14 - 7,31 (3H, m), 7,57 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,89 (1H, s), 7,91 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 195 - 197° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 215

N - [4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il] - 6 - fenilnicotinamida



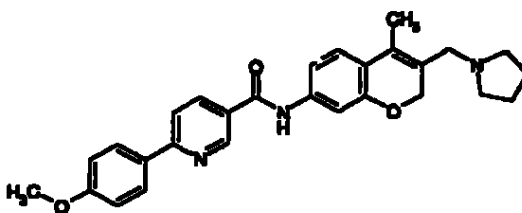
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,77 (4H, s), 2,05 (3H, s), 2,51 (4H, s), 3,25 (2H, s), 4,74 (2H, s), 7,14 - 7,28 (3H, m), 7,47 - 7,54 (3H, m), 7,81 - 7,87 (2H, m), 8,06 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,27 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 9,13 (1H, s)

Punto de fusion 192 - 193° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 216

6 - (4 - metoxifenil) - N - [4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il] nicotinamida



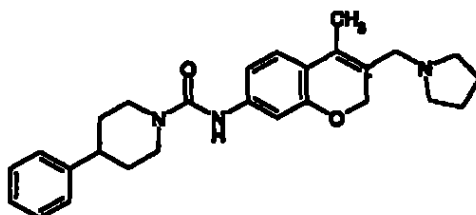
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,77 (4H, s), 2,05 (3H, s), 2,51 (4H, s), 3,25 (2H, s), 3,89 (3H, s), 4,74 (2H, s), 7,03 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,14 - 7,26 (3H, m), 7,75 - 7,81 (2H, m), 8,03 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,21 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 9,09 (1H, s)

Punto de fusion 201 - 203° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 217

N - [4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il] - 4 - fenil -
1 - piperidincarboxamida



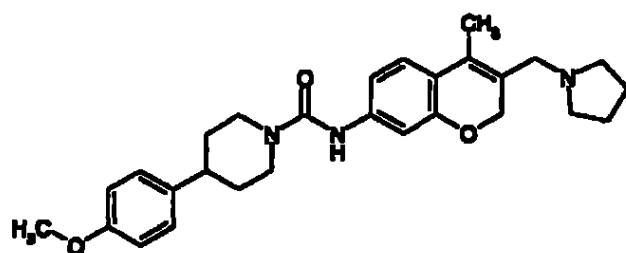
El compuesto que figura en el titulo se obtuvo como polvos
incolores llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 99,
utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina
obtenida en el Ejemplo de referencia 107

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,72 - 1,95 (8H, m), 2,03 (3H, s), 2,54 (4H, s), 2,63 -
2,76 (1H, m), 2,95 - 3,00 (2H, m), 3,27 (2H, s), 4,19 - 4,23 (2H, m), 4,70
(2H, s), 6,39 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,01 - 7,32 (7H, m)

Punto de fusion 125 - 127° C (solvente de cristalización acetato de etilo -
eter diisopropilico)

Ejemplo 218

4 - (4 - metoxifenil) - N - [4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H -
cromen - 7 - il] - 1 - piperidincarboxamida



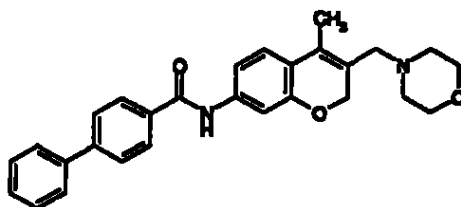
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,63 - 1,91 (8H, m), 2,02 (3H, s), 2,49 (4H, s), 2,61 - 2,71 (1H, m), 2,93 - 3,01 (2H, m), 3,23 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,16 - 4,21 (2H, m), 4,69 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,82 - 6,91 (3H, m), 6,99 - 7,02 (1H, m), 7,10 - 7,15 (3H, m)

Punto de fusión 144 - 146° C (solvente de cristalización acetato de etilo - n - hexano)

Ejemplo 219

N - [4 - metil - 3 - (4 - morfolinilmetil) - 2H - cromo - 7 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



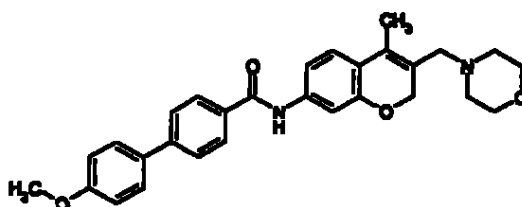
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (4 - morfolinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 108

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,01 (3H, s), 2,37 (4H, s), 3,32 (2H, s), 3,57 (4H, s), 4,63 (2H, s), 7,23 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,38 - 7,54 (5H, m), 7,76 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 7,84 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 8,04 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 10,27 (1H, s)

Punto de fusión 162 - 164° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 220

4' - metoxi - N - [4 - metil - 3 - (4 - morfolinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



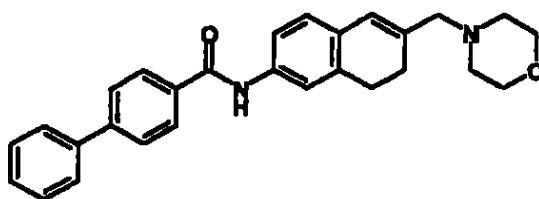
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (4 - morfolinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 108

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,00 (3H, s), 2,37 (4H, s), 3,11 (2H, s), 3,57 (4H, s), 3,82 (3H, s), 4,63 (J=8,7 Hz), 7,23 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,38 - 7,40 (2H, m), 7,72 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,79 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,01 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,23 (1H, s)

Punto de fusión 198 - 200° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 221

N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



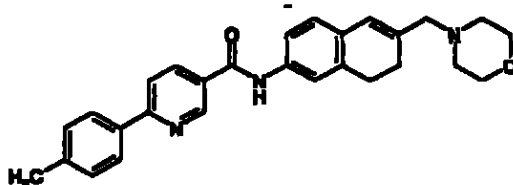
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 109

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,34 (2H, t, J=8,4 Hz), 2,45 (4H, m), 2,85 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,06 (2H, s), 3,73 (4H, t, J=4,7 Hz), 6,36 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,36 - 7,78 (10H, m), 7,93 (2H, d, J=8,1 Hz)

Punto de fusion 180 - 181° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 222

6 - (4 - metilfenil) - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 109

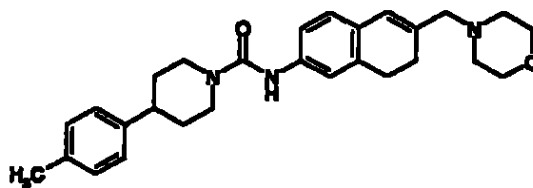
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,39 (2H, t, J=8,4 Hz), 2,43 (7H, m), 2,85 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,06 (2H, s), 3,73 (4H, t, J=4,5 Hz), 6,36 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,30 - 7,38 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,24 (1H, dd, J=8,4, 2,3 Hz), 9,12 (1H, s)

Punto de fusion 233 - 234° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 223

— — — — — — — — — —

4 - (4 - metilfenil) - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



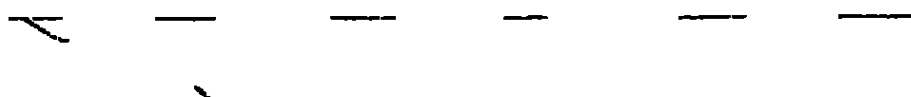
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 109

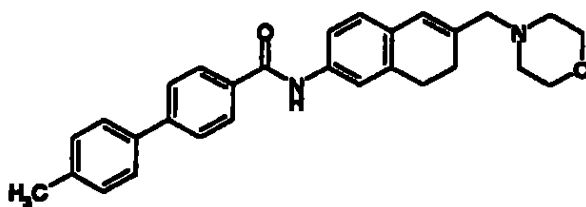
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,65 - 1,75 (4H, m), 1,90 (2H, m), 2,27 - 2,43 (7H, m), 2,72 (1H, m), 2,79 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,93 - 3,04 (4H, m), 3,72 (4H, m), 4,20 (2H, d, $J=11,7$ Hz), 6,31 (1H, s), 6,39 (1H, s), 6,92 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,05 - 7,26 (6H, m)

Punto de fusión 231 - 214° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 224

4' - metil - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida





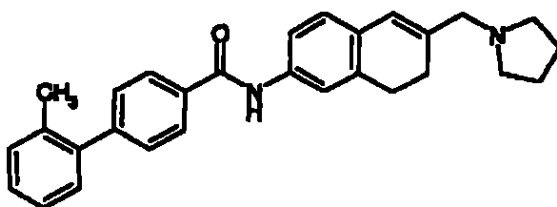
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 109

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,33 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,42 - 2,44 (7H, m), 2,84 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,06 (2H, s), 3,72 (4H, t, $J=4,2$ Hz), 6,36 (1H, s), 7,01 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,25 - 7,29 (2H, m), 7,37 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,51 - 7,54 (3H, m), 7,68 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,85 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J=8,1$ Hz)

Punto de fusión: 196 - 197° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 225

2' - metil - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

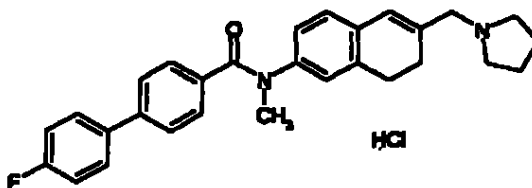


El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

Punto de fusion 177 - 178° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 226

Clorhidrato de 4' - fluoro - N - metil - N - (6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil)(1,1' - bifenil) - 4 - carboxamida



Diclorhidrato de N - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina (315 mg, 1,0 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 113 se disolvio en N,N - dimetilformamida (25 ml) Acido 4 - bromobenzoico (402 mg, 2,0 mmol), WSC (383 mg, 2,0 mmol), HOBt (270 mg, 2,0 mmol) y DMAP (244mg, 2,0 mmol) se agregaron a la solución, la cual se agito a temperatura ambiente durante 16 horas Acetato de etilo y agua se agregaron a la mezcla de reaccion, y se llevó a cabo la extraccion La capa de acetato de etilo se concentro a presión

reducida El residuo se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo n - hexano - 33 67) El eluido se concentró a presión reducida y se disolvió en dimetoxietano - tetrahydrofurano (10 l, 5,5 ml) Acido 4 - fluorofenilbórico (73 mg, 0,52 mmol), un complejo de tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (15 mg, 0,013 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 N (0,433 ml) se agregaron a la solución, que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno a 90° durante 5,5 horas La mezcla de reacción se vertió en agua fría, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo La capa de acetato de etilo se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo) Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N - acetato de etilo se agregó al eluido que se concentró a presión reducida El residuo resultante se recristalizó a partir de metanol - acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el título (108 mg)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,92 - 1,98 (4H, m), 2,39 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,73 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,00 (2H, m), 3,35 (3H, m), 3,44 (2H, m), 3,83 (2H, d, J=5,6 Hz), 6,62 (1H, s), 6,92 - 7,01 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,26 (2H, dd, J=8,9, 5,6 Hz), 7,38 3 217 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,55 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,69 (2H, dd, J=8,9, 5,6 Hz), 10,60 (1H, brs)

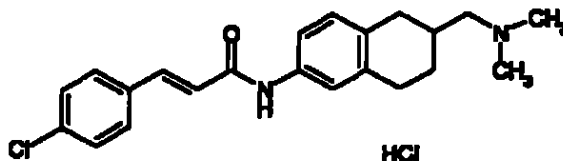
Punto de fusión 201 - 203° C (solvente de cristalización metanol - éter diisopropílico)

FAB (pos) 441,2 [M+H]⁺

Ejemplo 227

— — — — — — — — — —

Clorhidrato de (E) - 3 - (4 - clorofenil) - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 2 - propenamida

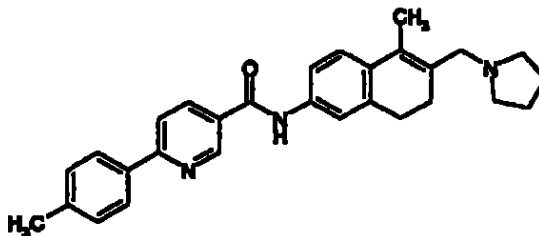


El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4

Punto de fusión 243 - 245° C (solvente de cristalización metanol - éter diisopropílico)

Ejemplo 228

6 - (4 - metilfenil) - N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1,

utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

Punto de fusion 175 - 176° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

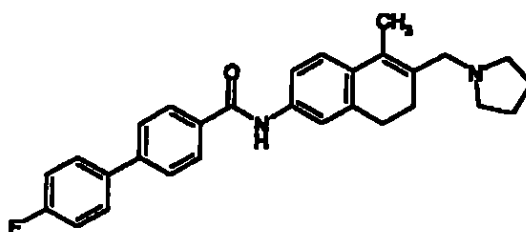
Análisis elemental para $C_{29}H_{30}N_3O$

Calculado C, 79,78, H, 6,93, N, 9,63

Hallado C, 79,66, H, 6,97, N, 9,68

Ejemplo 229

4' - fluoro - N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

Punto de fusion 199 - 201° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

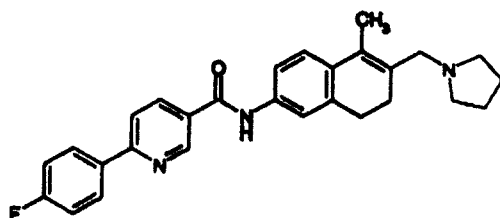
Análisis elemental para $C_{29}H_{30}FN_2O$

Calculado: C, 79,06; H, 6,63; N, 6,36

Hallado: C, 79,01; H, 6,81; N, 6,45

Ejemplo 230

6 - (4 - fluorofenil) - N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69.

Punto de fusión: 204 - 205° C (solvente de cristalización: acetato de etilo - éter diisopropílico)

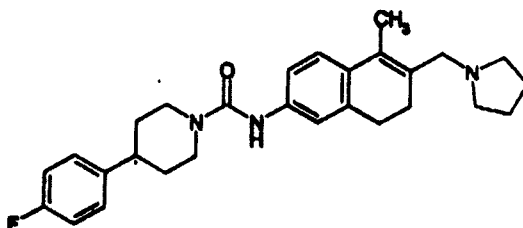
Análisis elemental para $C_{28}H_{28}FN_3O$

Calculado: C, 76,17; H, 6,39; N, 9,52

Hallado: C, 76,03; H, 6,44; N, 9,62

Ejemplo 231

4 - (4 - fluorofenil) - N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida

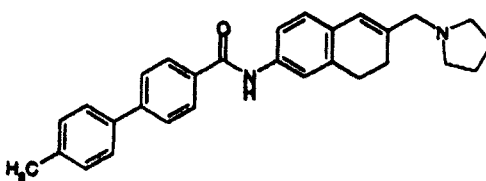


El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69.

Punto de fusión: 172 - 173° C (solvente de cristalización: acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 232

4' - metil - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

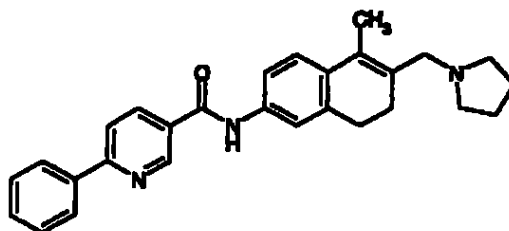


El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

Punto de fusión 176 - 177° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 233

N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 6 - fenilnicotinamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

Punto de fusión 178 - 179° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

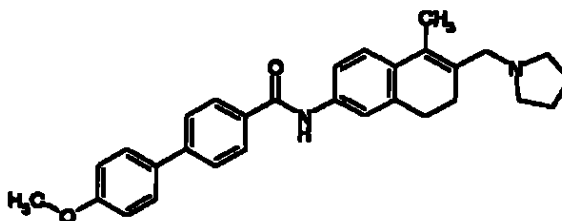
Análisis elemental para $C_{28}H_{29}N_3O$

Calculado C, 79,40, H, 6,90, N, 9,92

Hallado C, 79,13, H, 6,82, N, 10,03

Ejemplo 234

4' - metoxi - N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,78 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,37 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,53 (4H, m), 2,76 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,28 (2H, s), 3,87 (3H, s), 7,01 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,27 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,46 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,57 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J=7,8$ Hz)

Punto de fusion $179 - 180^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

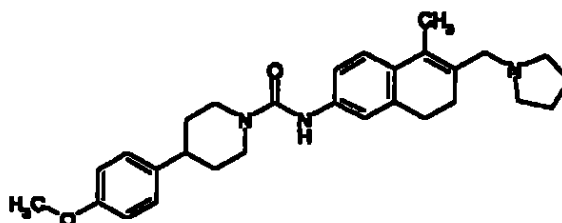
Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculado C, 79,61, H, 7,13, N, 6,19

Hallado C, 79,35, H, 7,28, N, 6,24

Ejemplo 235

4 - (4 - metoxifenil) - N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,67 (2H, dd, $J=13,4$, 4,0 Hz), 1,78 (4H, m), 1,89 (2H, d, $J=11,4$ Hz), 2,07 (3H, s), 2,34 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,52 (4H, m), 2,68 - 2,73 (3H, m), 2,98 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 3,26 (2H, s), 3,80 (3H, s), 4,20 (2H, d, $J=13,4$ Hz), 6,36 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,12 - 7,20 (5H, m)

Punto de fusión $163 - 164^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

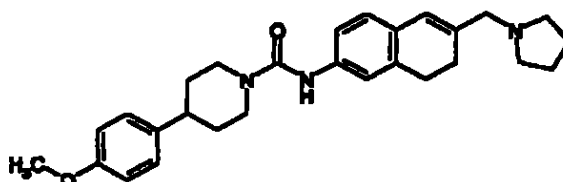
Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$

Calculado C, 75,13, H, 8,33, N, 9,39

Hallado C, 74,96, H, 8,14, N, 9,10

Ejemplo 236

4 - (4 - metoxifenil) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



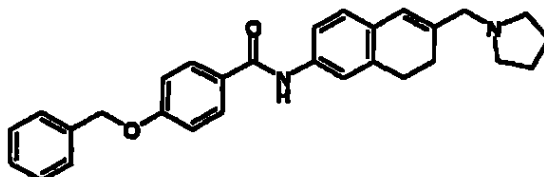
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,61 - 1,91 (8H, m), 2,31 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,54 (4H, m), 2,73 - 2,81 (3H, m), 2,98 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,16 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,20 (2H, d, $J=13,1$ Hz), 6,31 (1H, s), 6,36 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,06 - 7,20 (5H, m)

Punto de fusión 175 - 176° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 237

4 - (benciloxi) - N - [6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]benzamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

Punto de fusión 174 - 175° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

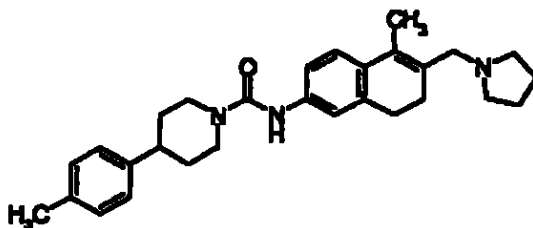
Análisis elemental para $C_{28}H_{30}N_2O_2$

Calculado C, 78,84, H, 7,09, N, 6,87

Hallado C 79,06, H, 6,99, N, 6,41

Ejemplo 238

4 - (4 - metilfenil) - N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

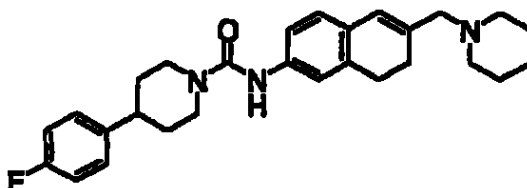
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,65 - 1,78 (6H, m), 1,90 (2H, d, $J=12,9$ Hz), 2,07 (3H, s), 2,33 - 2,37 (5H, m), 2,53 (4H, m), 2,68 - 2,74 (3H, m), 2,99 (2H, m), 3,27 (2H, m), 4,21 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 6,37 (1H, s), 7,09 - 7,21 (7H, m)

Punto de fusión 159 - 160° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

FAB (pos) 444,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 239

4 - (4 - fluorofenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



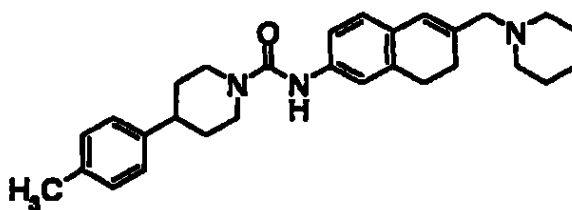
El compuesto que figura en el título se obtuvo incoloro llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando el diclorhidrato de 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalanamina obtenido en el Ejemplo de referencia 114

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,43 (2H, m), 1,56 - 1,75 (6H, m), 1,89 (2H, d, J=12,3 Hz), 2,27 - 2,36 (6H, m), 2,70 (1H, m), 2,78 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,88 - 3,00 (4H, m), 4,20 (2H, d, J=13,2 Hz), 6,29 (1H, s), 6,38 (1H, s), 6,91 - 7,08 (4H, m), 7,14 - 7,20 (3H, m)

Punto de fusión, 194 - 195° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 240

4 - (4 - metilfenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



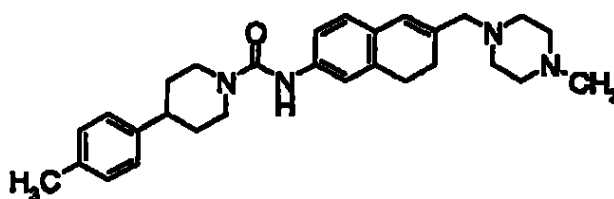
El compuesto que figura en el título se obtuvo incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando el diclorhidrato de 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenido en el Ejemplo de referencia 114

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,43 (2H, m), 1,56 - 1,74 (6H, m), 1,90 (2H, d, $J=12,0$), 2,27 - 2,36 (9H, m), 2,69 (1H, m), 2,79 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,94 - 3,01 (4H, m), 4,19 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 6,29 (1H, s), 6,35 (1H, s), 6,93 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,05 - 7,26 (5H, m)

Punto de fusión $209 - 210^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 241

4 - (4 - metilfenil) - N - [6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 106

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,62 - 1,77 (2H, m), 1,90 (2H, d, $J=12,0$ Hz), 2,28 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,46 (8H, bs), 2,64 - 2,73 (1H, m), 2,79 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,96 (2H, d, $J=10,5$ Hz), 3,05 (2H, s), 4,19 (2H, d, $J=13,5$ Hz), 6,31 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,04 - 7,16 (5H, m), 7,23 (1H, s)

Punto de fusion 214 - 216° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

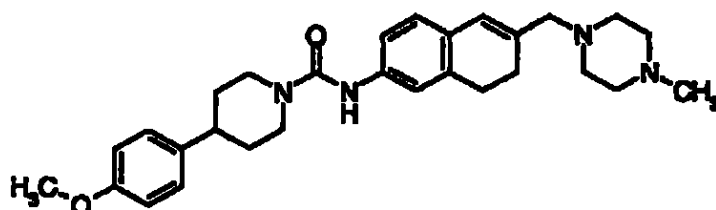
Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}$

Calculado C, 75,94, H, 8,35, N, 12,22

Hallado C, 75,67, H, 8,47, N, 12,27

Ejemplo 242

4 - (4 - metoxifenil) - N - [6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - [(4 - metil - 1 piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 106

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,68 - 1,76 (2H, m), 1,89 (2H, d, $J=11,1$ Hz), 2,29 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,46 (8H, bs), 2,64 - 2,71 (1H, m), 2,79 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,82 - 3,03 (2H, m), 3,05 (2H, s), 3,80 (3H, s), 4,19 (2H, d, $J=12,6$ Hz), 6,31 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,87 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 6,93 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=8,1, 2,1$ Hz), 7,14 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,23 (1H, s),

Punto de fusión 198 - 200° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

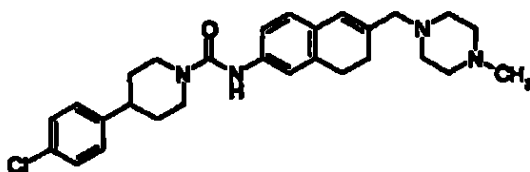
Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$

Calculado C, 73,38, H, 8,07 N, 11,80

Hallado C, 73,04, H, 7,95, N, 11,67

Ejemplo 243

4 - (4 - clorofenil) - N - [6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



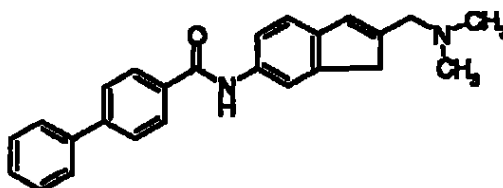
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - [(4 - metil - 1 piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 106

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,64 - 1,76 (2H, m), 1,90 (2H, d, $J=11,1$ Hz), 2,29 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,46 (8H, bs), 2,66 - 2,72 (1H, m), 2,79 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,81 - 3,03 (2H, m), 3,05 (2H, s), 4,20 (2H, d, $J=12,6$ Hz), 6,31 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,04 - 7,07 (1H, m), 7,14 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusión 201 - 203° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 244

N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 1H - inden - 6 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 2 - [(dimetilamino)metil] - 1H - inden - 6 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 116

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

Calculado C, 79,55, H, 6,68, N, 7,42

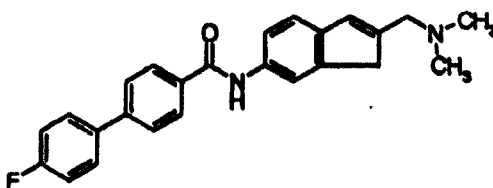
Hallado C, 79,38, H, 6,76, N, 7,34

Punto de fusión: 187 - 189° C (solvente de cristalización: acetato de etilo - éter diisopropílico)

FAB (pos) 369,2 [M+H]⁺

Ejemplo 245

N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 1H - inden - 6 - il] - 4' - fluoro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



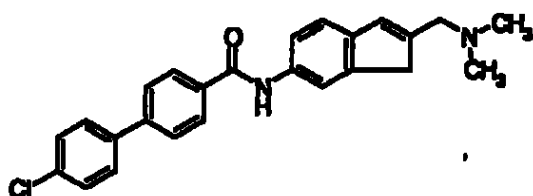
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 2 - [(dimetilamino)metil] - 1H - inden - 6 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 116.

Punto de fusión: 209 - 211° C (solvente de cristalización: acetato de etilo - éter diisopropílico)

FAB (pos) 387,2 [M+H]⁺

Ejemplo 246

4' - cloro - N - [2 - [(dimetilamino)metil] - 1H - inden - 6 - il][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 2 - [(dimetilamino)metil] - 1H - inden - 6 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 116

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ

Punto de fusión $218 - 220^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

FAB (pos) 403,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de preparación 1

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 25	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidón de maíz	10,6 mg
(4) Almidón de maíz (pasta)	5 mg
(5) Estearato de magnesio	0,4 mg
(6) Carboximetilcelulosa de calcio	20 mg
TOTAL	120 mg

De acuerdo con una forma convencional, los puntos (1) a (6) antes

referidos se mezclan y se tabletan mediante el empleo de una máquina tabletadora a los efectos de obtener las tabletas

Ejemplo de preparacion 2

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidón de maíz	10,6 mg
(4) Almidón de maiz (pasta)	5 mg
(5) Estearato de magnesio	0,4 mg
(6) Carboximetilcelulosa de calcio	20 mg
TOTAL	120 mg

De acuerdo con una forma convencional, los puntos (1) a (6) antes referidos se mézclan y se tabletan mediante el empleo de una maquina tabletadora a los efectos de obtener las tabletas

Ejemplo de referencia 1-1

Amplificacion de cDNA del receptor de SLC-1 de rata por el metodo PCR usando cDNA originado en el cerebro de las ratas

Se llevo a cabo una reacción de transcripción inversa usando un cebador aleatorio, donde se usó como patron el poli (A)⁺RNA originado en el cerebro de las ratas (Clone Tech Co) Se empleo el reactivo del kit de PCR para RNA de TaKaRa, version 2 para la reaccion de transcripcion

inversa. Luego, usando este producto de transcripción inversa como patrón se efectuó la amplificación mediante un método de PCR usando cebadores de ADN sintéticos con los números de secuencia 1 y 2. El cebador sintético de ADN se construyó para amplificar los genes en el dominio en que los genes son trasladados por la proteína receptora. En ese momento, las secuencias de reconocimiento de las enzimas de restricción individuales también se agregaron en el lado 5' y en el lado 3' del gen, para agregar una secuencia de nucleótidos en el lado 5' del gen que reconoció la enzima de restricción Sal I, y para agregar una secuencia de nucleótidos del lado 3' del gen que reconoció la enzima de restricción Spe I. El reactivo estaba constituido por 5 µl del patrón de cDNA, 0,4 µM de cebador de ADN sintético, 0,25 mM de dNTPs, 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu (StrataGene Co), y buffers unidos a las enzimas, con una cantidad de reacción total establecida en 50 µl.

Se empleó un termociclador (Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificación. Luego de calentar a 94° C durante 60 segundos, el ciclo que consistía en 94° C durante 60 segundos, 60° C durante 30 segundos, y 72° C durante 150 segundos, se repitió 35 veces y finalmente se llevó a cabo la reacción a 72° C durante 10 minutos. Luego de una electroforesis con gel de agarosa al 0,8 %, los productos amplificados se confirmaron por tinción con bromuro de etidio.

Ejemplo de referencia 1-2

Subclonación de los productos de la PCR en un vector de plásmidos, y

confirmacion de una secuencia de cDNA amplificada mediante la decodificacion de una secuencia de nucleótidos en una porcion de cDNA insertada

El producto de reaccion luego de la PCR que se llevara a cabo en el Ejemplo de Referencia 1-1 se separo mediante el uso de un gel de agarosa al 0,8% con bajo punto de fusion. Una vez que la seccion de la banda se cortó con una navaja, el ADN se recuperó llevado a cabo la fragmentación, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo y precipitación con etanol. El ADN recuperado se subclono en el vector del plasmido PCR-Script Amp SK(+) de acuerdo con las instrucciones que vienen con el kit de clonacion de PCR-Script™ Amp SK(+) (Stratagene Co). Luego de la introduccion del mismo en Azul XL-1 del Escherichia coli (Stratagene Co) por transformacion, los clones con los fragmentos del cDNA insertado se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB que contenia ampicilina y X-gal. Solo aquellos clones que mostraban un color blanco se separaron usando una escarbadiantes esterilizado y se obtuvo el transformante Azul XL-1 de *E. coli*/SLC-1 de rata.

Cada clon se cultivó durante toda la noche en un medio de cultivo LB que contenia ampicilina, y se preparo el ADN de los plasmidos usando QIA prep8 mini prep (Qiagen). Una porcion del ADN preparado se digirio con Sal I y Spe I, y el tamaño del fragmento de cDNA del receptor insertado se confirmo. Se efectuaron reacciones a fin de determinar las secuencias de nucleótidos, usando un Kit de Secuencias de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se procedio a la

decodificación, a través del uso de un secuenciador automático con luz fluorescente

Se analizaron las secuencias de los 3 clones obtenidos y se confirmó que todos ellos correspondían a la secuencia informada (Número de secuencia 4) en la que la secuencia de reconocimiento Sal I se agrega en el lado 5' y la secuencia de reconocimiento Spe I se agrega del lado 3' de la secuencia de cDNA (Lakaye, B, y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1401, páginas 216-220 (1998), No de Acceso AF08650) que codifica la proteína de SLC-1 de rata

(Número de secuencia 3)

Ejemplo de referencia 1-3

Preparación de células CHO para la expresión de SLC-1 de rata

La secuencia de aminoácidos de extensión completa de SLC-1 con origen en el cerebro de las ratas, que se confirmó en el Ejemplo de Referencia 1-2 se codificó y se procedió a la preparación de un plásmido mediante el uso de un Midi Kit para plásmidos (Qiagen) del *E. coli* transformado por el plásmido, al que se había introducido el gen con la secuencia de reconocimiento Sal I del lado 5' y la secuencia de reconocimiento de la Spe I al lado 3'. Luego se cortó la sección de inserción mediante la digestión con Sal I y Spe I. El ADN insertado se extrajo por corte con una navaja, del gel de agarosa después de la

electroforesis

Con posterioridad se llevaron a cabo los siguientes pasos fragmentacion, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo, y precipitacion con etanol, y se recupero el ADN Este ADN insertado se agrego al plasmido del vector pAKXO-111H (el mismo plasmido del vector pAKKO1 11H que se describe en Hinuma, S, y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1219, paginas 251-259 (1994)) para la expresi3n de c3lulas animales que se digirio con Sal 1 y Spe I, y la ligazon se condujo usando ligasa T4 (TaKaRa Shuzo), a fin de construir el pl3smido pAKKO-SLC-1 para la expresion de las prote3nas

Despu3s de cultivar el DHS del *E. coli* transformado por el pAKKO-SLC-1, el ADN de pAKKO-SLC-I de los plasmidos se prepar3 usando un Midi Kit para Plasmido (Qiagen) Este se introdujo en las celulas dhfr CHO de acuerdo con el protocolo adjunto, usando un Kit de Transfecci3n CellPect (Amersham Pharmacia Biotech Co) Se preparo una suspensi3n coprecipitante de 10 µg de ADN y fosfato de calcio y esta suspensi3n se agrego a unas cajas de Petri de 10 cm en las cuales se habian sembrado 5×10^5 o 1×10^6 de celulas dhfr- CHO, 24 horas antes Luego del cultivo de estas c3lula durante un dia en un medio de cultivo MEMα, que contenia 10% de suero bovino fetal, se realizo un subcultivo y el cultivo se efectuo en un medio de cultivo seleccionado, medio de cultivo MEMα que no contenia acido nucleico pero que contenia 10% de suero bovino fetal dializado Se seleccionaron 56 clones de las colonias de las celulas CHO transformadas que expresaban la SLC-1, que proliferaron en el medio de

cultivo selectivo

Ejemplo de referencia 1-4

Selección de la cepa celular CHO/SLC-1 que expresa una gran cantidad de mRNA de la proteína del receptor SLC-1 de rata de extensión completa

La cantidad de mRNA de la proteína del receptor SLC-1 de rata de extensión completa expresado, perteneciente a 56 clones de las cepas CHO/SLC-1 establecida en el Ejemplo de Referencia 1-3, se midió usando una Placa Cytostar T (Amersham Pharmacia Biotech Co) tal como se indica a continuación, de acuerdo con el protocolo adjunto. Cada cavidad de la Placa T Cytostar se sembró con cada clon de la cepa CHO/SLC-1, a razón de $2,5 \times 10^4$, y se cultivó durante 24 horas, después las células se fijaron usando formalina al 10%. Luego de incorporar Triton C-100 al 0,25% a cada cavidad, para aumentar la permeabilidad celular, se agregaron unas ribosondas marcadas con ^{35}S , con el número de secuencia 5 y se hibridizaron. Se agregaron 20 mg/ml de RNaseA a cada cavidad, para digerir las ribosondas libres. Una vez que se lavó a fondo la placa, se determinó la radioactividad de las ribosondas hibridizadas usando un Topcounter. Aquellas cepas que denotaban una alta radioactividad exhibieron una gran cantidad de expresión de mRNA. En particular, se usó principalmente el Clone número 44 entre los 3 clones que exhibieron una gran expresión de mRNA.

Ejemplo de Referencia 1-5

Aislamiento del plasmido que contiene cDNA de SLC-1 humano

Después de insertar unas muescas en el ADN de la biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano (biblioteca de cDNA SUPERSRIPT™, GIBCOBRL Co) de acuerdo con el manual del sistema de selección positiva de cDNA de Genetrapp (GIBCOBRL Co), usando la endonuclease F1 de los fagos, se preparó una biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano de un solo filamento, mediante la digestión de la biblioteca antes citada con la exonucleasa III del *Escherichia coli*

Se agregó Biotina-14-dCTP al extremo 3' del oligonucleótido sintético (equivalente a 1434-1451 del No de acceso U71092), número de secuencia 6, el cual se preparó según el informe de Kolakowski Jr, y colaboradores (Kolakowski Jr, y colaboradores (1996) FEBS Lett Vol 398, páginas 253-258) usando la Transferasa de Desoxinucleotidilo Terminal y se preparó el oligonucleótido biotinado. Se siguió el manual antes referido con relación a la composición de una mezcla de reacción y un tiempo de reacción.

4 µg de la biblioteca de cDNA originada en el cerebro fetal humano con un solo filamento se mantuvieron a 95°C durante 1 minuto, y después la biblioteca se enfrió rápidamente sobre hielo. Se agregaron 20 µg de oligonucleótido biotinado, que se hibridizaron usando el buffer de hibridización adjunto a 37°C durante 1 hora. Se incorporaron a la mezcla

-- \ -----

unas perlas de Streptoavidina y luego el cDNA originado en el cerebro fetal humano de un solo filamento, hibridizado por el oligonucleótido biotinado, se aisló mediante el uso de un Separador de Partículas Magnético MAGNA-SEP (GIBCOBRL Co). El filamento complementario se sintetizó de acuerdo con el manual, usando como cebador 50 µg de oligonucleótido sintético (equivalente a 1011 - 1028 del No. de acceso U71092) del número de secuencia 7, preparado sobre la base del informe de Kolakowski Jr, y colaboradores (Kolakowski Jr, y colaboradores (1996) FEBS Lett Vol 398, páginas 253-258), para obtener el plásmido con doble filamento.

Ejemplo de Referencia 1-6

Determinación de la secuencia de nucleótidos del plásmido que contiene cDNA de SLC-1 humana aislado

Luego de que el plásmido obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-5 se introdujera en las Células DH10B™ de ELECTROMAX™ mediante el método de electroporación, los clones con los fragmentos de cDNA insertados se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB, que contenía ampicilina y X-gal. Con el uso de un escurridor esterilizado, se separaron aquellos clones que exhibían un color blanco, para obtener el transformante DH10B/hSLC-1 del *E. Coli*.

Se cultivaron clones individuales durante toda la noche en un medio de cultivo LB, que contenía ampicilina, y el ADN de los plásmidos se

refino con el empleo de QIA prep8 mini prep (Qiagen) Se llevaron a cabo las reacciones para determinar la secuencia de nucleótidos usando un Kit de Secuencia de Ciclos Terminadores DyeDeoxi (Parkin Elmer Co), y se decodificó la secuencia de nucleótidos usando un secuenciador automatico con luz fluorescente

Como resultado, se obtuvo la secuencia que se muestra en el Numero de secuencia 8 La secuencia de aminoácidos (Numero de secuencia 9) codificada por la secuencia de nucleotidos aquí obtenida, difiere de la secuencia de aminoácidos de SLC-1 humana que se vaticina como la secuencia obtenida por analogia de SLC-1 de rata sobre la base de la secuencia de ADN del cromosoma humano (numero de acceso Z86090) que contiene la secuencia de SLC-1 humana, en el informe realizado por Lakaye, y colaboradores (Lakaye, B , y colaboradores (1998) Biochim Biophys Acta Vol 1401, paginas 216-220) Esto muestra la presencia de ATG, el codon de iniciacion , en el mRNA, en los aminoácidos 69 y 64 en la direccion opuesta (*upstream*) con respecto a la secuencia estimada El DH10B/phSLCIL8 del *Escherichia coli*, el transformante producido por el plasmido que contiene ADN que codifica esta secuencia, se deposito en IFO y NIBH

Ejemplo de Referencia 1-7

Amplificacion del cDNA de SLC-1 humano por el metodo PCR usando cDNA originado en el cerebro fetal humano

La amplificación por el método PCR se llevó a cabo usando como patrón el plásmido que contiene la secuencia de ADN del SLC-1 humano clonada por el método de trampa de genes y usando los cebadores de ADN sintéticos con el número de secuencia 10 y el número de secuencia 11, y los cebadores de ADN sintéticos con el número de secuencia 12 y el número de secuencia 13, respectivamente. El primer ADN amplificado y el segundo ADN amplificado recibieron la denominación de "SLC-1(S) humano" y "SLC-1(L) humano", respectivamente. El cebador de ADN sintético se construyó de manera tal que se amplificaran los genes en el dominio trasladados a la proteína del receptor. En ese momento, la secuencia de reconocimiento para cada enzima de restricción se agregó del lado 5' y del lado 3', a fin de que la secuencia de nucleótidos reconocida por la enzima de restricción Sal I se agregara en el lado 5' del gene, y la secuencia de nucleótidos reconocida por la enzima de restricción Spe I se agregara del lado 3'. La composición de la mezcla de reacción para la amplificación del SLC-1(S) humano fue 5 µl de molde de plásmido que contenía la secuencia de ADN del SLC-1 humano, 0,4 µM de los respectivos cebadores de ADN sintéticos, 0,2 mM de dNTPs y 0,5 µl de polimerasa de ADN Pfu y buffers unidos a la enzima, con una cantidad total para la reacción establecida en 50 µl. Se empleó un termociclador (Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificación. Luego de calentar a 94°C durante 60 segundos, el ciclo que consistía en 94°C durante 60 segundos, 57°C durante 60 segundos, y 72°C durante 150 segundos, se repitió 25 veces y finalmente la temperatura de reacción se mantuvo a 72°C durante 10 minutos. La composición de la mezcla de reacción para la amplificación del SLC-1(L) humano fue de 5 µl de molde de plásmido que

contenia la secuencia de ADN del SLC-1 humano, 0,4 μ M de los respectivos cebadores de ADN sinteticos, 0,2 mM de dNTPs y 0,5 μ l de polimerasa de ADN Pfu y buffers unidos a la enzima, con una cantidad total para la reaccion establecida en 50 μ l. Se empleo un termociclador (Parkin Elmer Co) para producir los ciclos para la amplificacion. Luego de calentar a 94°C durante 60 segundos, el ciclo que consistia en 94°C durante 60 segundos, 60°C durante 60 segundos, y 72°C durante 150 segundos, se repitió 25 veces y finalmente la temperatura de reaccion se mantuvo a 72°C durante 10 minutos. Después de la electroforesis con gel de agarosa al 0,8%, la confirmación de los productos amplificados se llevo a cabo mediante una tincion con bromuro de etidio.

Ejemplo de Referencia 1-8

Subclonación del producto de la PCR en un vector de plasmidos y confirmacion de la secuencia de cDNA amplificada mediante la decodificacion de la secuencia de nucleotidos de la sección de cDNA insertada.

El producto de reaccion obtenido luego de la PCR en el Ejemplo de Referencia 1-7 se separó usando un gel de agarosa al 0,8% con bajo punto de fusion y la seccion de la banda se corto con una navaja. Luego de esto se llevo a cabo la fragmentacion, extracción con fenol, extraccion con fenol-cloroformo y precipitacion con etanol y el ADN se recupero. El ADN recuperado se subclono en el vector del plasmido PCR-Script Amp SK(+) de acuerdo con las instrucciones que vienen con el kit de clonacion de

PCR-Script™ Amp SK(+) (Stratagene Co) Luego de que esto se introdujera en las células competentes DH5α del Escherichia coli (TOYOBO) y que se transformara, los clones con los fragmentos del cDNA insertado se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB que contenía ampicilina y X-gal. Solo aquellos clones que mostraban un color blanco se separaron usando una monodientes esterilizado, para obtener DH5α/hSLC-1(S) de *E. coli* que es un transformante del SLC-1 (S) humano y DH5α/hSLC-1(L) de *E. coli* que es un transformante del SLC-1 (L) humano. Cada clon se cultivó durante toda la noche en un medio de cultivo LB que contenía ampicilina, y se preparó el ADN de los plásmidos usando QIA prep8 mini prep (Qiagen). Algunos de los ADN preparados se digirieron con las enzimas de restricción Sal I y Spe I, y se confirmó el tamaño de los fragmentos de cDNA del receptor insertados. Se efectuaron reacciones a fin de determinar las secuencias de nucleótidos, usando un Kit de Secuencias de Ciclos Terminadores DyeDeoxy (Parkin Elmer Co), y se procedió a la decodificación de las secuencias de nucleótidos, a través del uso de un secuenciador automático con luz fluorescente. La secuencia de los clones obtenidos correspondió respectivamente a la secuencia de ADN (Número de secuencia 14) que debe amplificarse por cebadores de ADN sintéticos que lleven el número de secuencia 10 y el número de secuencia 11, usando el gen SLC-1 humano como molde, y la secuencia de ADN (Número de secuencia 15) que debe amplificarse por cebadores de ADN sintéticos que lleven el número de secuencia 12 y el número de secuencia 13, usando el gen SLC-1 humano como molde.

Ejemplo de Referencia 1-9

— — — — —

Preparacion de células CHO para la expresion del SLC-1(S) humano y células CHO para la expresión del SLC-1(L) humano

El plásmido se preparo a partir de los clones del *E. coli* transformados por el plasmido donde se insertaron el SLC-1(S) humano y el SLC-1(L) humano, cuyas secuencias se confirmaron en el Ejemplo de Referencia 1-8, mediante el uso de un Midi Kit para plásmidos (Qiagen) y la seccion del inserto se extrajo por corte usando las enzimas de restricción la Spe I y Spe I. Despues de realizar la electroforesis, el ADN insertado se extrajo por corte con una navaja, del gel de agarosa

Con posterioridad se llevaron a cabo los siguientes pasos fragmentacion, extracción con fenol, extracción con fenol-cloroformo, y precipitacion con etanol, y se recupero el ADN insertado

Este ADN insertado se agrego al plasmido del vector pAKXO-111H para la expresion de celulas animales, se digirió con Sal I y Spe I (el mismo plasmido que el pAKKO111H que se describe en Hinuma, S, y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1219, páginas 251-259 (1994)), y la ligazon se condujo agregando ligasa T4 (TaKaRa Shuzo), a fin de construir los plasmido pAKKO-hSLC-1 (S) y pAKKO-hSLC-1 (L) para la expresion de las proteínas

Despues de cultivar DH α del *E. coli* (TOYOBO) transformado por el pAKKO-SLC-1 (S) y pAKKO-SLC-1 (L), los ADN de los plasmidos

pAKKO-SLC-1 (S) y pAKKO-SLC-1 (L) se prepararon usando un Midi Kit para Plasmidos (Qiagen) Estos se introdujeron en las células dhfr CHO de acuerdo con el protocolo adjunto, usando un Kit de Transfeccion CellPfect (Amersham Pharmacia Biotech Co) Se preparo una suspensión coprecipitante de 10 µg de ADN y fosfato de calcio y esta suspension se agregó a unas cajas de Petri de 10 cm en las cuales se habian sembrado 5×10^5 ó 1×10^6 de células dhfr- CHO, 24 horas antes Luego del cultivo de estas celula durante un día en un medio de cultivo MEM α , que contenia 10% de suero bovino fetal, se realizó un subcultivo y el cultivo se efectuo en un medio de cultivo seleccionado, medio de cultivo MEM α que no contenía acido nucleico pero que contenía 10% de suero bovino fetal dializado, que es un medio de cultivo selectivo Se seleccionaron 56 clones de las colonias de las celulas transformadas que eran el gen SLC-1 (S) humano, las cuales se introdujeron en las celulas CHO, y 61 clones de las colonias de las celulas transformadas que eran el gen SLC-1 (L) humano, las cuales se introdujeron en las celulas CHO, proliferando ambas en el medio de cultivo selectivo

Ejemplo de Referencia 1-10

Selección de colonias de celulas en las cuales se han introducido los genes con grandes cantidades de expresion de mRNA de SLC-1 (S) humano y SLC-1 (L) humano

Las cantidades de mRNA expresado de los 56 clones de las colonias CHO/hSLC-1 (S) y de los 61 clones de las colonias CHO/hSLC-1 (L),

ambos establecidos en los Ejemplos de Referencia 1-9, se midieron de acuerdo con el protocolo adjunto, usando una Placa Cytostar T (Amersham Pharmacia Biotech Co) tal como se indica a continuacion

Cada cavidad de la Placa T Cytostar se sembró con cada clon de las colonias CHO/hSLC-1 (S) y de las colonias CHO/hSLC-1 (L) , a razón de $2,5 \times 10^4$, y se cultivo durante 24 horas, despues las celulas se fijaron usando formalina al 10%

Luego de incorporar Tritón C-100 al 0,25% a cada cavidad, para aumentar la permeabilidad celular, se agrego una ribosonda marcada con ^{35}S , con el numero de secuencia 16 y se llevo a cabo la hibridizacion

Se agregaron 20 mg/ml de RNaseA a cada cavidad, para digerir las ribosondas libres. Una vez que se lavo a fondo la placa, se determino la radioactividad de la ribosonda hibridizada. Aquellas colonias que denotaban una alta radioactividad exhibieron una gran cantidad de expresion de mRNA. De los 7 clones que expresaban grandes cantidades de mRNA, se uso principalmente el Clon numero 57

Ejemplo experimental 1

Determinacion de la actividad antagonica usando el ensayo de enlace GTP γ S del compuesto de prueba

Se preparó una fraccion de la membrana, segun el siguiente metodo,

usando el clon 57 de las células CHO que expresaban SLC-1 humano, obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-10, y el clon 44 de las células CHO que expresaban SLC-1 de rata, obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-4

Las células CHO que expresaban SLC-1, tanto humano como de rata (1×10^8) se rasparon y se introdujeron solución salina con buffer fosfato (pH 7,4) a la cual se había agregado EDTA 5 mM (ácido etilenediaminotetraacético) y se centrifugaron 10 ml del buffer homogeneizado (NaHCO_3 10 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5) se agregaron a los pellets celulares y se homogeneizaron usando un homogeneizador Poltron. El sobrenadante obtenido por centrifugación a $400 \times g$ durante 15 minutos se centrifugó nuevamente, a $100\,000 \times g$ durante 1 hora, para obtener el precipitado de la fracción de la membrana. Este precipitado se suspendió en 2 ml del buffer del ensayo [Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) EDTA 1 mM, BSA al 0,1% (albumina de suero bovino), MgCl_2 10 mM, NaCl 100 mM, 1 μM de GDP (5'-difosfato de guanosina), PMSF 0,25 mM (fluoruro de fenilmetilsulfonilo), 1 $\mu\text{g/ml}$ de pepstatina, 20 $\mu\text{g/ml}$ leupeptina, 10 $\mu\text{g/ml}$ fosforamidona], que se centrifugaron a $100\,000 \times g$ durante una hora. La fracción de la membrana recuperada como precipitado se suspendió nuevamente en 2 ml del buffer del ensayo y después la suspensión se dividió, se conservaron porciones individuales a -80°C que se descongelaron antes de usar.

Se efectuó la determinación de la actividad antagónica del compuesto de prueba, tal como se indica a continuación. Luego de verter

171 μl de las fracciones de membrana de las células CHO que expresaban el SLC-1 diluidas con el buffer del ensayo, en cada placa de polipropileno de 96 cavidades, se incorporaron respectivamente 2 μl de $3 \times 10^{-10}\text{M}$ de MCH diluidos con solución de DMSO, 2 μl de la solución del compuesto solución, diluida a diversas concentraciones, y 25 μl de [^{35}S]-Guanosina 5'-(γ -tio)-trifosfato (producido por Daichi Kagaku Yakuhin) (Concentración Final de la membrana celular 20 $\mu\text{g/ml}$, concentración final de [^{35}S]-Guanosina 5'-(γ -tio) trifosfato 0,33 nM)

Se permitió que esta mezcla de reacción reaccionara durante 1 hora bajo agitación, se filtró al vacío usando un filtro de vidrio (GF-C), luego el filtro se lavó 3 veces con 300 μl de la Solución de lavado (solución de buffer Tris-HCl 50 mM, pH 7,5) 50 μl de escintilador líquido se agregaron al filtro de vidrio y se determinó la radioactividad residual usando un contador de escintilación líquida

El valor IC_{50} del compuesto se calculó a partir de la tasa de inhibición de enlace (%), sobre la base de la definición que la tasa de inhibición de enlace (%) = $(\text{radioactividad cuando se incorporaron el compuesto y la MCH} - \text{radioactividad cuando se incorporó la solución de DMSO}) / (\text{radioactividad cuando se agregó la MCH} - \text{radioactividad cuando se agregó la solución de DMSO}) \times 100$

Los resultados se indican a continuación

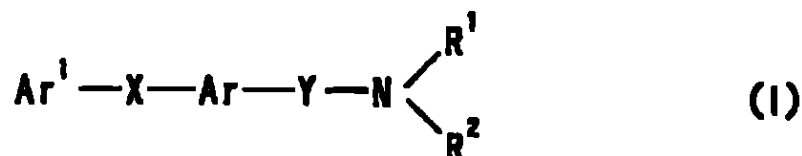
Numero de compuesto	Actividad de Inhibicion (Valor IC ₅₀ nM)
Ejemplo de referencia 25	90
Ejemplo 1	40

Aplicabilidad industrial

Los compuestos (I), (I') y las sales de los mismos poseen excelentes actividades antagonicas del receptor de la MCH y resultan de utilidad como un agente destinado a la prevencion o al tratamiento de la obesidad, etc

REIVINDICACIONES

- 1 Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende un compuesto de la formula



en la cual Ar^1 es un grupo ciclico, el cual puede tener sustituyentes,

X es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

Y es un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos,

Ar es un anillo aromático monocíclico que puede estar condensado con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, o R^2 con el átomo de

nitrogeno adyacente e Y pueden formar un anillo hetero que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

- 2 Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos de carbono, R^1 y R^2 son, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar
- 3 Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 2, caracterizado porque Ar^1 es un grupo aromático que puede tener sustituyentes, y “un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes” para R^1 y R^2 es “alquilo C_{1-6} , que puede tener sustituyentes”
- 4 Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el grupo ciclico para Ar^1 es un grupo de hidrocarburos aromaticos monociclico o condensado policiclico C_{6-14}
- 5 Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el grupo ciclico para Ar^1 es un grupo formado al eliminar un átomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillo aromático, en el cual 2 o 3 grupos de hidrocarburos aromaticos monociclico o condensado policiclico C_{6-14} estan enlazados directamente mediante

enlaces simples

- 6 Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo cíclico para Ar¹ es un grupo formado al eliminar un átomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillo aromático, en el hidrocarburo aromático monocíclico o condensado policíclico C₆₋₁₄ y el anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros están enlazados directamente mediante enlaces simples
- 7 Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque Ar¹ es fenilo, bifenilo, fenil-piridilo, fenil-furilo, fenil-isoxazolilo, difenil-oxazolilo, piridil-fenilo, fenil-pirimidinilo, benzofuranil-fenilo, furil-fenilo, terfenilo, tienil-fenilo, indolilo, naftil-oxadiazolilo, benzofuranil-oxadiazolilo, benzotienilo, benzofuránilo, fluorenilo, piridil-pirrolilo o tioxantenilo,

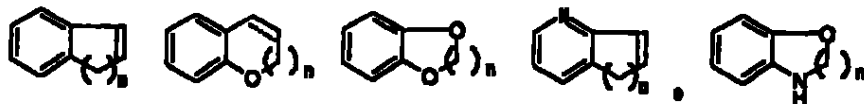
cada uno de los cuales puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, nitro, alquilendioxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, hidroxil-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente halogenado, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado, hidroxil, aralquilo C₇₋₁₉, que puede tener sustituyentes, ariloxi C₆₋₁₄, que puede tener sustituyentes, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, amino cíclico saturado, con 5 a 7 miembros, el cual puede tener sustituyentes y puede estar condensado con un anillo de benceno, grupos heterocíclicos no

aromaticos, con 5 a 7 miembros, que pueden tener sustituyentes, formilo, carboxi, arilo C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener sustituyentes, arilo C₆₋₁₄-carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromatico-carbamoilo, que puede tener sustituyentes, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆-carboxamida opcionalmente halogenada, arilo C₆₋₁₄-carboxamida que puede tener sustituyentes, aralquilo C₇₋₁₉-carboxamida que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromático-carboxamida que puede tener sustituyentes, N-(arilo C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C₁₋₆, arilamino C₆₋₁₄-carbonilamino que puede tener sustituyentes, arilsulfonilamino C₆₋₁₄ que puede tener sustituyentes, aril-carboniloxi C₆₋₁₄ que puede tener sustituyentes, oxo, carboxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo C₁₋₆, aralquilo C₇₋₁₉ que puede tener sustituyentes, anillo heteroaromático-alcoxi C₁₋₆, y ciano

- 8 Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque Ar¹ es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dihidropiridilo o tetrahidropiridilo, cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, arilo C₆₋₁₄, que puede tener sustituyentes, hidroxilo, aralquilo C₇₋₁₉-carbonilo y aralquilo C₇₋₁₉
- 9 Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizado porque el "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos" para X e Y es un grupo bivalente, que consiste en 1 a 3 especies seleccionadas entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸- (R⁸

es un átomo de hidrogeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} – carbonilo opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} – sulfonilo opcionalmente halogenado), y un grupo de hidrocarburos no cíclico C_{1-6} bivalente, que puede tener sustituyentes

- 10 Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{sc}}-$, donde R^{sc} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6}
- 11 Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un grupo de hidrocarburos no cíclico C_{1-6} bivalente, opcionalmente halogenado
- 12 Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el Ar es un grupo de la fórmula

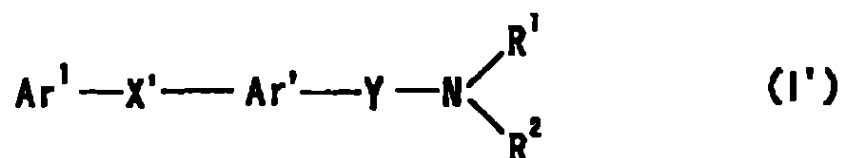


en la cual constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un número entero comprendido entre 1 y 4

- 13 Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el R^1 y R^2 constituyen un átomo de hidrogeno o alquilo C_{1-6} , que puede tener sustituyentes, o R^1 y R^2 junto con el átomo de

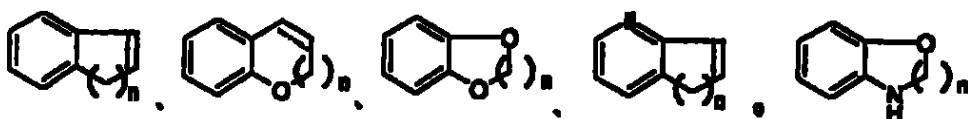
nitrogeno adyacente, forman un anillo hetero con contenido de nitrógeno, de 3 a 8 miembros

- 14 Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, el cual es un agente para la prevención o el tratamiento de las enfermedades producidas por una hormona concentradora de la melanina
- 15 Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, el cual es un agente para la prevención o el tratamiento de la obesidad
- 16 Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es un agente anorexígeno
- 17 Un producto farmaceutico, el cual comprende un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, en combinacion con al menos una de las especies seleccionadas del grupo que consiste en un agente destinado al tratamiento de la diabetes, un agente para tratar la hipertension y un agente para el tratamiento de la arteriosclerosis
- 18 Un compuesto de la formula



en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

Ar^1 es un grupo de la fórmula



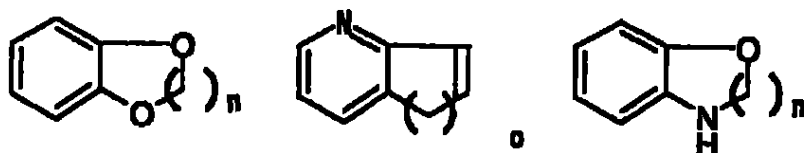
en la cual ----- constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un número entero comprendido entre 1 y 4, y cada grupo puede tener sustituyentes,

X' es $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH=CH-CONR^{8c}-$ o $-SO_2NR^{8c}-$, donde R^{8c} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

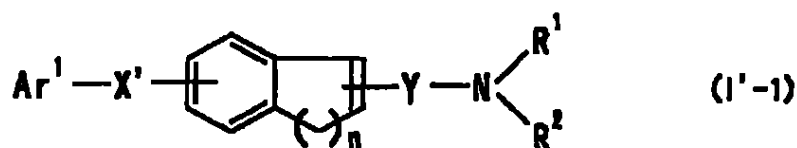
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^1 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

con la condición de que Ar' sea un grupo de la fórmula



en la cual los símbolos tienen los mismos significados que se definieran con anterioridad, y cada grupo puede tener sustituyentes, cuando X' es $-\text{SO}_2\text{NH}-$, y con la condición de que Ar^1 no sea un bifenil-ilo que puede estar sustituido, cuando X' es $-\text{CONH}-$ y Ar' sea uno cualesquiera de los siguientes benzopirano, dihidrobenzopirano, dihidrobenzo-oxazina, dihidrobenzo-oxazol o tetrahydrobenzoxazepina, (excluyendo $\text{N}-[2-(\text{N},\text{N}-\text{dimetilamino})\text{metil}-6\text{-tetralinil}]-4\text{-bifenil-il-carboxamida}$), o una sal del mismo

19 Un compuesto de la fórmula



en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

----- constituye un enlace simple o un enlace doble,

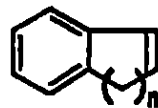
n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,

X' es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ donde R^{sc} es un atomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 atomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el atomo de nitrógeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

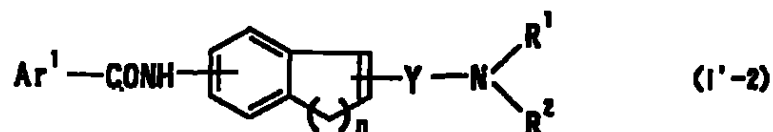
un grupo de la formula



en la cual los símbolos tienen los mismos significados que se definieran con anterioridad y pueden tener sustituyentes,

con la condicion de que N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida) quede excluida, o una sal del mismo

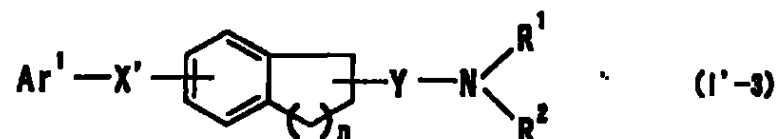
- 20 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, el cual tiene la formula



en la cual R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, teniendo el resto de los simbolos los mismos significados que se definieran de acuerdo con la reivindicacion 19

- 21 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 20, caracterizado porque Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es "un alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

- 22 Un compuesto de la formula



en la cual Ar^1 es un grupo ciclico que puede tener sustituyentes,

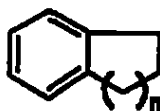
n es un número entero comprendido entre 1 y 4,

X' es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ donde R^{sc} es un átomo de hidrogeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

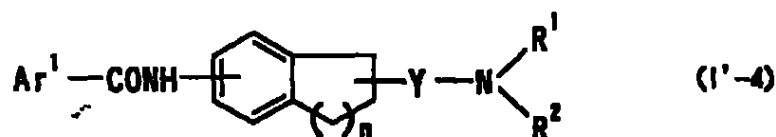
un grupo de la formula



en la n tiene los mismos significados que se definieran con anterioridad y puede tener sustituyentes,

con la condición de que N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenil-il-carboxamida) quede excluida, o una sal del mismo

- 23 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, el cual tiene la formula

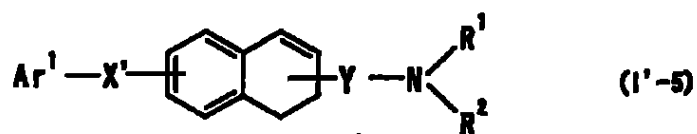


en la cual R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hétero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, teniendo el resto de los símbolos los mismos significados que se definieran de acuerdo con la reivindicación 22

- 24 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado

porque Ar^1 es un grupo aromático que puede tener sustituyentes, y “un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes” para R^1 y R^2 es “un alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes”

25 Un compuesto de la formula



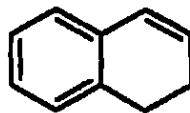
en la cual Ar^1 es un grupo ciclico que puede tener sustituyentes,

X' es $-\text{CONR}^{\text{bc}}-$, $-\text{NR}^{\text{bc}}\text{CO}-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{bc}}-$ donde R^{bc} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

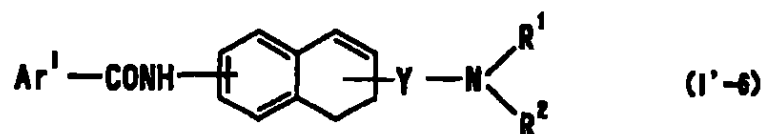
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de nitrogeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

un grupo de la formula



que puede tener otros sustituyentes, o una sal del mismo

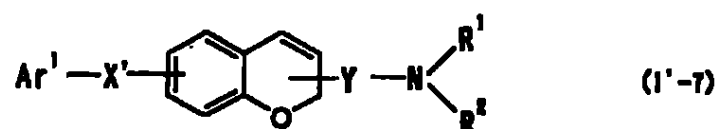
- 26 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, el cual tiene la formula



en la cual R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, teniendo el resto de los simbolos los mismos significados que se definieran de acuerdo con la reivindicación 25

- 27 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 26, caracterizado porque Ar^1 es un grupo aromatico que puede tener sustituyentes, y "un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes" para R^1 y R^2 es "un alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyentes"

28 Un compuesto de la formula



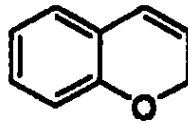
en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

X' es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{sc}}-$,
donde R^{sc} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, ó R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

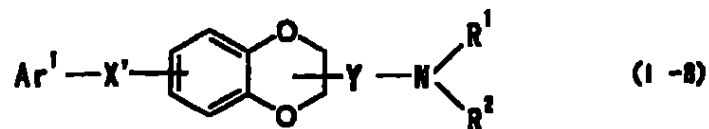
un grupo de la fórmula



que puede tener otros sustituyentes,

con la condición de que Ar^1 no sea un bifenil-ilo que pueda estar sustituido cuando X' es $-CONH-$, o una sal del mismo

29 Un compuesto de la formula



en la cual Ar^1 es un grupo ciclico que puede tener sustituyentes,

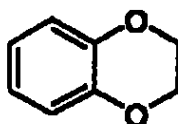
X' es $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH=CH-CONR^{8c}-$ o $-SO_2NR^{8c}-$,
donde R^{8c} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

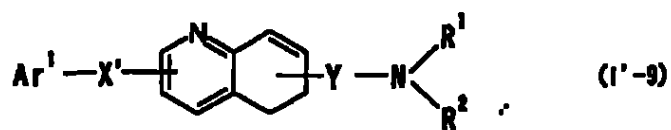
pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

un grupo de la fórmula



que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

30 Un compuesto de la fórmula



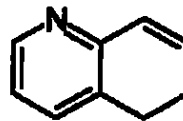
en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

X' es $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH=CH-CONR^{8c}-$ o $-SO_2NR^{8c}-$, donde R^{8c} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

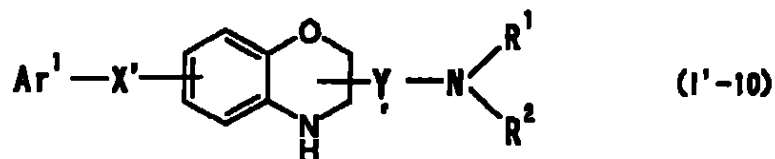
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, ó R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

un grupo de la fórmula



que puede tener otros sustituyentes, o una sal del mismo

31 Un compuesto de la fórmula



en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

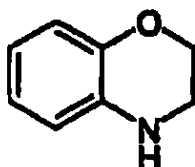
X' es $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH=CH-CONR^{8c}-$ o $-SO_2NR^{8c}-$,

donde R^{8c} es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ,

Y es un espaciador que tiene una cadena principal constituida por 1 a 6 átomos,

R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hétero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y, puede formar un anillo hétero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

un grupo de la fórmula



que puede tener otros sustituyentes,

con la condición de que Ar^1 no sea bifenil-ilo que pueda estar sustituido, cuando X' es $-CONH-$, o una sal del mismo

- 32 Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con una cualesquiera de las reivindicaciones 18, 19, 22, 25,

26, 28, 29, 30 y 31

33 Un profarmaco de un compuesto de acuerdo a como se define en una cualesquiera de las reivindicaciones de 18, 19, 22, 25, 26, 28, 29, 30 y 31

34 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, el cual es

N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-(4'-metoxibifenil-4-il)carboxamida,

4'-fluo-N-[6-[(N,N-dimetilamino)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil]
[1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-fluo-N-[6-(1-piperidinilmetil)-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-
bifenil] 4-carboxamida,

4'-fluo-N-[6-[(N,N-dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-2-
naftalenil] [1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

(+)-4'-fluo-N-[6-[(N,N-dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-2-
naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

(-)-4'-fluo-N-[6-[(N,N-dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-2-
naftalenil] [1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-cloro-N-[3-[(N,N-dimetilamino)metil]-2H-cromen-7-il][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-fluo-N-[6-(1-pirrolidinilmetil)-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

N-[3-[(dimetilamino)metil]-2H-cromen-7-il]-4'-fluo[1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-cloro-N-[6-[(dimetilamino)metil]-5-metil-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

6-(4-metoksifenil)-N-[5-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)-7,8-dihidro-2-naftalenil] nicotinamida,

4'-cloro-N-[7-[(dimetilamino)metil]-5,6-dihidro-3-quinolinil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4-(4-clorofenil)-N-[6-(1-pirrolidinilmetil)-7,8-dihidro-2-naftalenil]-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxamida,

N-[6-[(dimetilamino)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil]-4-(4-fluofenil)-1-piperidinocarboxamida,

4-(4-metoksifenil)-N-[6-(1-pirrolidinilmetil)-5-metil-7,8-dihidro-2-naftalenil]-1-piperidinocarboxamida,

4'-fluo-N-[6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-cloro-N-[6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-cloro-N-[2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4-(4-metoksifenil)-N-[5-metil-6-(1-pirrolidinilmetil)-7,8-dihidro-2-naftalenil]-1-piperidinocarboxamida,

4-(4-clorofenil)-N-[6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil]-1-piperidinocarboxamida,

4'-cloro-N-[2-[(dimetilamino)metil]-1H-inden-6-il][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-fluo-N-[2-(1-pirrolidinilmetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

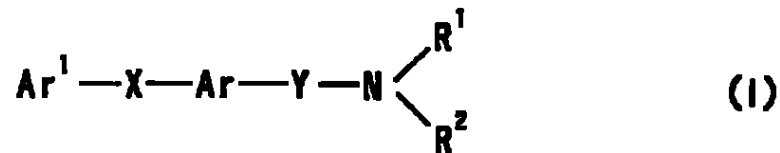
4'-fluo-N-[5-metil-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

4'-cloro-N-[5-metil-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-7,8-dihidro-2-

naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida, o

4-(4-clorofenil)-N-[5-metil-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil]-1-piperidincarboxamida

- 35 Un metodo destinado a la prevención o al tratamiento de las enfermedades causadas por una hormona concentradora de la melanina, en un mamífero que lo necesita, el cual comprende la administración al citado mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula



en la cual Ar^1 es un grupo ciclico, el cual puede tener sustituyentes,

X es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

Y es un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

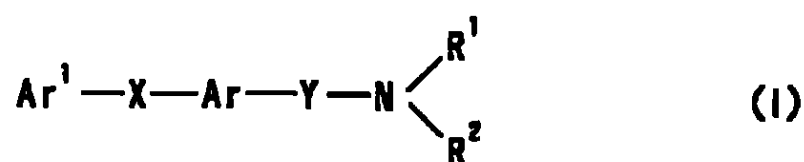
Ar es un anillo aromatico monociclico que puede estar condensado con un anillo no aromatico de 4 a 8 miembros, y que puede tener

----- , ----- - - - - -

otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, ó R^1 con el átomo de nitrógeno adyacente e Y pueden formar un anillo hetero que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

- 36 Un método destinado a la prevención o al tratamiento de la obesidad en un mamífero que lo necesita, el cual comprende la administración al citado mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula



en la cual Ar^1 es un grupo cíclico, el cual puede tener sustituyentes,

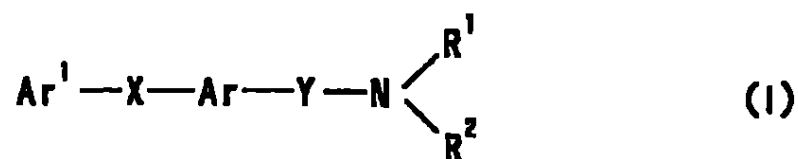
X es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos,

Y es un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos,

Ar es un anillo aromático monocíclico que puede estar condensado con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 , son en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, o R^1 con el átomo de nitrógeno adyacente e Y pueden formar un anillo hetero que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

37 El uso de un compuesto de la fórmula



en la cual Ar^1 es un grupo cíclico, el cual puede tener sustituyentes,

X es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos,

Y es un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal de 1

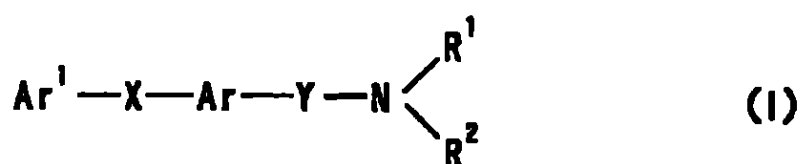
a 6 átomos,

Ar es un anillo aromático monocíclico que puede estar condensado con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar, ó R^1 con el átomo de nitrógeno adyacente e Y pueden formar un anillo hetero que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo,

para la fabricación de una preparación farmacéutica destinada a la prevención o al tratamiento de las enfermedades causadas por una hormona concentradora de la melanina

38 El uso de un compuesto de la fórmula



en la cual Ar^1 es un grupo cíclico, el cual puede tener sustituyentes,

X es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos,

Y es un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos,

Ar es un anillo aromático monocíclico que puede estar condensado con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R¹ y R² son en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que pueden tener sustituyentes, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, R² puede formar un anillo espiro junto con Ar, o R¹ con el átomo de nitrógeno adyacente e Y pueden formar un anillo hetero que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo,

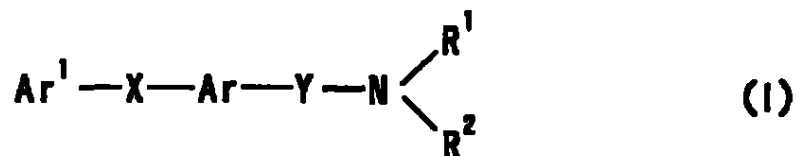
para la fabricación de una preparación farmacéutica destinada a la prevención o al tratamiento de la obesidad

- - -

- - - - -

RESUMEN

Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende un compuesto de la formula



en la cual Ar^1 es un grupo ciclico, el cual puede tener sustituyentes,

X es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

Y es un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos,

Ar es un anillo aromatico monociclico que puede estar condensado con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, y que puede tener otros sustituyentes,

R^1 y R^2 son en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2 , junto con el atomo de nitrogeno adyacente, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, R^2 puede formar un

anillo espiro junto con Ar, o R² con el átomo de nitrógeno adyacente e Y pueden formar un anillo hetero que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo,

el cual resulta de utilidad como agente para la prevención o el tratamiento de la obesidad, etc

Listado de secuencias

- <110> Takeda Chemical Industries, Ltd.
- <120> Antagonista de la hormona concentradora de la melanina
- <130> 2648W00P
- <150> JP 11-266298
- <151> 20 09-1999
- <150> JP 11-357889
- <151> 16 12 1999
- <150> JP 2000-126272
- <151> 20 04 2000
- <160> 16
- <210> 1
- <211> 32
- <212> DNA
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223>
- <400> 1
- GTGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32
- <210> 2
- <211> 32
- <212> DNA
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223>
- <400> 2
- ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32
- <210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400> 3

Met	Asp	Leu	Gln	Thr	Ser	Leu	Leu	Ser	Thr	Gly	Pro	Asn	Ala	Ser	Asn
1				5					10					15	
Ile	Ser	Asp	Gly	Gln	Asp	Asn	Leu	Thr	Leu	Pro	Gly	Ser	Pro	Pro	Arg
			20					25					30		
Thr	Gly	Ser	Val	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	Met	Pro	Ser	Val	Phe	Gly
		35					40					45			
Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Val	Gly	Asn	Ser	Thr	Val	Ile	Phe	Ala
		50				55					60				
Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Ser	Asn	Val	Pro	Asp	Ile
65					70				75				80		
Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Gly	Met
			85						90				95		
Pro	Phe	Met	Ile	His	Gln	Leu	Met	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	His	Phe	Gly
		100						105					110		
Glu	Thr	Met	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	Met	Asp	Ala	Asn	Ser	Gln	Phe
		115					120						125		
Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	Met	Thr	Ile	Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala
		130				135						140			
Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg	Lys	Pro	Ser	Met	Ala
145				150					155					160	
Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser	Phe	Ile	Ser	Ile	Thr
			165					170					175		
Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe	Pro	Gly	Gly	Ala	Val
		180						185					190		
Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr	Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe

195	200	205
Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile		
210	215	220
Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala		
225	230	235
Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg		
245	250	255
Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr		
260	265	270
Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr		
275	280	285
Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser		
290	295	300
Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys		
305	310	315
Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr		
325	330	335
Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Gln Arg Thr Glu Ser Lys Gly		
340	345	350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rata

<400> 4

GTGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC	80
GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC	120
ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC	180
TCCACGGTCA ICTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC	240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCCTTC 300
 ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360
 ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420
 ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480
 ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540
 TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCCTG 600
 CCAAAACCCG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660
 CTTCGGTTTG TGGTCATTAC CGCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720
 GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780
 ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCTT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840
 CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCAGG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900
 TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960
 CGAAAACGCT TGGTGTTGTC AGTGAAGCCT GCAGCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020
 AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rata

<400> 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCUCGAGG UCGACGGUAT CGAUAAGCUU GAUAUCGAUU 60
 UCCUGCAGCC CGGGGGAUCC GCCCAUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCTUCUCCU 120
 AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGCUGCAG GCUUCACUGA 180
 CAACACCAAG CUUUUUGAA AGGUUCACA GAGCACAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240
 GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 8

CAACAGCTGC CTCACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Humano

<400> 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60
GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGGGGGGC TTGGCCTCCG 120
GGACAAGGTG GCAGGGCGTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180
CGGTTGTGGG AGCAGGGGAC CGGCACGGC TGGATGGACC TGAAGGCTC GCTGCTGCC 240
ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGGCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300
CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360
ATCTGCTCC TGGGCATCAT CGGGAAGTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420
AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCGGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480
CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GGCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540
CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600
AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660
TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GGCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720
CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTCCCAGGA 780

GGTCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AAGCCAGACA CTGACCTCTA CTGCTTCACC 840
 CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900
 AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCGCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960
 CGGACAAAGA GGGTGACCGG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
 GCACCCTACT ATGTGCTACA GGTGACCCAG TTGTCCATCA GCGGCGCGAC CCTCACCTTT 1080
 GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140
 GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTGGT GAAGCCTGCA 1200
 GCCCAGGGGC AGCTTCGGCG TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
 AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Humano

<400> 9

Met	Ser	Val	Gly	Ala	Met	Lys	Lys	Gly	Val	Gly	Arg	Ala	Val	Gly	Leu
1				5					10					15	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Cys	Gln	Ala	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Leu	Pro	Asn
				20					25					30	
Cys	Gly	Ala	Cys	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Gly	Arg	Arg	Trp	Arg	Leu	Pro
				35					40					45	
Gln	Pro	Ala	Trp	Val	Glu	Gly	Ser	Ser	Ala	Arg	Leu	Trp	Glu	Gln	Ala
				50					55					60	
Thr	Gly	Thr	Gly	Trp	Met	Asp	Leu	Glu	Ala	Ser	Leu	Leu	Pro	Thr	Gly
				65					70					75	
Pro	Asn	Ala	Ser	Asn	Thr	Ser	Asp	Gly	Pro	Asp	Asn	Leu	Thr	Ser	Ala
				85					90					95	
Gly	Ser	Pro	Pro	Arg	Thr	Gly	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	Met
				100					105					110	
Pro	Ser	Val	Phe	Gly	Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Ile	Gly	Asn	Ser

115	120	125
Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn		
130	135	140
Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu		
145	150	155
Phe Leu Leu Gly Met Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly		
165	170	175
Val Trp His Phe Gly Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp		
180	185	190
Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile		
195	200	205
Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg		
210	215	220
Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser		
225	230	235
Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe		
245	250	255
Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr		
260	265	270
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu		
275	280	285
Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg Met		
290	295	300
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr		
305	310	315
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val		
325	330	335
Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser		
340	345	350

Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu
355 360 365
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys
370 375 380
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln
385 390 395 400
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Gln Gln Arg
405 410 415
Thr Glu Ser Lys Gly Thr
420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 10

GTGCACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Humano

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGGAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60
 GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120
 ATCAACATCA TCATGCCCTC GGTGTTGGGC ACCATCTGCC TCTGGGCAT CATCGGGAAC 180
 TCCACGGTCA TCTTCGGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240
 GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300
 ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360
 ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420
 ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTCCG GAAGCCCTCT 480
 GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540
 TGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGGG CATACGCCTG 600
 CCAACCCAG AACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTCTCT GGCCTTTGCC 660

CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCTCA 720
 GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780
 ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840
 CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900
 TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTG 960
 CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTCAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020
 AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Humano

<400> 15

AGTCGACATG TCACTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGSCAGTTG GGCTTGGAGG 60
 CGGCAGCGGC TCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGGGCTCC 120
 GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180
 TCGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240
 CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300
 ACCCTCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC 360
 CATCTGCCCTC CTGGGCATCA TCGGGAATC CACGGTCATC TTCGCGGTGG TGAAGAAGTC 420
 CAAGCTGCAC TGGTGCAACA AGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480
 TCTCTCTTT CTCTGGGCA TGGCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540
 GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600
 CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660
 CTCTTCACG AAGTTCCGA AGCCCTCTGT GGGCACCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720
 CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCCTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780
 AAGTGCAGTG GGCTGCGGA TACGCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840
 CCTGTACCAG TTTTCTCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900
 GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCTCAGT GGGCCCCGCC TCCAGCGCA GCATCCGGCT 960
 GCGGACAAAG ACGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGCTCTTCT TTGTGTGCTG 1020

GGCACCTAC TATGTCTAC AGCTGACCA GTTGTCCATC AGCCGCCGA CCTTCACCTI 1080
 TGCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140
 TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCGG CAAACGCTTG GTCTGTCTGG TGAAGCCTGC 1200
 AGCCGAGGGG CAGCTTCGGG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260
 AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Humano

<400> 16

CAAAAGCTGG AGCUCACCC ,CGGC CGCUCUAGCC CACUAGUUA GGUGCCUUG 60
 CUUUCUGUCC UCUCCTCGTC UCUGA GCGUUGCTGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120
 GCUGCAGGCU UCACCGACAG , AGCGU UUGCGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180
 ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAU GUUAUAGUAG 240
 ACAAAGGUGA GGGUCGGGG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300
 GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUGUC 360
 CGCAGCCGGA UGCUGCCGUG GGAGGCGGGG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

TOKIO-JAPON

El Suscrito, Encargado de las Funciones Consulares en Tokio, vistos los siguientes documentos

- 1) Certificado de Registro Mercantil de la Compañía,
- 2) Certificado auténtico sobre autorización para otorgar el poder,

CERTIFICA

Que la compañía **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD** está conformada de acuerdo con las leyes del Japón y cumple con su objeto social conforme a las mismas

Que el señor **MASAHIKO FUJINO Ph D** en su carácter de **EXECUTIVE VICE PRESIDENT** de la citada compañía, esta autorizado para conferrir el poder adjunto

Que el señor **TAKASHI NAKAMURA**, quien autentica el mencionado documento, es funcionario autorizado de la División Consular del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón, y su firma coincide con la registrada en este Consulado

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento adjunto

Tokio, 22 de Junio de 1999

Numero 81
Derechos US\$107
(Ciento siete dólares)

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE



Juan Pablo Campos
Encargado de



TRADUCCION No. 107/99
MARIA ELVIRA MARTINEZ
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min Justicia

99/1.11 ON VOICEDART
 OJGFM - HILJHFM
 lobiO e e-ntini e e-ntini
 eilni - lonqez - eilni
 xez lo 229 lni lni

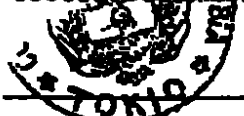
CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISU

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, COLOMBIA



REPRESENTACION Y PODER

507
For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

of/domiciliado (s) en 1-1, Doshomachi 4-Chome,

Chuo-Ku, Osaka 541-0045, JAPAN

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento en todo lo concerniente a los siguientes asuntos a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos, b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second in such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, and service marks, varieties and denominations of origin, their renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights. b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial cancellation, nullity, infringement, precautionary measures, tutela, protection for writ mandamus, the protection of trade secrets, in general the civil, penal, and administrative matters relating to those rights; actions and suits initiated by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11th of June, 1999

in/en Osaka, Japan

Signature

Masahiko Fujino, Ph D

Firma

Executive Vice President

Takeda Chemical Industries, Ltd

TRADUCCION No 1407/9

MARIA ELVIRA MARTELO

Traductora e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Res. No. 2879 Min. Justicia

CAVELIER ABOGADOS

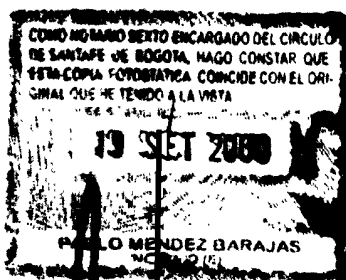
WPODERE-179 (MINUTA N° 12.1 12.5)

LEGALIZACION

Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado* legal sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成11年第 / 88 号

囑託人 武田薬品工業株式会社 代表取締役 副社長 藤野 政彦の代理人 高島 靖昌 は、本職の面前でこの証書にある囑託人の署名を自認した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。また、武田薬品工業株式会社（住所 大阪市中央区道修町四丁目1番1号）は日本法に基づく株式会社であり、囑託人 藤野 政彦は武田薬品工業株式会社の代表権を授けられており、この証書に署名する権限を有することが5月7日付の武田薬品工業株式会社の登記簿謄本によって証明され、該登記簿謄本を確認したことを証する。

平成11年6月17日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 小 河 巖 役場において

大阪法務局所属

公証人

小河 巖



10-10-10

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO
DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORI-
GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 SET 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (C)

10-8

REGISTER NUMBER 100 /1999 (H11)

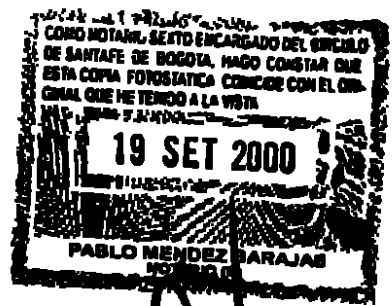
I hereby certify that the signature of this document applied for has been approved by Mr Yasumasa TAKASHIMA in my presence to be true signature of Ph Dr Masahiko FUJINO, executive vice president of Takeda Chemical Industries, Ltd I hereby certify that Takeda Chemical Industries, Ltd. residing at 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka, Japan is a corporation duly organized under the laws of Japan and that Ph Dr Masahiko Fujino is a representative of the corporation and is authorized to execute this document on its behalf; and I hereby certify that the aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them
certified copy of Company Register of May 7, 1999

Dated this 17th day of June, 1999

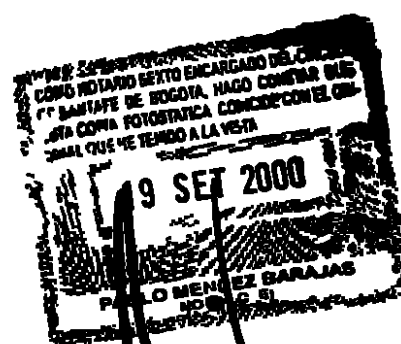
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan

TRADUCCION No 1907/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

Iwao Ogawa
Iwao Ogawa



Notary attached to
The Osaka Legal Affairs Bureau



FECHA	NUMERO	VALOR	TOTAL
2000	1	2000	2000
2001	1	2000	2000
2002	1	2000	2000



第 1124 号

証 明

大阪法務局所属公証人 小 河 巖

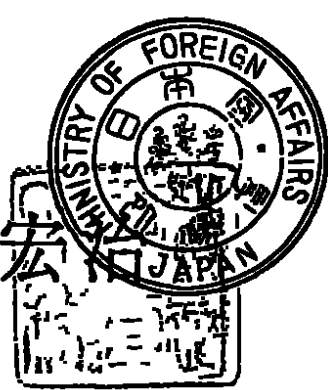
平成 11 年 6 月 17 日付

平成 11 年 登簿 第 188 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであるこ
とを証明する。

平成 11 年 6 月 17 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 石井宏

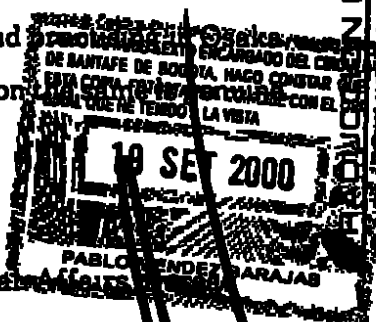


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and
Japan and that the Official seal appearing on

Date 99 6 17

Director of the Osaka Legal Affairs



Res No. 2079 Min Justicia
Traductores e Interpretes Oficiales
Español - Inglés

Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

Official

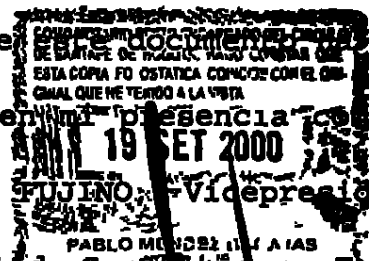
For legalization by the foreign consul in Osaka, this is to certify that the Seal - (fixed hereto) is genuine

TRADUCCIÓN FICIAL No 19 07/99 realizada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores

(TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS Y LEGALIZACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN Y PODER ESCRITO EN INGLÉS Y ESPAÑOL Y POR MEDIO DEL CUAL TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD , SOCIEDAD DOMICILIADA EN 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA 541-0045, JAPÓN, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER) Dado y firmado el 11 de junio de 1999 en Osaka, Japón (Firma ilegible), Masahiko Fujino, Ph D , Vicepresidente Ejecutivo, Takeda Chemical Industries, Ltd

Registro No 188/1999 (H 11)

Por el presente certifico que la firma de este documento ha sido aprobada por el Sr Yasumasa TAKASHIMA en mi presencia como la firma genuina del Ph D Dr Masahiko FUJINO, Vicepresidente Ejecutivo de Takeda Chemical Industries, Ltd. Certificado que Takeda Chemical Industries, Ltd , localizada en 1-1, Doshomachi 4-Chome Chuo-ku, Osaka, Japón, es una sociedad debidamente organizada bajo las leyes de Japón y que el Masahiko FUJINO Ph D es un representante de la sociedad y está debidamente autorizado para ejecutar este documento a su nombre, y por el presente certifico que lo anterior ha sido comprobado a través de los siguientes documentos que he visto Copia certificada del Registro de la Compañía de fecha 7 de mayo de 1999



Fechado hoy 17 de junio de 1999

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

(Firma) Iwao Ogawa, Notario adscrito a la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

(Documento en caracteres japoneses identificado con el número 1124, en el que al final se encuentran las siguientes legalizaciones en inglés)

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el anterior certificado notarial ha sido ejecutado por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino

Fecha 17 de junio de 1999 Director de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

No 4736 Para legalización del cónsul extranjero en Japón, por el presente se certifica que el sello aquí impreso es genuino Osaka, 17 de junio de 1999 (Firma ilegible), Funcionario, Ministerio de Relaciones Exteriores (División Consular y de Políticas de Migración) (Sello redondo en tinta, Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón)



(En español) Certificación de la firma que antecede, de la capacidad legal de MASAHIKO FUJINO, Ph D para otorgar poder y de la existencia legal de TAKEDA CHEMCIAL INDUSTRIES, LTD expedida por el Consulado de Colombia en Tokio el 22 de JUNIO de 1999, bajo el N 81 Firma JUAN PABLO CAMPOS V , Encargado de las Funciones

Consulares Sello consular en tinta Pagados impuesto de timbre y derechos consulares

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No 282833 del 21 de julio de 1999 y firmado por el Jefe de Legalizaciones

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación

COLO 01763-801-001-1

Id 9

Jul 26/99

Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No 1907/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

NÓ SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
99 JUL 28 PM 12:21
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Maria Elvira Martelo
164688
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

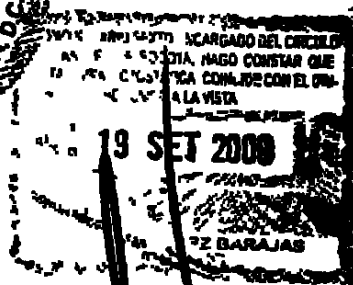
CONSEJO ENLARGADO DEL CIRCULO
DE SUPPLA, HAGO CONSTAR QUE
D'ESTATICA CONCORDA CON EL ORI-
GINAL TENIENDO A LA VISTA
19 SET 2000

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA(S) DE

[Firma]

COINCIDE (N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 27 JUL 1999



19 SET 2000

19 SET 2000

19 SET 2000

19 SET 2000

19 SET 2000

19 SET 2000

**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

(21) No.SOLICITUD	00-71411	(51) INT.CL.	A61K 31/13 // 31/395
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN	00-09-20	(71) SOLICITANTE	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD
(30) PRIORIDAD	SI		
(31) No.DE SOLICITUD	266298/1999 357889/1999 126272/2000	(72) INVENTOR(ES)	1 - Kaneyoshi KATO 2- Jun TERAUCHI 3- Masaaki MORI
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN	20 IX 1999 /16 XII 1999 20 IV 2000		
(33) PAÍS		(74) APODERADO	EMILIO FERRERO

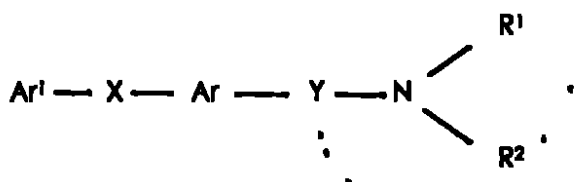
(54) TÍTULO **ANTAGONISTA DE LA HORMONA CONCENTRADORA
DE LA MELANINA**

(57) RESUMEN

(*) 4- Nobuhiko SUZUKI 5 Yukio SHIMOMURA, 6- Shiro TAKEKAWA, 7- Yuji ISHIHARA

REIVINDICACIÓN

1 Un antagonista de la hormona concentradora de la melamina el cual comprende un compuesto de la fórmula



En la cual Ar¹ es un grupo cíclico el cual puede tener sustituyentes

X es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos

Y es un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos

Ar es un anillo aromático monocíclico que puede estar condensado con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros y que puede tener otros sustituyentes

R¹ y R² son en forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos que pueden tener sustituyentes R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno adyacente puede formar un anillo hétero con contenido de nitrógeno que puede tener sustituyentes

R² puede formar un anillo espiro junto con Ar o R² con el átomo de nitrógeno adyacente e Y pueden formar un anillo hétero que puede tener sustituyentes o una sal del mismo

**NOTA FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA
DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD**

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicacion **C3571411** ~~00000000~~ Folios **517**
 Fecha (F3) **2020-09-22 17:12:15**
 Trámite **032 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAC**
 Expediente: **2020 0715161: TC 120050 CANCELACION**

NIT 800176089-2

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2879237	04/09/2000	32,169,000.00

C O N C E P T O

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	
		TRANITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
		TOTAL	\$ 608,000 00

SCH SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Colo 01763-801-001-8

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

Se retiraron los folios 514 y 515
correspondientes a la tarjeta para
el archivo temático y a la tarjeta
para el archivo de propietario.

cod 202010
Nov 24/00

TAKEDA CHEMICAL

OLD: 01763 801007-8

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- | | | |
|---|-----|-------------------------------------|
| • Nombre e identificación del Solicitante | ↓ | ☒ |
| • Nombre e identificación del Inventor | 1 | ☒ |
| • Título o nombre de la Invención | 1 | ☒ |
| • Descripción | 2 | ☒ |
| • Revindicaciones | 466 | ☒ |
| • Resumen | 493 | ☒ |
| • Comprobante de Pago | 517 | ☒ |
| • Poder, cuando proceda | | ☐ |
| • Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente | | ☐ |
| • Firma del solicitante o apoderado | | ☐ |

COMPLETA ☐

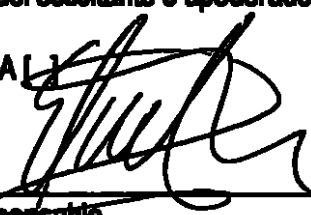
INCOMPLETA ☐

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 | ☐ |
| • Poder, cuando proceda | ☐ |
| • Firma del solicitante o apoderado | ☐ |

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐



 Firma Responsable

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-71411

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 ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a)

SI ☒ 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 ☒ 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 ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París

SI ☐ 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 ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicativo de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París, Concepto 5 de enero de 1999 SIC)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Bogotá, D C , 22 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO

202022

620
518

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-71411

Concepto Técnico no 1982 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/13 // 31/395

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 ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art.13-a) |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a) |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e) |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b) |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c) |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 del 94) |
| SI ☒ 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 ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto 117 /94. |
| * SI ☒ 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 ☒ 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 ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D C , Nov 24/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TÉCNICO N° 1982

EXPEDIENTE N° 0-71411

IPC A61K 31/13 // 31/395

- ✱ Debe tenerse en cuenta que el título de la solicitud debe definir en forma breve y precisa el objeto de la solicitud. Por este motivo, el título debe corregirse de forma tal que en él se haga referencia al nombre o grupo químico de los compuestos de la invención, ya que de la forma en la cual se encuentra es muy general y no cumple con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

Revisar los folios 495 a 505 ya que no se sabe a que corresponden. Si dichos folios pertenecen al capítulo descriptivo, estos deben encontrarse en dicho capítulo dentro de la solicitud y no por separado, ya que de la forma en la cual aparecen dichos folios se presta para confusión.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Al corregir el título de la solicitud, debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Bogotá D C, 24 de noviembre de 2000

**Examinador Técnico de Patentes
Q F Cód 202010**

522

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-71411

AUTO 3412

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO como apoderado de la Sociedad 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, requírese 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, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D C , a los 20 de AGOSTO de 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D C , 20 de AGOSTO de 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI NO

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 00-71411

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION FUE
PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 525, DE FECHA 28 DE
FEBRERO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 28 DE MAYO
DE 2003**

**NOTA. Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de
publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen
de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo
establecido en el Artículo 44 de la Decisión
486/2000**

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

SI **_____**

NO **_____X_____**

Bogotá D C , Septiembre 19 de 2003

**Carrera 13 No 27 00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D C - Colombia**