

1667
1665

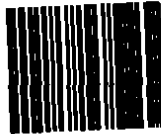
CAVELIER
AB GADOS

WEB SITE www.cavelier-abogados.com
E MAIL cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No 72 35
BOGOTÁ - COLOMBIA

TELEFONO (57)(1) 347 3611
TELEFAX (57)(1) 217 9211 (57)(1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industrias
E S D



00 71411

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación 00071411 00000002 Folios: 506
Fecha (UND): 2001-01-16 16:56:14
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Referencia Expediente No 00 071 411

Solicitante TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD

Asunto Solicitud de patente para
"DERIVADOS DE AMINA COMO ANTAGONISTAS DE LA
HORMONA CONCENTRADORA DE LA MELANINA"

Fecha de la solicitud 20 de septiembre de 2000

TRAMITE 02 - EVENTO 01 - ACTUACION 444

1 Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al auto número 3412, notificado por estado del 30 de noviembre de 2000

2 Mediante el auto número 3412 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente Atiendo a las observaciones de la manera siguiente

2 1 Título del invento Para atender a la observación hecha por su Despacho con relación al título, presento aquí nuevo título como sigue

A.B.S. LLISA,

3412
DEL DI. 30 de Noviembre de 2000

NIT 860 041 367 3

**DERIVADOS DE AMINA COMO ANTAGONISTAS DE LA HORMONA
CONCENTRADORA DE LA MELANINA**

Adicionalmente presento nuevo formato de solicitud en donde aparece el nuevo título que presento

2 2 En la descripción Presento con este escrito un nuevo capítulo descriptivo, en el cual el símbolo de las uniones químicas entre átomos de carbono que aparecían en el texto y que anteriormente se designaban como (---) ahora se designarán como (--) Dichas uniones pueden ser simples o dobles

De otra parte presento el listado de secuencias, el cual debe encontrarse con el capítulo descriptivo, y en el cual se identifica cada secuencia como SEQ ID No

2 3 En las reivindicaciones Presento con este escrito un nuevo pliego reivindicatorio en el cual el símbolo de las uniones químicas entre átomos de carbono que aparecían el texto y que anteriormente se designaban como (---) ahora se designaran como (---)

Le solicito se sirva aceptar este nuevo capítulo reivindicatorio en sustitución del presentado originalmente

Finalmente, solicito a Usted muy comedidamente que si el examinador encuentra alguna discrepancia con respecto a alguna de las anteriores explicaciones, éstas sean informadas junto con el examen de fondo y no constituyan impedimento substancial para el buen desarrollo de esta solicitud de patente

2 4 Extracto Adjunto a este memorial presento nuevo extracto, nueva tarjeta temática y nueva tarjeta de archivo de propietarios (Formas P-103, P-104 y P-105), los cuales

están en conformidad con las modificaciones hechas al título

2 5 Arte Final Adjunto a este memorial presento los artes finales de acuerdo con lo requerido

2 6 Copia Certificada Me permito informarle que las copias certificadas de las solicitudes de patente japonesas No 266298/1999 del septiembre de 1999, No 357889/1999 del 16 de diciembre de 1999 y No 126272/2000 del 20 de abril de 2000 respectivamente, junto con sus respectivas traducciones de sus descripciones, reivindicaciones y sus carátulas, de las cuales se reclama prioridad fueron presentadas junto con mi memorial 00071411 00000001 del día 19 de diciembre de 2000

2 7 Racibos Presento junto con este escrito, el recibo de pago por valor de \$68 0000 por concepto de modificación en solicitud pendiente

3 Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación

Bogotá, 16 ENE 2001
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

1670
1668



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

TRAMITE 02 EVENTO 01 ACTUACION 411

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

BOGOTA COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (en)

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 Maruyamada 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

(54) Título de la Invención

**DERIVADOS DE AMINA COMO ANTAGONISTAS DE LA
HORMONA CONCENTRADORA DE LA MELAMINA**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(53) País

JP

Fecha
20 de Septiembre de 1999

No. Solicitud
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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

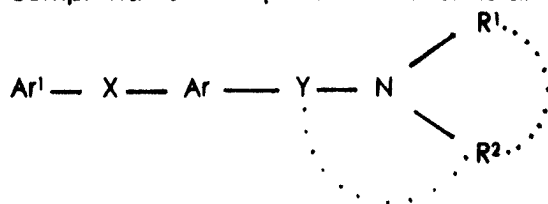
IC/Mmp-31

A61K 31/13 / 31/395

Convención de París

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

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	☐
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 propletarlos 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 INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

105605

DESCRIPCIÓN

Derivados de Amina como antagonista de la hormona concentradora de la melanina

CAMPO TECNICO

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

ARTE PREVIO

La conducta en la alimentacion constituye una accion 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 alimentacion, 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 esta 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 hipertension y la arteriosclerosis, tambien resulta ampliamente conocido que el mayor peso corporal redundo 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 poblacion que desea reducir el peso de su cuerpo, por otra parte, se ha dado cuenta de muchos casos de problemas en la alimentacion, tales como los excesos en las comidas, que se producen por motivos tales como la neurosis hereditaria o la neurosis causada por el estres

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

El farmaco anorexigeno que actua a nivel central, mazindol, hoy en dia se comercializa en plaza

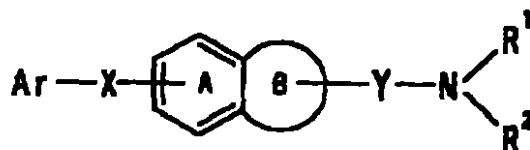
En los ultimos tiempos se han descubierto muchos de los factores para controlar el apetito, tales como la leptina, y el desarrollo de agentes de anti-obesidad o agentes anorexigenos que regularan las funciones de estos factores para el control del apetito esta avanzando

En particular, es sabido que la hormona concentradora de la melanina (en adelante, tambien abreviada como 'MCH', del ingles *Melanine-Control Hormone*) se origina en el hipotalamo y tiene una accion orexigenica. 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

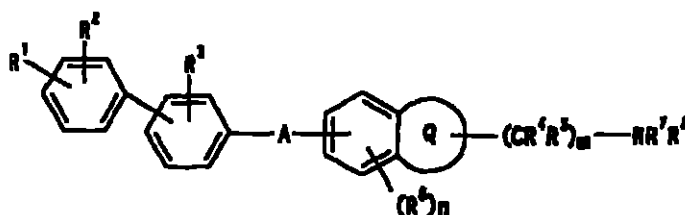
i) la WO 98/38156 describe un compuesto de la formula *



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 a C₆, 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

simbolo 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, ademas del grupo de la formula $-Y-NR^1R^2$ en la cual, simbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, con la condicion de que el anillo condensado formado por el anillo A y el anillo B sea un anillo de indol, el grupo de la formula $-X-Ar$, en la que cada simbolo tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad se sustituye en la posición 4-, 6-, o 7- del anillo de indol, o su sal, que tiene una accion de inhibicion de la produccion y secreción de la proteina β -amiloide

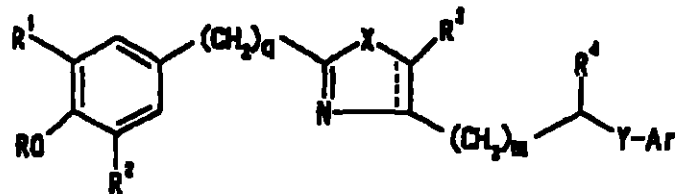
2) La WO 95/32967 describe un compuesto de la fórmula



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, halogeno, 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

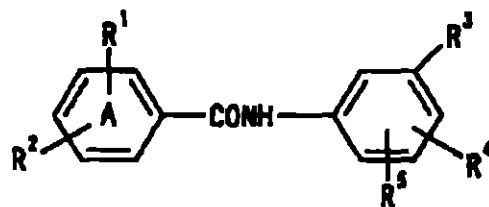
anorexia

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



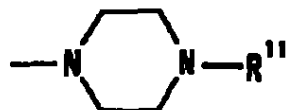
en la cual Ar es fenilo, etc , X es -O- o -S-, Y es CR^5R^5 - donde R^5 es H y R^5 es -H, etc , Z es $-CH_2-$ o $-N-$, R es H o -alquilo (C_1-C_6), R^1 y R^2 son, en forma independiente, -alquilo (C_1-C_6), etc , R^3 es H etc , R^4 es hidrógeno, eta , m es un numero entero comprendido entre 0 y 2 q es 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 ó 2 sustituyentes seleccionados entre halogeno, etc R^3 es

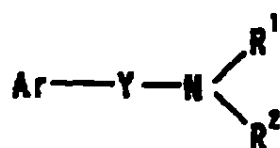


R^4 y R^5 son, en forma independiente, hidrogeno, halogeno, etc , R^{11} es hidrogeno o alquilo C_{1-6} , que tiene una actividad antagonista de 5HT1D y que puede esperarse que mejore la anorexia

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 prevencion o al tratamiento de la obesidad, que sea excelente en la absorbencia oral y seguro

REVELACION DE LA INVENCION

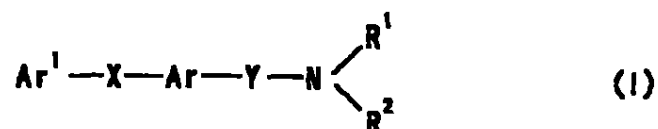
Como resultado de los estudios intensivos sobre los compuestos con una accion antagonica de la MCH, los presentes inventores hallaron un derivado que se obtiene mediante la introduccion de un grupo de la formula Ar^1-X - donde cada simbolo tiene el significado que se define en la presente con posterioridad,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



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 invención se relaciona con

(1) Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende 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 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 nitrógeno adyacente e Y pueden formar un anillo hetero 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, o 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^1 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 monocíclicos o condensados policíclicos 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^1 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^1 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, nitró, alquilendioxi C_{1-3} , alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidróxi-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6}

opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxilo, 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 ciclico saturado, con 5 a 7 miembros, el cual puede tener sustituyentes y puede estar condensado con un anillo de benceno, grupos heterociclicos no aromáticos, con 5 a 7 miembros, que pueden tener sustituyentes, formilo, carboxilo, 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, carboxilo-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, hidroxilo, aralquilo C_{7-19} -carbonilo y aralquilo C_{7-19}

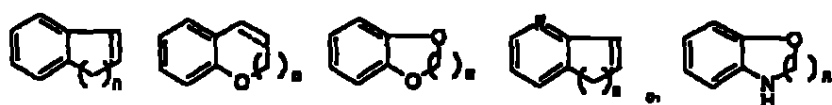
(9) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, en el cual el

"espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 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 atomo de hidrogeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ - carbonilo opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ -sulfonilo opcionalmente halogenado) , y un grupo de hidrocarburos no ciclico 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}- o -SO₂NR^{8c}-, donde R^{8c} es un atomo 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 ciclico 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

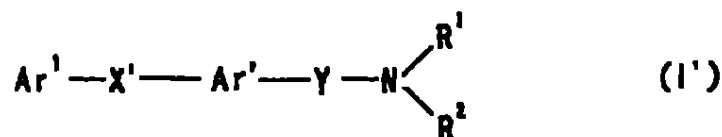
(14) Un antagonista de acuerdo con el punto (1) anterior, el cual es un agente para la prevención o el tratamiento de las enfermedades producidas por una hormona concentradora de la melanina

(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

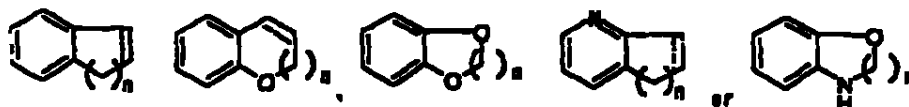
(17) Un producto farmacéutico, el cual comprende un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, en combinación con al menos una de las especies seleccionadas del grupo que consiste en un agente destinado al tratamiento de la diabetes, un agente para tratar la hipertensión y un agente para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



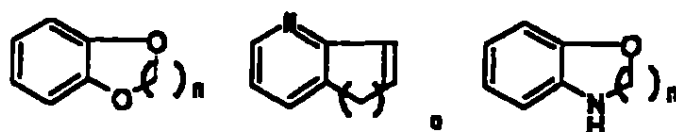
en la cual --- constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un numero entero comprendido entre 1 y 4, y cada grupo puede tener sustituyentes,

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

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

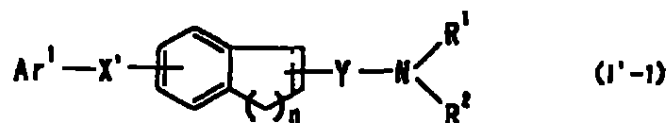
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el atomo de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

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



en la cual los simbolos 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 condicion de que Ar^1 no sea un bifenilo-ilo que puede estar sustituido, cuando X' es $-\text{CONH}-$ y Ar^1 sea uno cualesquiera de los siguientes benzopirano, dihidrobenzopirano, dihidrobenzo-oxazina, dihidrobenzo-oxazol o tetra-hidrobenzoxazepina, (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 formula



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

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

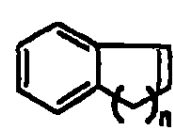
n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,

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^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes,

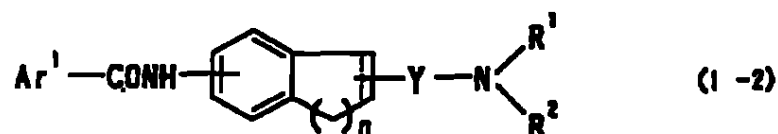
un grupo de la fórmula



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

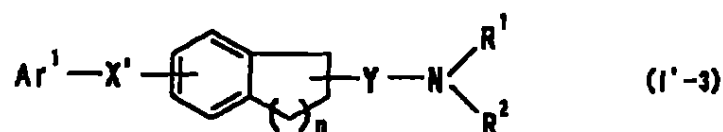
(20) Un compuesto de acuerdo con el punto (19) anterior, el cual tiene la fórmula



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,

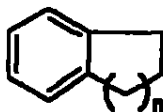
n es un número entero comprendido entre 1 y 4,

X' es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ 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, 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,

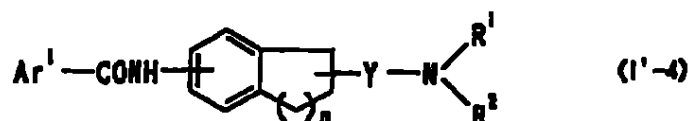
un grupo de la fórmula



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

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

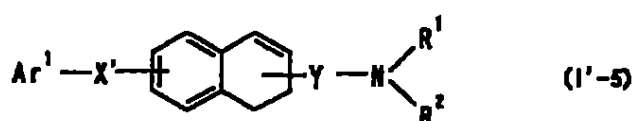
(23) Un compuesto de acuerdo con el punto (22) anterior, el cual tiene la fórmula



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 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 (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



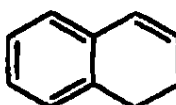
en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

X' es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ 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,

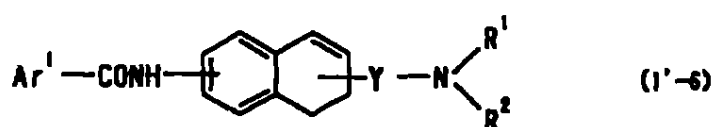
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de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

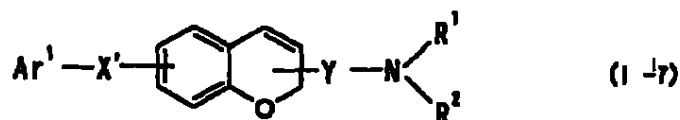
(26) Un compuesto de acuerdo con el punto (25) anterior, el cual tiene la fórmula



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 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 (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



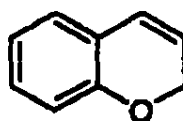
en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

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^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,

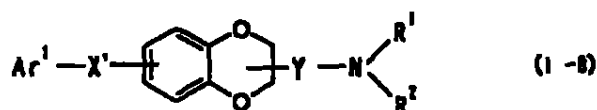
un grupo de la fórmula



que puede tener otros sustituyentes,

con la condición de que Ar^1 no sea un bifenililo 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,

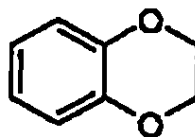
X' es $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH=CH-CONR^{8c}-$ o $-SO_2NR^{8c}-$,

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,

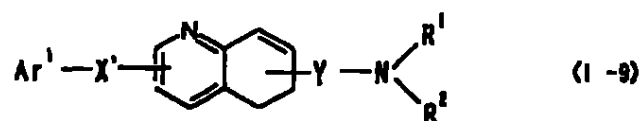
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de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



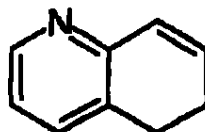
en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

X' es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ 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,

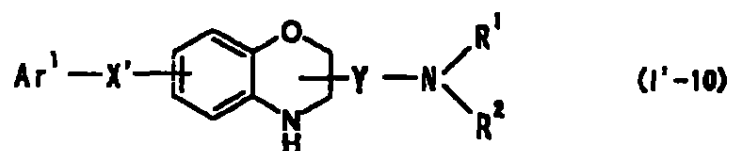
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de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

(31) Un compuesto de la fórmula



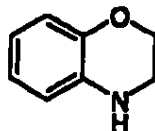
en la cual Ar^1 es un grupo ciclico que puede tener sustituyentes,

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

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

(32) Una composicion farmacéutica, 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)-piridincarboxamida,

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

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

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 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,

(36) Un metodo destinado a la prevencion 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 prevencion o al tratamiento de la obesidad

Los Ejemplos del "grupo ciclico" en el "grupo ciclico que puede tener sustituyentes" para Ar¹ incluyen los grupos aromaticos, los grupos de hidrocarburos ciclicos 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 o 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, triazol, isotriazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, furazano, etc.

Los ejemplos concretos de los "grupos aromáticos monocíclicos" incluyen fenilo, 2- o 3-tienilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2-, 4- o 5-tiazonilo, 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-isotriazolilo, 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 aromaticos policiclicos condensados (con preferencia biciclicos a tetraciclicos, con mayor preferencia, biciclicos o triciclicos) Los ejemplos de los "grupos aromáticos condensados" incluyen los hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados, los anillos hetero aromaticos policiclicos condensados

Los ejemplos de los "hidrocarburos aromáticos policiclicos condensados" incluyen los hidrocarburos aromáticos policiclicos (biciclicos o triciclicos) condensados C₉₋₁₄ (por ejemplo, naftaleno, indeno, fluoreno, antraceno, etc)

Los ejemplos de los "anillos heteroaromaticos policiclicos condensados" incluyen los anillos heteroaromaticos policiclicos condensados, de 9 a 14 miembros, con preferencia, con 9 o 10 miembros, que contienen uno o mas heteroatomos (por ejemplo, de 1 a 4 atomos) seleccionados entre atomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, además de los atomos de carbono Los ejemplos concretos de los "anillos heteroaromaticos policiclicos 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 aromaticos condensados' incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo 1-, 2-, 4- o 5-

isondolilo, 1-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3- o 5-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5- ó 6-benzofuranil 2-, 4- 5- ó 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 o 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 o 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-triazol, 1,3 4-triazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano y pirrol

Los ejemplos concretos de los "grupos aromáticos de ensambles de

anillos" incluyen 2-, 3- ó 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-il 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 atomo de hidrógeno opcional de un ensamble de anillos aromaticos donde 2 o 3 grupos de hidrocarburos aromaticos policiclicos condensados o monociclicos C_{6-14} estan enlazados directamente mediante enlaces simples (con preferencia, 2-, 3- o 4-bifenililo, 4,4-terfenilo, etc)" y "un grupo formado mediante la eliminacion de un atomo 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)"

Los ejemplos de "grupos de hidrocarburos ciclicos no aromaticos" incluyen cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8}

Aqui, los ejemplos concretos de cicloalquilo C_{3-8} , incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo

Los ejemplos concretos de cicloalquenilo C_{3-8} incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo

Entre los "grupos de hidrocarburos ciclicos no aromaticos" anteriormente citados, se prefiere el cicloalquilo C_{3-8} , y el ciclohexilo resulta particularmente prefendo

Los ejemplos de los "grupos heterociclicos no aromaticos" incluyen los grupos heterociclicos no aromaticos monociclicos, los grupos heterociclicos no aromaticos policiclicos condensados

Los ejemplos de los "grupos heterociclicos no aromaticos monociclicos" incluyen los grupos univalentes formados mediante la eliminacion de un atomo de hidrogeno opcional del anillo hetero no aromatico monociclico. Los ejemplos de los "grupos heterociclicos no aromaticos monociclicos" incluyen grupos heterociclicos no aromaticos monociclicos de 5 a 8 miembros que contienen uno o mas (por ejemplo, entre 1 y 3) heteroatomos seleccionados entre atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, ademas de los atomos de carbono. Concretamente, pueden

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

El 'grupo heterociclico no aromatico policiclico condensado' se refiere a un grupo univalente formado mediante la eliminacion de un atomo de hidrogeno opcional de un anillo hetero no aromatico policiclico condensado (con preferencia, biciclico a tetraciclico, con mayor preferencia, biciclico o triciclico) Los ejemplos del 'anillo hétero no aromatico policiclico condensado' incluyen anillos hetero no aromaticos policiclicos condensados de 9 a 14 miembros, con preferencia, de 9 o 10 miembros, los cuales contienen uno o mas (por ejemplo, entre 1 y 4) heteroatomos seleccionados entre atomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, ademas de los atomos de carbono

Concretamente se pueden mencionar dihidrobenzofurano, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, indolina, isoindolina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenoitadina, hexahidrofenoitadina, tetrahidroftaladina, tetrahidronaftilidina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro- β -carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenoitadina, 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, dihidropirindilo, tetrahidropirindilo, etc)"

Los ejemplos de los "sustituyentes" en el ' grupo ciclico que puede tener sustituyentes" para Ar^I incluyen oxo, atomos de halogeno, por ejemplo, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente hidrogenado, hidroxil- alquilo C_{1-6} , carboxil-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, metilfeniletenuilo, 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, hidroxil, 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, isopropilaminometilo, butilaminometilo, etc), di-alquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, diisopropilaminometilo, dibutilaminometilo, 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 ciclico ' para Ar^1 puede tener 1 a 5, con preferencia, 1 a 3, de los sustituyentes mencionados con anterioridad, en una posicion sustituible en el grupo ciclico Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Tambien, cuando el "grupo ciclico" para Ar^1 es un grupo ciclico no aromatico de hidrocarburos o un grupo heterociclico no aromatico, el "grupo ciclico" puede tener como sus sustituyentes, anillo 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 ciclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" que se mencionaran en la presente a continuacion, pueden citarse como anillo 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, fluor, 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, fluor, cloro, bromo, yodo, etc), alquilen C_{1-3} -dioxi (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, etc), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} , opcionalmente halogenado, cicloalquilo C_{1-6} 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, butoxiaarboniloxi, etc) mono-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc), di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, 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_{1-6} 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 halógeno (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 halogeno (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} 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, alquil C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-6} –carbonilo opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, anilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes, aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes, anilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, un grupo heterociclico aromatico 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 C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del "arilo C_{1-14} " en el "arilo C_{1-14} 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 C_{1-14} que puede tener sustituyentes" es posible emplear aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes".

La cantidad de sustituyentes varía, 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 u otro diferente.

Los ejemplos del "arilo C_{6-14} -carbonilo" en el "arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen benzilo, 1-naftilo, 2-naftilo.

Como los "sustituyentes" en el "arilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes" se pueden usar aquéllos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes". La cantidad de sustituyentes fluctúa, 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.

Los ejemplos de "grupos heterocíclicos aromáticos 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 o 2 clases, con preferencia de 1 a 4 heteroatomos seleccionados entre los atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno, ademas 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-puridinilo, 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 halogeno (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, arilo 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, metilfeniletenuilo, 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, hidroxi, arilo 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 formulas $-\text{CO}-\text{R}^3$, $-\text{CO}-\text{OR}^3$, $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CS}-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{3a}$, $-\text{SO}-\text{R}^{3a}$, $-\text{PO}(\text{OR}^3)-\text{OR}^4$ o $-\text{PO}_2-\text{R}^{3a}$ donde R^3 es (i) un atomo de hidrógeno, (ii) un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, o (iii) un grupo heterociclico que puede tener sustituyentes, R^{3a} es (i) un grupo de hidrocarburos que puede tener sustituyentes, o (ii) un grupo heterociclico que puede tener sustituyentes, R^4 es un atomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^3 y R^4 , junto con el atomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero 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 ciclicos o de cadena recta (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, etc) Entre estos, los grupos de hidrocarburos ciclicos o de cadena recta C_{1-9} 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) alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo, etc),

c) alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, etnulo , 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, anilo 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), anilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes, anillo hetero 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), anilo C_{6-14} -carboniloxi que puede tener sustituyentes, 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), anilo 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 "anilo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes", es posible emplear aquellos ejemplificados como un 'sustituyente' en el antes refendo "grupo ciclico que puede tener sustituyentes"

Como "alquilo C_{1-6} -carbonilo opcionalmente halogenado" y alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden usarse aquellos ejemplificados como "sustituyente" en el antes mencionado "aralquil C_{7-19} que puede tener sustituyentes"

Como los antes citados "grupos heterociclicos aromaticos de 5 a 10 miembros que pueden tener sustituyentes" y "anilo C_{6-14} -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 C_{6-14} -carbonilo" en el "ariloxi C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo

Los ejemplos de "aralquilo C_{7-19} -carbonilo" en el "aralquilo C_{7-19} -carbonilo que puede tener sustituyentes" incluyen benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, difenilmetiloxycarbonilo, trifenilmetiloxycarbonilo, 1-naftilmetiloxycarbonilo, 2-naftilmetiloxycarbonilo, 2,2-difeniletiloxycarbonilo, 3-fenilpropiloxycarbonilo, 4-fenilbutiloxycarbonilo, 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-carbamoylo" en el antes referido "anillo hetero de 5 a 6 miembros-carbamoylo que puede tener sustituyentes" incluyen morfolinocarbamoylo, pepiridinocarbamoylo, 2-piridilcarbamoylo, 3-piridilcarbamoylo, 4-piridilcarbamoylo, 2-tienilcarbamoylo, 3-tienilcarbamoylo

Los ejemplos "anilsulfonilo C_{6-14} " en el antes referido "anilsulfonilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo

Los ejemplos de "anilo C_{6-14} -carboniloxi" en el antes citado "anilo C_{6-14} -carboniloxi que puede tener sustituyentes" incluyen benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi

Los ejemplos de "anilo C_{6-14} -carbamoiloxi" en el antes mencionado "anilo C_{6-14} -carbamoiloxi que puede tener sustituyentes" incluyen fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi

Como los "sustituyentes" en el antes mencionado "anilo 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 hétero de 5 a 6 miembros-carbamoylo que puede tener sustituyentes", "anilsulfonilo C_{6-14} que puede tener

sustituyentes", "anillo C_{6-14} -carboniloxi que puede tener sustituyentes" y "anillo C_{6-14} -carbamoiloxi que puede tener sustituyentes", pueden mencionarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado 'aralquilo C_{7-19} 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 heterociclicos" en los "grupos heterociclicos que puede tener sustituyentes" para R^j o R^{3a} incluyen un anillo hetero de 5 a 14 miembros (monociclico, biciclico o triciclico) que contenga 1 o 2 clases de, 1 a 4 heteroatomos 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 heteroatomos (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, triazol, 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-quinidina, 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 hetero no aromaticos 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 quinuclidina, 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-

pirimidino, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 3- o 4-piridazinil , 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-quinoxalino, 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- o 2-piperazinilo, morfolino

Como los "sustituyentes" en los "grupos heterocíclicos que pueden tener sustituyentes", se pueden usar aquéllos ejemplificados como 'sustituyentes' en los antes mencionados "grupos heterociclicos 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 nitrogeno 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 seleccionados entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los "anillos hetero con contenido de nitrógeno", con preferencia son piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirrolidina, etc.

Como los "sustituyentes" en los "anillos hetero 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 hetero 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), anillo C_{6-14} -carbamoilo que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 4-metoxifenilcarbamoilo, 3,4-dimetoxifenilcarbamoilo, etc), anillo heteroaromatico-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

Aqui, 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 "anillo 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 heteroaromatico-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 "anillo C₆₋₁₄-carbamoilo que puede tener sustituyentes", pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "grupo ciclico que puede tener sustituyentes"

Los ejemplos del antes referido "acilamino" incluyen amino que esta sustituido por 1 o 2 del antes referido "acilo" Con preferencia, es posible mencionar acilamino de las fórmulas , $-NR^5-COR^6$, $-NR^5-COOR^{6a}$, $-NR^5-SO_2R^{6a}$, $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$, $-PO(-OR^5)-OR^6$, o $-PO_2-R^6$ donde R^5 es un atomo de hidrogeno o alquilo C₁₋₆, R^6 tiene el mismo significado que se confiniera al R^3 antes mencionado, R^{6a} tiene el mismo significado que se confiniera al R^{3a} antes mencionado, y R^{6b} tiene el mismo significado que se confiniera al R^4

Como "alquilo C₁₋₆" para R^5 , se pueden mencionar los mismos que para "alquilo C₁₋₆" anterior con referencia a R^4

El "acilamino" es, con preferencia formilamino, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado carboxamida (por ejemplo, metilcarboxamida, trifluometilcarboxamida, isopropilcarboxamida, etc), anillo C₆₋₁₄-carboxamida, que puede tener sustituyentes (por ejemplo, fenilcarboxamida, 2-metoxifenilcarboxamida, 4-metoxifenilcarboxamida, etc), N-(anillo 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 heteroaromatico-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), arlamino 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)

Aqui, 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 heteroaromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes", "arlamino C_{6-14} -carbonilamino que puede tener sustituyentes" y "arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes", pueden mencionarse aquellos 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 mas, 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 formulas $-O-COR^7$, $-O-COOR^7$, $-O-CONHR^7$, $-PO(OH)-OR^7$ o $-PO_2-R^7$ donde R^7 tiene el mismo significado que se confinera al R^3 anterior

El "aciloxi" es, con preferencia, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi, etc), aril C_{6-14} -carboniloxi que puede tener sustituyentes (por ejemplo, benzoiloxi, 4-metoxibenzoiloxi, etc), alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboniloxi (por ejemplo, metoxycarboniloxi, trifluometoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi, etc), monoalquilo 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), nicotiniloxi, 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^I , 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

aromáticos de 5 a 7 miembros que pueden tener "sustituyentes", aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes citado "anillo ciclico 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^I , pueden emplearse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en los antes mencionados 'grupos heterociclicos 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^I , como "anillo heteroaromatico", pueden usarse aquellos ejemplificados como el R^3 anterior. Los ejemplos de "alcoxi C_{1-6} " incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi

Los "sustituyentes" en el "grupo ciclico que puede tener sustituyentes" para Ar^I 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 bencil y 4-metoxibenciloxi, 3-metoxibenciloxi, 4-fluobenciloxi, 4-metilnobencil y, 4-etilbenciloxi, etc), arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia feniloxi, 4-metoxifeniloxi, 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-isomdol-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 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 (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-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), 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 metoxycarbonilmetilo, etc), aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilo, 2,4-diclorobencilo, etc), anillo heteroaromático-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 aromatico o un grupo heterociclico 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 atomos 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), hidroxi-alquilo C_{1-6} (con preferencia hidroximetilo, etc), cicloalquilo C_{1-6} 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) hidroxi, 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 ciclico, 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, anilo C_{6-14} - carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia benzoilo, eta), anilo 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), alcoxi C_{1-6} - carbonilo (con preferencia metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, etc), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado-carboxamida (con preferencia, metilcarboxamida, trifluometilcarboxamida, isopropilcarboxamida, etc), anilo 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 heteroromatico-carboxamida que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzotiofen-2-il-carboxamida etc), N-(anilo 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), anilo C_{6-14} - carboniloxi que puede tener sustituyentes (con preferencia 4-metoxibenzoiloxi, etc), oxo, carboxi-alquilo C_{1-6} (con preferencia carboxietilo, etc), alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo C_{1-6} (con preferencia metoxycarbonilmetilo, etc), aralquilo C_{7-19} que puede tener sustituyentes (con preferencia bencilo, 2,4-diclorobenzilo, etc), anillo heteroaromatico-alcoxi C_{1-6} (con preferencia 2-quinolimetoxi, etc), y ciano

Otros ejemplos preferidos de Ar^I 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, anilo 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^I 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 halógeno (con preferencia flúor, 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), arilo C_{6-14} que puede tener sustituyentes (con preferencia fenilo, etc), anilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes (con preferencia, benzilo, etc), anilo C_{6-14} -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), anilo 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-metoxibenzoiloxi, etc)

Otros ejemplos preferidos de Ar^1 incluyen piperidino, piperazinilo o pirrolidinilo, cada uno de los cuales puede tener 1 o 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 aquellos 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, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, etc)

cada uno de los cuales puede tener de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, 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), hidróxilo, alquilo C_{1-6} , carbonilo (por ejemplo, acetoxi, 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_{3-8} o del cicloalqueno C_{3-8} . 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_{3-8} .

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 ciclicos C₁₋₆ bivalentes, opcionalmente halogenados

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

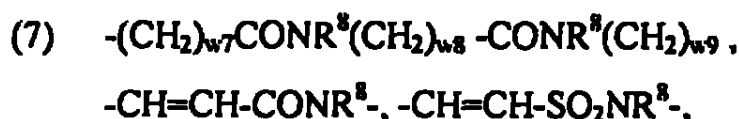
(1) alquileno C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂- , - (CH₂)₂- , - (CH₂)₃- , - (CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CH(CF₃)-, -(CH(CH₃))₂-, -(CF₂)₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂-, etc),

(2) alquenileno 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) alquilileno C₂₋₆ (por ejemplo, -C°C-, -CH₂-C°C-, -CH₂-C°C-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)_{w1}CONR⁸ (CH₂)_{w4}- , - (CH₂)_{w3}NR⁸ CO(CH₂)_{w4}- ,
-(CH₂)_{w3}SO₂NR⁸ (CH₂)_{w4}- , - (CH₂)_{w3}NR⁸ SO₂(CH₂)_{w4}- ,
-(CH₂)_{w3}COO (CH₂)_{w4}- ,



donde R^{8} tiene el mismo significado que se definiera con anterioridad, R^{8b} tiene el mismo significado que R^{8} , w_1 y w_2 es un numero entero comprendido entre 0 y 5, y $w_1 - w_2$ es 0 a 5, w_3 y w_4 es un numero entero comprendido entre 0 y 4, y $w_3 - w_4$ es 0 a 4, w_5 y w_6 es un numero entero comprendido entre 0 y 3, y $w_5 + w_6$ es 0 a 3, w_7 , w_8 y w_9 es un numero 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 atomos" para X , es con preferencia $-(\text{CH}_2)_{w_1}\text{O}(\text{CH}_2)_{w_2}-$ (simbolos que tienen el mismo significado anterior), $-\text{CONR}^{\text{8c}}-$, $-\text{NR}^{\text{8c}}\text{CO}-$, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{CONR}^{\text{8c}}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{8c}}-$ (R^{8} es un atomo de hidrogeno o alquilo C_{1-6}), con mayor preferencia $-\text{CONR}^{\text{8c}}-$, $-\text{NR}^{\text{8c}}\text{CO}-$, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{CONR}^{\text{8c}}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{8c}}-$ (R^{8} tiene el mismo significado brindado anteriormente), especialmente preferido $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$, etc

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

(por ejemplo, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, etc) $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{CONH}(\text{CH}_2)_{j3}-$, $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ (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 aquellos 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 fórmula, 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 "aralquilo 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

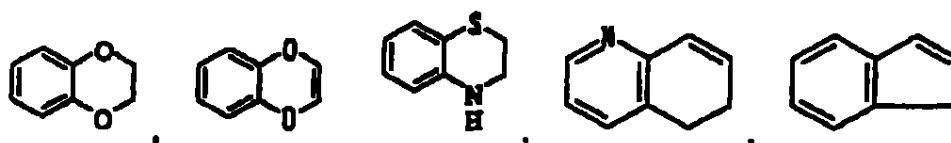
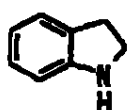
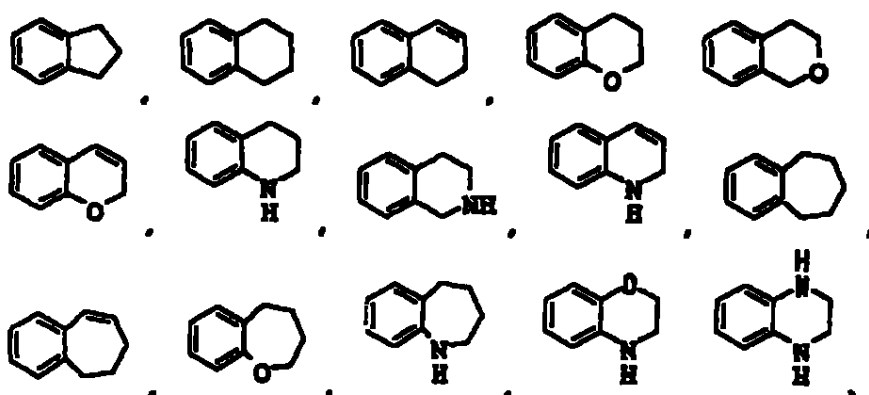
sustituyentes" incluyen anillos de hidrocarburos no aromáticos monocíclicos C_{4-8} , anillos hetero no aromáticos monocíclicos de 4 a 8 miembros

Los Ejemplos de los "anillos de hidrocarburos no aromáticos monocíclicos 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

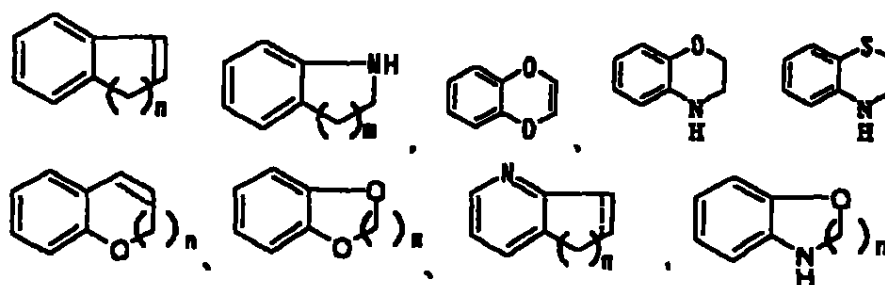
Los ejemplos de los "anillos hetero no aromáticos monocíclicos de 4 a 8 miembros" incluyen azetidina, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, 2- o 3-pirazolina, imidazolina, piperidina, piperazina, azepina, azocano, oxano, oxina, oxepano, oxazolidina, 2-oxazolina, tiazolidina, 2-tioazolina, morfolina,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

Los "anillos no aromáticos 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 aromáticos monocíclicos que pueden estar condensados con anillos no aromáticos de 4 a 8 miembros y que pueden tener otros sustituyentes" incluyen

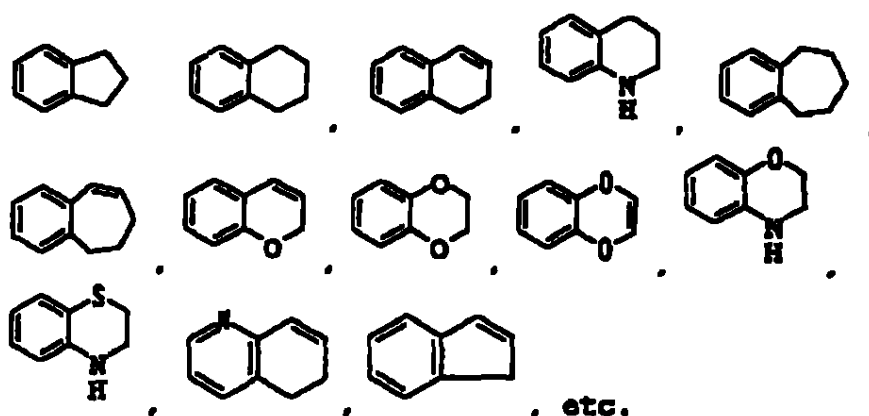


Ar es con preferencia benceno, piridina, o anillos de las formulas



en la cual --- es un enlace simple o enlace doble, m y n, cada uno de ellos es un numero 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.), alquilendioxo C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo 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,

dibutylamino, 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 aromaticos 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 mas, cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente

Aqui como 'cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" y "alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado", pueden emplearse aquellos ejemplificados como 'sustituyentes" en el antes mencionado "grupo ciclico 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_{7-19} 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 aromaticos" 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 numero de sustituyentes es 2 o mas, cada uno de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente.

Los ejemplos de "anillos hetero con contenido de nitrogeno" en los "anillos hetero con contenido de nitrógeno que pueden tener sustituyentes" formados por R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente, incluyen anillos hetero con contenido de nitrogeno, de 3 a 8 miembros, los cuales contienen por lo menos un atomo de nitrogeno ademas de los atomos de carbono y que contienen, ademas 1 a 3 heteroatomos seleccionados entre los atomos de nitrogeno, azufre y oxigeno. 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

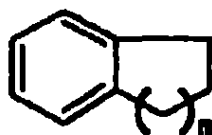
Como "sustituyentes" en los 'anillos hétero con contenido de nitrógeno que puede tener sustituyentes", por ejemplo, pueden utilizarse aquellos ejemplificados como "sustituyentes" en el antes mencionado "amino ciclico saturado, de 5 a 7 miembros que puede tener sustituyentes" La cantidad de sustituyentes 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

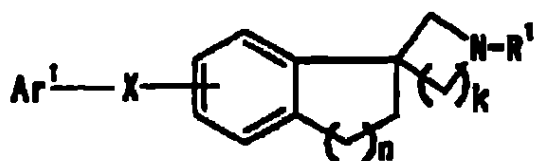
Tambien resulta preferible que R^1 y R^2 , junto con el atomo de nitrógeno adyacente, formen piperidino, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo etc

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



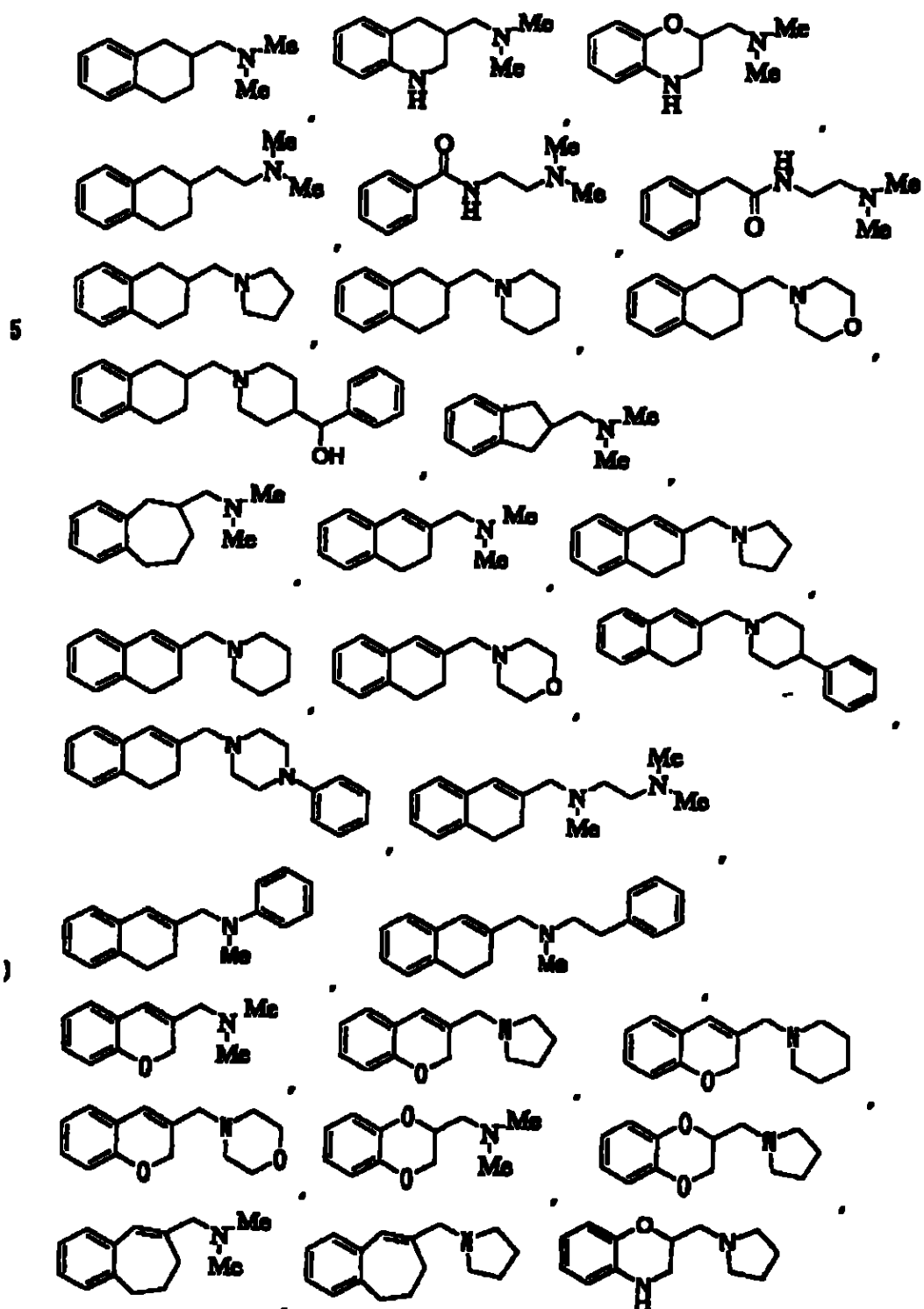
en la cual n es un número entero comprendido entre 1 y 4, e Y es metileno, R^2 puede formar un anillo espiro junto con Ar . Los ejemplos del anillo espiro incluyen

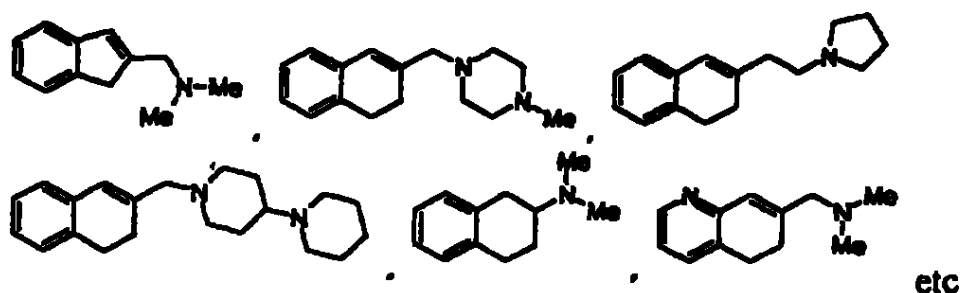


donde k (Ar y N del anillo están unidos mediante $-(CH_2)_k-$) es un número entero comprendido entre de 1 a 4, y los otros símbolos tienen el mismo significado que se definiera con anterioridad

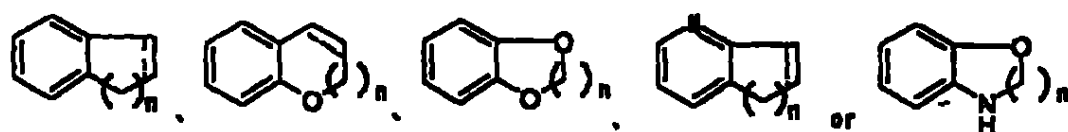
R^2 puede formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente e Y , un anillo hétero con contenido de nitrógeno que puede tener sustituyentes. Los ejemplos del "anillo hetero con contenido de nitrógeno que puede tener sustituyentes" incluyen aquéllos ejemplificados como los "anillo hétero con contenido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

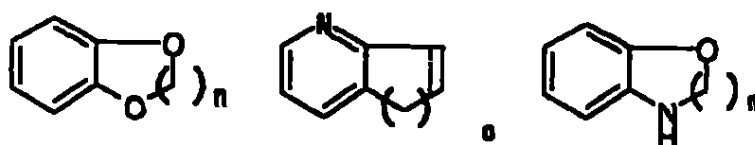


en la cual --- es un enlace simple o enlace doble, n es un numero entero de 1 a 4, y cada grupo puede tener sustituyentes,

X es $\text{---CONR}^{\text{sc}}$, $\text{---NR}^{\text{sc}}\text{CO---}$, $\text{---CH=CH---CONR}^{\text{sc}}$ 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 condicion de que Ar^I no sea bifenililo que pueda estar sustituido, cuando X es -CONH- y Ar sea uno cualesquiera de entre los siguientes benzopirano, dihidrobenzopirano, dihirobenz xazina, dihidrobenzoxazol o tetrahidrobenzoxazepina, (excluyendo N-[2-(N,N-dimetilamino)metil-6-tetralinil]-4-bifenililcarboxamida), o sea un compuesto de la formula (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 organicas, sales con acidos inorganicos, sales con acidos organicos y las sales con aminoacidos basicos o acidos

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,

diétilanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina

Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico

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 con 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 alcalinotérreo (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 invencion) pueden ser anhídridos o hidratos. Un hidrato puede tener entre 0,5 y 3 moleculas de agua

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

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

Los isómeros opticos pueden producirse utilizando metodos que se conocen per se. Concretamente, el isómero optico puede obtenerse mediante el uso de un intermediario sintetico opticamente activo, sometiendo la mezcla racemica del producto final a resolucion optica de acuerdo con el metodo comun

Los ejemplos de los metodos de resolucion optica incluyen los metodos conocidos per se, tales como el metodo de la recristalizacion

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

1) Metodo de la recrystalización fraccional

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

2) Método de la columna quiral

Este método comprende someter a un racemato o a su sal a una columna para separar un isomero optico (columna quiral) para la separacion Por ejemplo, en el caso de la cromatografia 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, acido trifluoacetico, dietilamina, etc) como una solución sola o como una mezcla de soluciones, y se separan los isomeros opticos Tambien en el caso de la cromatografia con gas, por ejemplo, la separacion se realiza usando una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX

(producida por G L Science Co)

3) Método de los diastereómeros

En este metodo, una mezcla racemica se somete a una reaccion quimica con un reactivo ópticamente activo para obtener una mezcla de diastereomeros, la cual se separa en una sola sustancia a traves de los medios comunes de separacion (por ejemplo, los metodos de recristalizacion fraccional, cromatografia, etc) Esta unica sustancia se somete a la eliminacion de la parte del reactivo ópticamente activo usando un procesamiento quimico como la reacción de hidrolisis Por ejemplo, cuando un compuesto de la invencion posee hidroxilo o amino primario o secundario en su molecula, este compuesto se somete a una reaccion de condensación con un acido organico opticamente activo (por ejemplo, MTPA [acido α -metoxi- α -(trifluometil)fenilacetico], ácido (-)-mentoxiacetico, etc), para obtener el diastereomero en una forma de éster o una forma de amida, respectivamente Por otro lado, cuando un compuesto de la invencion posee un grupo de acido carboxilico, este compuesto se somete a una reaccion de condensacion con un reactivo de amina o alcohol opticamente activo, para obtener el diastereomero en una forma de amida o en una forma de ester, respectivamente El diastereomero separado se puede convertir en un isomero optico del compuesto original, mediante la aplicacion de hidrolisis acida o de hidrolisis basica

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, aranilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, 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, pivaloiloximetilesterificado, etoxycarboniloxietilesterificado, ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado, ciclohexiloxycarbonilesterificado, 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, según se describe en las páginas 163 a 198 de *Molecular Design*, Volumen 7, 'Development of Drugs', publicado en 1990 por Hirokawa Shoten

Un compuesto de la invención puede producirse de acuerdo con métodos 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 Método de producción 1] al [Método de producción 6] los cuales se describen en detalle a continuación, o de acuerdo con métodos análogos 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')

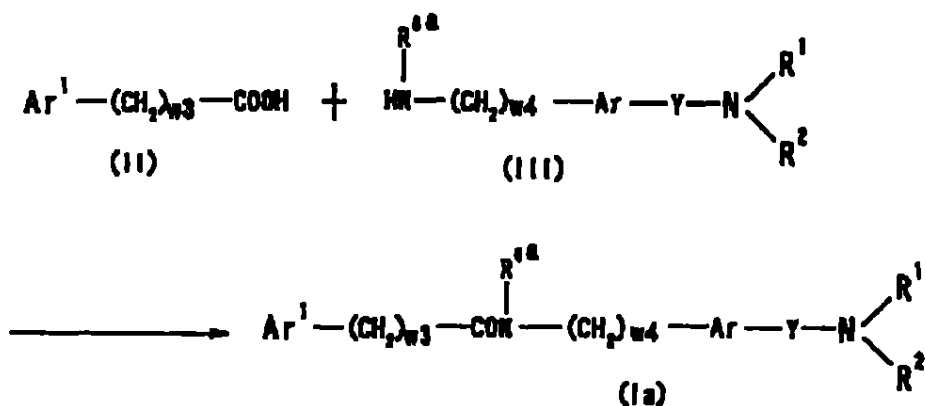
En los siguientes [Método de producción 1] a [Método de Producción 6], cuando una reacción de alquilación, una reacción de hidrólisis, una reacción de aminación, o una reacción de esterificación, una reacción de amidación, una reacción de esterificación, una reacción de esterificación, una reacción de oxidación, una reacción de reducción, etc. se llevan a cabo, estas reacciones se efectúan de acuerdo con métodos conocidos per se. Los ejemplos de dichos métodos incluyen los métodos

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- $(CH_2)_{w3}$, $CONR^{8a}$ $(CH_2)_{w4}$ - para X en la formula (I), se produce, por ejemplo, mediante la siguiente reacción de amidación

(Reacción de amidación)



en la cual R^{8a} 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 "reaccion de amidacion" incluye el siguiente "metodo que emplea un agente de deshidratacion y condensacion" y un "metodo que emplea un derivado reactivo del acido carboxilico"

I) Método que emplea un agente de deshidratación y condensación

El compuesto (II), de 1 a 5 equivalentes del compuesto (II), y de 1 a 2 equivalentes de un agente de deshidratacion y condensacion 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 catalitica a 5 equivalentes de una base

Los ejemplos del "agente de deshidratacion y condensacion" 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 eter (con preferencia THF). Dos o mas clases de los mismos pueden mezclarse para obtener una relacion 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, dicitclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc), alcóxidos inferiores de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, metoxido de sodio, etoxido de sodio, tert-butoxido 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 alcalinotérreos (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 reaccion normalmente es la temperatura ambiente (0° C a 30° C, en adelante, la misma) El tiempo de reaccion 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, anillo 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), nitró, 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 ciclico 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 acido

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

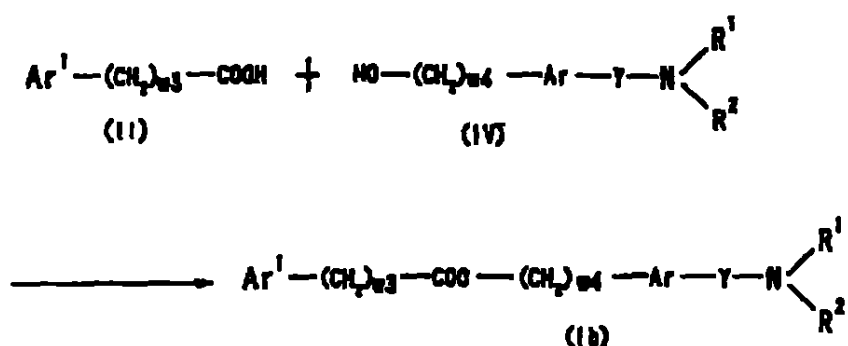
El compuesto (III) puede producirse a través de métodos conocidos per se. Por ejemplo, es posible preparar 6-amino-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina o su sal de acuerdo con los métodos que se describen en la WO 9838156. También, la 6-amino-2,3-dihidro-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol, 6-amino-3,4-dihidro-4-(2-dimetilaminoetil)-2H-1,4-benzoxazina, etc., puede elaborarse de acuerdo con los métodos descriptos 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 $Ar^1-(CH_2)_{w3}-SO_2OH$ (los símbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente), o el ácido sulfinico de la fórmula $Ar^1-(CH_2)_{w3}-SOOH$ (los símbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente).

[Método de producción 2]

El compuesto (Ib) que tiene $-(CH_2)_{w3}-COO(CH_2)_{w4}-$ 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 reaccion 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 aromaticos, 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

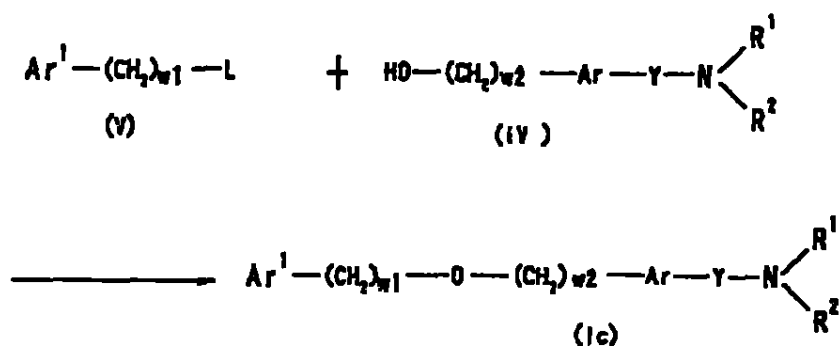
Como la 'base', puede emplearse la misma que se uso anteriormente La base es, con preferencia, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de hidrogeno sodico, carbonato de hidrogeno potasico, trietilamina, piridina, etc

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

[Metodo de produccion 3]

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

(Reaccion de eterificacion)



en la cual L es un grupo de salida, y los otros simbolos 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 hidrogeno de sodio, trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, etc La cantidad de la base usada es normalmente, alrededor de 1 a 5 equivalentes con relacion al compuesto (V)

Los ejemplos del 'solvente inerte' incluyen solventes de alcohol, solventes de eter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromaticos, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfoxido, agua Dos o mas clases de los mismos pueden mezclarse en una relacion apropiada para su uso Se prefieren en especial, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, etanol, piridina, etc

La temperatura de reaccion es de alrededor de -20°C a 100°C , con preferencia la temperatura ambiente hasta 80°C El tiempo de reaccion varia, por ejemplo de 5 horas a 1 dia

En el antes mencionado metodo de produccion, cuando el grupo de salida es hidroxil, por lo general puede emplearse la reaccion de Mitsunobu En la reaccion 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 etilico

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 Dos o mas clases de los mismos se pueden mezclar en una relacion apropiada para su

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

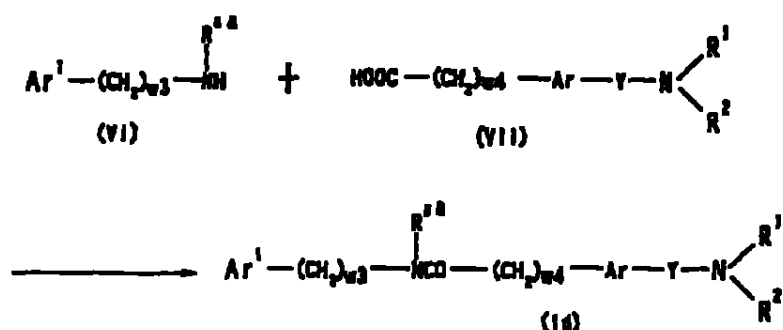
La temperatura de reaccion normalmente varia entre -20°C y 50°C , con preferencia es la temperatura ambiente El tiempo de reaccion es por lo general de 5 minutos a 40 horas, con preferencia de 1 a 18 horas

El compuesto (IV') puede producirse mediante metodos 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 metodos que se describen en la WO9838156

[Metodo de produccion 4]

El compuesto (Id) que tiene $-(\text{CH}_2)_w\text{NR}^{\text{sa}}\text{CO}(\text{CN}_2)_{w-1}-$ para X en la formula (I), puede producirse, por ejemplo, mediante la siguiente reaccion de amidacion

(Reaccion de amidacion)



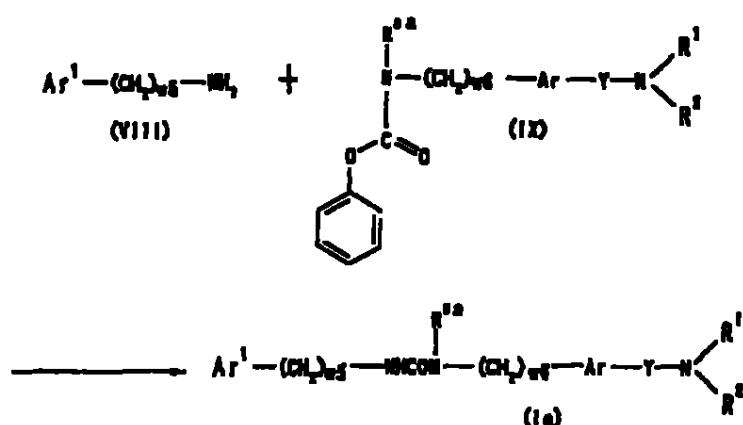
en la cual los simbolos tienen el mismo significado que se definiera anteriormente

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

[Metodo de produccion 5]

El compuesto (Ie) que tiene $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NHCONR}^{\text{su}}(\text{CN}_2)_{w6}-$ 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, hidroxido de potasio, carbonato de hidrogeno sodico, carbonato de hidrogeno 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

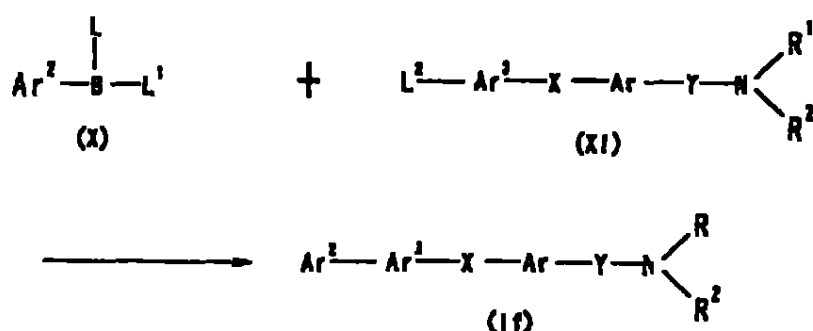
prefieren en especial, acetonitrilo, DMF, acetona, etanol, piridina, etc

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 dia

[Metodo de producción 6]

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

(Reaccion de acoplamiento de arilo)



en la cual Ar^2 y Ar^3 son grupos aromaticos monociclicos o grupos aromaticos condensados, cada uno de los cuales puede tener sustituyentes, L^1 es hidroxilo o alquilo C_{1-6} , L^2 es halogeno (con preferencia cloro, bromo) o trifluometansulfonilo, los otros simbolos tienen el mismo significado

que se definiera anteriormente

Como sustituyentes", grupos aromaticos monociclicos" y "grupos aromaticos condensados" en los ' grupos aromaticos monociclicos o grupos aromaticos condensados cada uno de los cuales puede tener sustituyentes" para Ar^2 y Ar^1 , 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 bifenililo que pueda tener sustituyentes

La reaccion de acoplamiento de arilo puede realizarse de acuerdo con métodos conocidos per se, tales como el metodo que se describe en *Acta Chemica Scandinavia*, paginas 221-230, 1993, o los metodos analogos 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 transicion

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

La cantidad de la "base" usada varia, por ejemplo, entre alrededor de 1 a 10 equivalentes en relacion 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, tetrahydrofurano (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 aromaticos" 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 combinacion de reacciones quimicas conocidas per se. Los ejemplos de las reacciones quimicas incluyen la reaccion de oxidacion, 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 C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc), alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, etc), benzoilo, aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc), aralquilo C₇₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, etc), tritilo, ftaloilo, N,N-dimetilaminometileno, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildietilsililo, etc), alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo, 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 C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc) o nitro, etc

Los ejemplos del grupo protector para el carboxi incluyen alquilo C₁₋₆ (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, dimetilfenilalilo, tert-butilaunmetilalilo, tert-butildimentil-sililo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, 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), 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-tetrahidropirano, 2-tetrahidrofuranilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildietilalilo, etc), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo, 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 metodos que emplean acido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditioicarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (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 liquidas, transdisolucion, cristalización, recristalización, cromatografía, etc

Tambien es posible aislar y purificar los compuestos de un compuesto de la invención, o sus sales mediante el uso de los mismos métodos 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 accion antagonica del receptor de la MCH, y por lo tanto resulta de utilidad como un agente destinado a la prevencion 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 invención, 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 prevención o al tratamiento de las enfermedades causadas por la MCH

Aquí, los ejemplos de las enfermedades causadas por la MCH incluyen la obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad hiperinsulinar, obesidad hiperplásmica, adiposidad hipofiseal, obesidad hipoplásmica, obesidad por hipotiroidismo, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria, obesidad hipogonádica, 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 invención es también útil como un agente destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como la diabetes, complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, etc), arteriosclerosis y gonitis

Asimismo, un compuesto de la invención resulta de utilidad como un agente anorexígeno

Un antagonista de la MCH y una composición farmacéutica de la

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

Un antagonista de la MCH y una composición farmacéutica de la invención pueden producirse sometiendo el compuesto (I) o el compuesto (I') respectivamente, tal como está, o junto con un portador farmacológicamente aceptable, a un proceso de fabricación farmacéutico de acuerdo con un método conocido per se

Aquí, los ejemplos de los portadores farmacológicamente aceptables incluyen varias sustancias portadoras, tanto orgánicas como inorgánicas, que se usan comúnmente como materiales para las preparaciones farmacéuticas, tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes, en preparaciones sólidas, solventes agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes amortiguadores (buffer), agentes suavizantes, en preparaciones líquidas. También, en el proceso de fabricación farmacéutica, es posible el empleo de aditivos tales como antisépticos, antioxidantes, agentes colorantes, edulcorantes, absorbentes, agentes humectantes, de ser necesario

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico 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, almidon, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio

Los ejemplos de los desintegradores incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetil-almidon 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 sésamo, 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 suspension 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 bencílico

Los ejemplos de los antisépticos incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, fenetil-alcohol, ácido dehidroacético y ácido sorbico

Los ejemplos de los antioxidantes incluyen sulfito y ácido ascorbico

Un antagonista de la MCH y una composición farmacéutica de la invención pueden administrarse en forma segura por la vía oral o parenteral (por ejemplo, por administración local, rectal o endovenosa) en diversas formas de dosificación, por ejemplo, como fármacos orales, tales como tabletas (incluyendo las tabletas recubiertas con azúcar y las tabletas recubiertas con películas), polvos, granulos, capsulas (incluyendo las capsulas blandas), soluciones, y preparaciones parenterales, tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones endovenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, etc), preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones nasales, preparaciones percutáneas, 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 invención y el contenido del compuesto (I') en la composicion farmacéutica de la invención, por ejemplo, varían entre aproximadamente 0,1 a 100 por ciento en peso del antagonista de la MCH o de la composición farmacéutica completa, respectivamente

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

Por ejemplo, la dosis diaria cuando el antagonista de la MCH o una composicion farmaceutica 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 administración

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

concomitantes que no interfieren con el antagonista de la MCH y la composición farmacéutica de la invención, con el objeto de "fortalecer el efecto terapéutico contra la obesidad", "reducir la dosis de antagonista de la MCH", etc. Los ejemplos de los fármacos concomitantes incluyen los "agentes para el tratamiento de la diabetes", "agentes para el tratamiento de las complicaciones diabéticas", "agentes para el tratamiento de la obesidad distintos de los antagonistas del MCH", "agentes para el tratamiento de la hipertensión", "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 más de estos fármacos concomitantes se pueden combinar en una relación apropiada para su uso.

Los ejemplos de los antes citados "agentes para el tratamiento de diabetes" incluyen los sensibilizadores de la insulina, potenciadores de la secreción 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 secreción de insulina incluyen las sulfonilureas. Los ejemplos concretos de las sulfonilureas incluyen tobutamida, clorpropamida, trazamida, acetohexamida,

glicopirámida y su sal de amonio

Ademas de los antes mencionados, los ejemplos de los potenciadores de la secrecion de la insulina incluyen repaglinida, nateglinida, miglitol (KAD-1229), JTT-608

Los ejemplos de las biguanidas incluyen metformina, buformina, fenformina

Los ejemplos de las insulinas incluyen las insulinas animales extraídas del pancreas bovino o porcino, la insulina humana semisintética, la cual se sintetiza enzimáticamente a partir de la insulina extraída del pancreas 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, emuglitato

Los ejemplos de los antagonistas del receptor de la adrenalina B3 incluyen AJ-9677, BMS-196085, SB-226352, AZ40140

Ademas 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 diabeticas" incluyen los inhibidores de la reductasa de la aldosa, inhibidores de la glicación, inhibidores de la cinasa C de las proteínas

Los ejemplos de los inhibidores de la reductasa de la aldosa incluyen torulestato, eparlestato, imrestato, 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 alprostadi, 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, cinnofibrato, 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 antagonista 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 de su alcance que no se desvía 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 medi del método de reflectancia difusa, utilizando un espectrofotómetro infrarrojo del tipo transformado de Fourier

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

Otros simbolos utilizados en la descripción tienen los siguientes significados

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

DMSO	dimetilsulfóxido
WSCD	1 - etil - 3 - (3 - dimetilaminopropil) carbodimida
WSC	clorhidrato de 1 - etil - 3 - (3 - dimetilamin propil) 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 - hidroxí - 1H - benzotriazol
IPE	eter diisopropilico
DMAP	4 - dimetilaminopiridina

En la presente especificacion y graficos, cuando las bases y los bases y aminoácidos se indican por codigos, estos codigos se basan en aquéllos 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	acido desoxirribonucleico
cDNA	acido desoxirribonucleico complementario
A	adenina
T	timina
G	guanina

C	citosina
RNA	acido ribonucleico
mRNA	acido ribonucleico mensajero
dATP	trifosfato de desoxiadenosina
dTTP	trifosfato de desoxitimidina
dGTP	trifosfato de desoxiguanosina
dCTP	trifosfato de desoxicitidina
ATP	trifosfato de adenosina
EDTA	acido etilendiamin - tetraacetico
SDS	dodecilsulfato sodico
EIA	inmunoensayo enzimatico
Gly	glicina
Ala	alanina
Val	valina
Leu	leucina
Ile	isoleucina
Ser	serina
Thr	treonina
Cys	cisteina
met	metionina
Glu	acido glutamico
Asp	acido aspartico
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 proteccion 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	trítulo
Bum	t - butoximetilo
Pmoc	N - 9 - fluorenilmetoxicarbonilo
HOBt	1 - hidroxibenzotriazol
HOObt	3,4 - dihidro - 3 - hidroxí - 4 - oxo - 1,2,3 - benzotriazina
HONB	1 - hidroxí - 5 - norbornen - 2,3 - dicarbodumida
DCC	N,N' - díciclohexilcarbodumida

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

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

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

[ID DE SECUENCIA No 3] muestra una secuencia completa de aminoacidos 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 agrego al lado 5', y la secuencia de reconocimiento Spe I se agrego 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 células CHO de expresión de SLC-1 de rata

[ID DE SECUENCIA No 6] muestra un ADN sintético 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 aminoácidos 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 sintético 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'

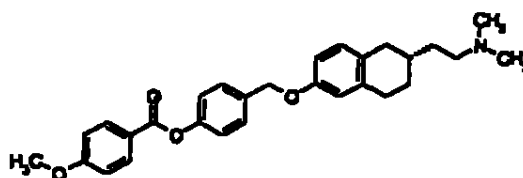
[ID DE SECUENCIA No 16] muestra una ribosonda usada para determinar la cantidad de mRNA de SLC-1 expresado en cada clon de células CHO de expresión de SLC-1(S) humano y células CHO de expresión de SLC-1(L)

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 Fermentacion, 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



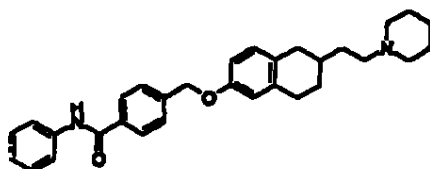
Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40%, 0,95 g) se agrego por goteo a una solución de THF (6 ml) de 2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), 4 - metoxibenzoato de 4 - (hidroximetil)fenilo (530 mg), y trifenilfosfina (430 mg) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reaccion se concentro. El residuo se purifico utilizando cromatografia 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 recristalizacion (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

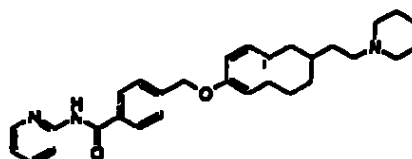


Trietilamina (0,11 ml) se agrego a una suspension de THF (3 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil] oximetil]benzoato (300 mg) Ademàs, se agrego por goteo una solucion de THF (0,5 ml) de cloruro de trimetilacetilo (92 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 30 minutos La temperatura de la mezcla de reaccion se elevo a la temperatura ambiente, la cual se agitó durante 1 hora Se agrego por goteo una solucion de THF (0,5 ml) de anilina (85 mg) a la mezcla de reaccion bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 1 hora Luego de agitar la mezcla de reaccion durante 24 horas a temperatura ambiente, se agrego una solucion saturada de bicarbonato de sodio y la extraccion se llevo a cabo utilizando una solucion mixta de acetato de etilo y THF La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro El residuo se recristalizo a partir de THF - metanol - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (150 mg)

Punto de fusion 183 - 185° C

Ejemplo de referencia 3

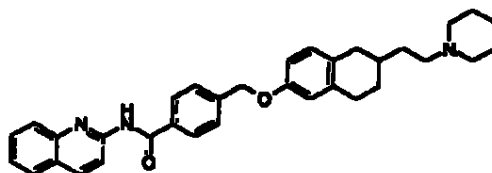
4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil] - N - (2 - piridinil)benzamida



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 suspensión 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 agregó 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 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 residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizo (acetato de etilo - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (30 mg)

Ejemplo de referencia 4

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

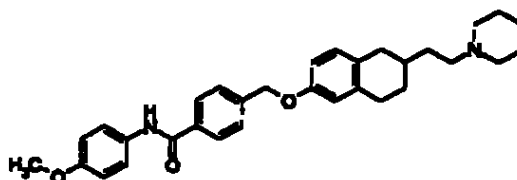


Trietilamina (0,22 ml) se agrego a una suspension de THP (6 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg). Ademas, se agrego por goteo cloruro de trimetilacetilo (0,095 ml) bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 30 minutos. La temperatura de la mezcla de 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 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 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

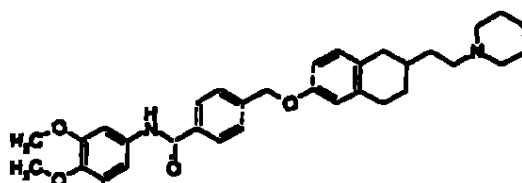


WSCD (0,11 ml) se agregó a una solución DMP (2 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (170 mg), 4 - metoxianilina (53 mg), HOBT (70 mg) y DMAP (60 mg) a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 12 horas. Una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 y agua se agregaron a la mezcla de reacción, y la extracción se 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 purificó cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo THF) y se recristalizó (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el título (140 mg).

Punto de fusión 193 - 196° C

Ejemplo de referencia 6

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

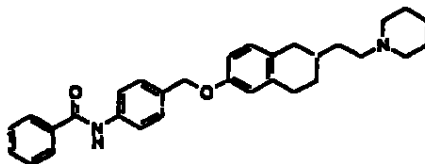


WSCD (forma libre, 0,2 ml) se agrego a una solución de DMF (3 ml) de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato (300 mg), 3,4 - dimetoxianilina (120 mg), HOBt (120 mg) y DMAP (100 mg) a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 12 horas. Una solución acuosa de carbonato de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

Punto de fusión 178 - 180° C

Ejemplo de referencia 7

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

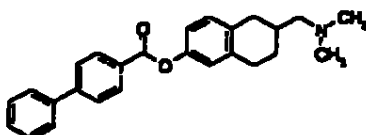


Hidruro de sodio (oleoso al 60 %, 85 mg) se agrego a una solución de DMF de 6 - hidroxí - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (500 mg) a temperatura ambiente que se agitó durante 1 hora N - [4 - (bromometil)fenil]benzamida (670 mg) se agrego a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la cual se agito durante 1 hora Se agrego agua a la mezcla de reacción, 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 seco, y luego se concentro El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THF), y se recristalizo (acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el titulo (200 mg)

Punto de fusion 176 - 179° C

Ejemplo de referencia 8

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



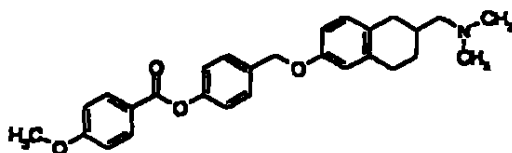
Acido 4 - bifenilcarboxílico (580 mg) y WSC (560 mg) se agregaron a una solución de piridina (6 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (300 mg), la cual se agito a temperatura ambiente durante 36 horas Se agregaron una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua a la mezcla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

extraccion 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 residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 10 l), y se recrystalizo (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

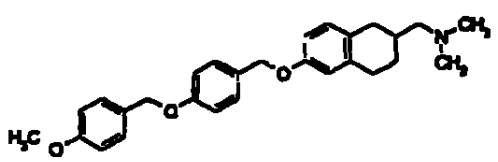


Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40%, 950 mg) se agrego por goteo a una solucion de THF (3 ml) de 2 [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (150 mg), 4 - metoxibenzoato de 4 - (hidroximetil)fenilo (570 mg) y trifenilfosfina (574 mg) a temperatura ambiente, la cual se agito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

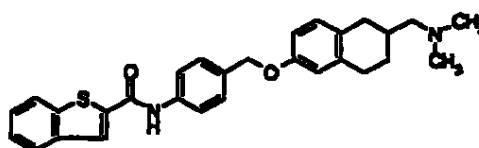
2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - [4 - [(4 - metoxibencil)oxi]benciloxi]tetralina



Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40%, 1,91 g) se agrego por goteo a una solucion 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 agito durante 12 horas. La mezcla de reaccion se concentro, y el residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano - hexano acetato de etilo = 10 l), y se recristalizo (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

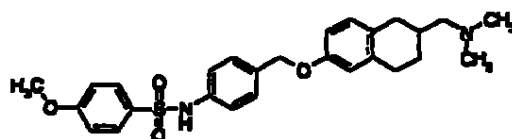


Una gota de DMF se agrego a una solucion de THF (4 ml) de acido 1 - benzotiofen - 2 - carboxilico (230 mg), y tambien se agrego cloruro de oxalilo (0,23 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agito durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reaccion se concentro, la cual se disolvio en THF (1 ml). La solucion obtenida se agrego por goteo a una solucion de piridina (6 ml) de 6 - (4 - aminobenciloxi) - 2 [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg), que se agito durante 15 minutos. Tras agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, a la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion 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 residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizo (THF - IPE) para obtener el compuesto que figura en el titulo (250 mg).

Punto de fusion 165 - 169° C

Ejemplo de referencia 12

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

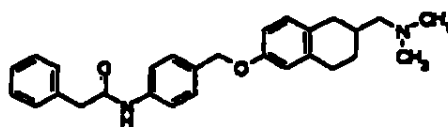


Una solución de THF (1 ml) de cloruro de 4 - metoxibencensulfonilo (270 mg) se agregó por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N dimetilamino) metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito durante 15 minutos. Luego de agitar a temperatura 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 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 concentró. El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizó (acetato de etilo - IPE) para obtener el compuesto que figura en el título (260 mg).

Punto de fusion 137 - 140° C

Ejemplo de referencia 13

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

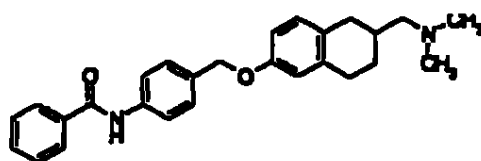


Una solución de THF (1 ml) de cloruro de fenilacetilo (200 mg) se agrego por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil) oxí] - 2 - [(N,N - dimetilamino) metil] tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó durante 15 minutos. Luego de agitar a temperatura ambiente 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 l), y se recristalizó para obtener el compuesto que figura en el título (175 mg).

Punto de fusión 130 - 135° C

Ejemplo de referencia 14

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

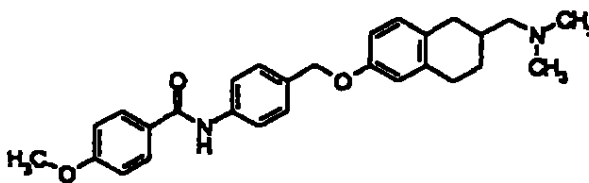


Cloruro de benzoilo (0,14 ml) se agrego por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se 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 purifico utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizó (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

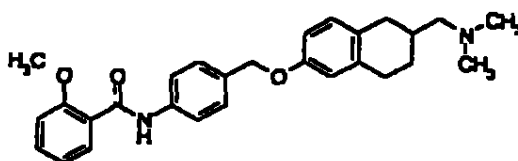


Cloruro de p - anisole (0,20 ml) se agrego por goteo a una solución de piridina (6 ml) de 6 - [(4 - aminobencil) - oxí] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agrego una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se 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 purificó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), y se recristalizó (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



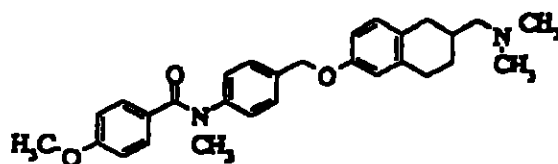
Cloruro de o - anisole (0,15 ml) se agrego por goteo a una solución de piridina (4 ml) de 6 - [(4 - aminobencil)oxi] - 2 - [(N,N -

dimetilamino)metil]tetralina (200 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reaccion se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, 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 secó y luego se concentro. El residuo se purifico utilizando cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo THP), y se recristalizo (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el titulo (200 mg).

Punto de fusion 106 - 108° C

Ejemplo de referencia 17

6 - [4 - [N - (4 - metoxibenzoil) - N - metilamino)bencilo] - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



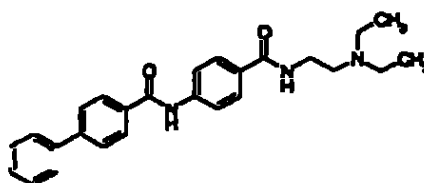
Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40 %, 960 mg) se agrego por goteo a una solucion de THF (3 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (150 mg), N - [4 - (hidroximetilfenil] - 4 - metoxi - N - metilbenzamida (600 mg) y trifenilfosfina (570 mg) a temperatura ambiente,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

purificó utilizando cromatografía en columna en gel de sílice (solvente de desarrollo hexano - acetato de etilo - acetato de etilo metanol = 1 2), y luego se purificó 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 - bifenilcarboxamida de N - [4 - [[2 - (diethylamino)etil]amino]carbonil]fenilo]



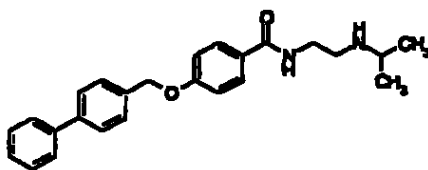
Cloruro de oxalilo (0,46 ml) y DMF (1 gota) se agregaron a una solución de THF (15 ml) de ácido 4 - bifenilcarboxílico (0,879 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 ml), el cual se agregó 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 concentró. 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

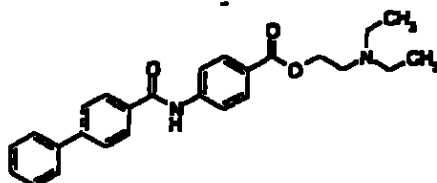


WSC (0,708 g), HOBt (0,521 g), N - isopropil - etilendiamina (0,353 g) y trietilamina (1 ml) se agregaron a una solución mixta de benzoato de 4 - (4 - bifenililmetoxi) (1,007 g) en THF (30 ml) y acetonitrilo (30 ml). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agregó agua a la mezcla 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 concentró. El residuo se recrystalizó utilizando etanol para obtener el compuesto que figura en el título (0,806 g)

Punto de fusión 150 - 154° C

Ejemplo de referencia 20

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

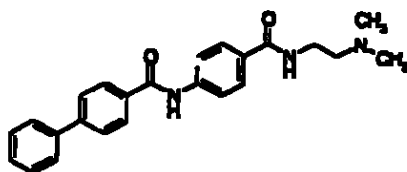


Cloruro de oxalilo (0,39 ml) y DMF (1 gota) se agregaron a una solución de THF (15 ml) de ácido 4 - bifenililcarboxílico (1,091 g) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 ml), y se agregó por goteo a una 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 recrystalizó utilizando acetato de etilo / hexano para obtener el compuesto que figura en el título (0,728 g).

Punto de fusión 146 - 149° C

Ejemplo de referencia 21

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



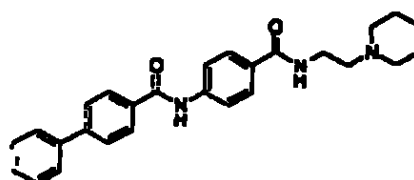
WSC (0,248 g), HOBt (0,156 g), N,N - dimetiletilendiamina (0,097 g) y trietilamina (0, 21 ml) se agregaron a una solución mixta de benzoato de 4 - (4 - bifenilicarboxilamino) (0,323 g) en THF (15 ml) y acetonitrilo (15 ml) Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agregó agua a la mezcla 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 seco, 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

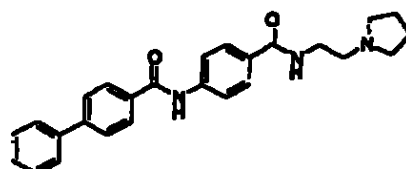
4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (piperidinoetil)amino]carbonil]fenilo]



Punto de fusion 247 - 252° C (descomposicion)

Ejemplo de referencia 23

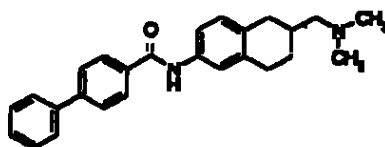
4 - bifenililcarboxamida de N - [4 - [[2 - (1 - pirrolidinil)etil]amino]carbonil]fenilo]



Punto de fusion 241 - 245° C (descomposicion)

Ejemplo de referencia 24

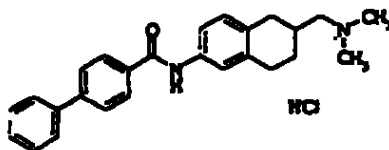
4 - bifenilicarboxamida de N - [2 - (N, N - dimetilamino) metil - 6 - tetralinilo]



Punto de fusion 164 - 166° C

Ejemplo de referencia 25

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



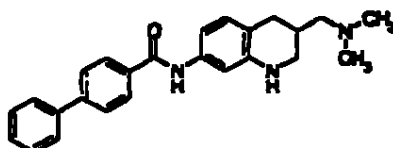
Punto de fusion >250° C

$^1\text{H-NMR}$ 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 - tetrahydro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenilicarboxamida

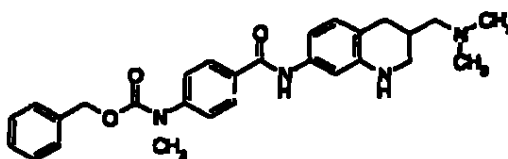


Una gota de DNF se agrego a una solución de THF de 4 - acido bifenilicarboxilico (145 mg), y cloruro de oxalilo (0,1 ml) se agregó por goteo a la solución bajo enfriamiento con hielo, la cual se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se 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 - tetrahydroquinolina (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 llevo a cabo utilizando una solución mixta de THF y 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 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

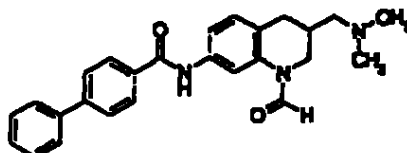


Una gota de DMF se agrego por goteo a una solucion de THF (2 ml) de acido 4 - [N - [(benciloxi)carbonil] - N - metilaminobenzoico (210 mg), y luego se agrego por goteo bajo enfriamiento con hielo cloruro de oxalilo (0,1 ml), y se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de concentrar la mezcla de reaccion, el residuo se disolvio en THF (1 ml), el cual se agrego por goteo a una solucion 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 reaccion se agito luego durante 30 minutos. Luego de elevar la temperatura de la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, se agrego una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extraccion se llevo a cabo 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 concentro. El residuo se recrystalizo utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (220 mg).

Punto de fusion 167 - 172° C

Ejemplo de referencia 28

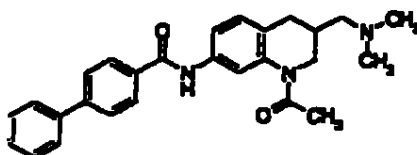
N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1 - formil - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida



Acido acetico anhidro (0,1 ml) se agregó al acido fórmico (1 ml), y se agito a 55° C durante 2 horas. A la mezcla de reaccion se agregó N - (3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenililcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agito a temperatura ambiente durante 72 horas. A la mezcla de reaccion se agregó una solucion acuosa de carbonato de potasio al 10 % para alcalinizar la mezcla, y la extraccion 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 residuo se recristalizo utilizando THF - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (80 mg).
Punto de fusion 134 - 138° C

Ejemplo de referencia 29

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

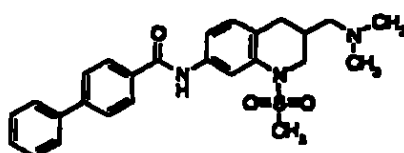


Cloruro de acetilo (0,02 ml) se agregó a una solución de piridina (1 ml) de N - [3 - [(N,N - dimetilamino)methyl] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenilicarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agito durante 15 minutos, y luego se agito a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, y la extracción se llevo 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 recrystalizo utilizando THP - IPE para obtener el compuesto que figura en el título (64 mg).

Punto de fusion 167 - 173° C

Ejemplo de referencia 30

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

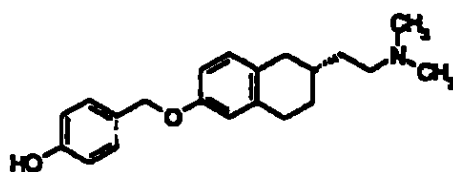


Cloruro de metansulfonilo (0,02 ml) se agregó a una solución de piridina (1 ml) de N - [3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - quinolinil] - 4 - bifenilcarboxamida (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, a la mezcla de reacción se agregó cloruro de metansulfonilo (0,02 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. 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 recristalizó utilizando THP - IPE para obtener el compuesto que figura en el título (64 mg).

Punto de fusión 184 - 188° C

Ejemplo de referencia 31

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



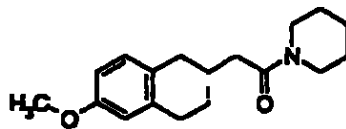
Una solución de THF (2 ml) de 2 - (R) - [2 - (N,N - dimetilamino)etil] - 6 - [4 - (4 - metoxifenilcarboniloxi) fenilmetoxi]tetralina (330 mg) se agregó por goteo a una suspensión de THF (4 ml) de hidruro aluminico de litio (60 mg) bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se agregó una solución 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 recristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener el compuesto que figura en el título (70 mg).

Punto de fusión 132 - 135° C

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

Ejemplo de referencia 32

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

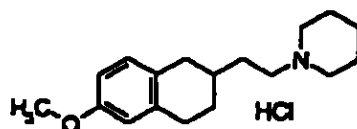


Acido 2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil)acetico (8,8 g) se disolvió en una solución mixta de THP (150 ml) y acetonitrilo (50 ml), luego se agregaron a la solución piperidina (5,2 g), WSC (12 g), HOBt (6,0 g) y trietilamina (17 ml), la cual se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido 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 concentró. 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 fusión 59 - 61° C

Ejemplo de referencia 33

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



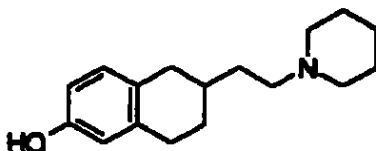
Una solución de THF (50 ml) de 2 - (6 - metoxi - 2 - tetralinil) - 1 - piperidino - 1 - etanona (9,80 g) se agregó por goteo a una suspensión de THF (100 ml) de hidruro aluminico de litio (1,94 g) bajo enfriamiento con

huelo La temperatura de la mezcla de reaccion se elevó a 60° C durante 30 minutos, y se agito durante 30 minutos Luego de enfriar la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa de hidroxido de sodio 1 N para basificar la mezcla de reaccion, y el precipitado se elimino por filtracion con celita El filtrado se concentro y el residuo se convirtio en un clorhidrato, que luego se recristalizó a partir de etanol - IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (9,80 g)

Punto de fusion 189 - 191° C

Ejemplo de referencia 34

6 - hidroxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina

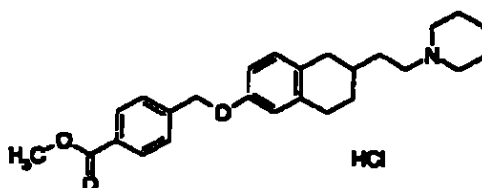


Clorhidrato de 6 - metoxi - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (9,3 g) se agregó al acido bromhídrico al 48% (50 ml), y se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 4 horas Luego de concentrar la mezcla de reaccion a presion reducida, se agrego una solucion saturada de bicarbonato de sodio al residuo 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 lavo con IPE para obtener el compuesto que figura en el titulo (5,8 g)

Punto de fusión 154 - 157° C

Ejemplo de referencia 35

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

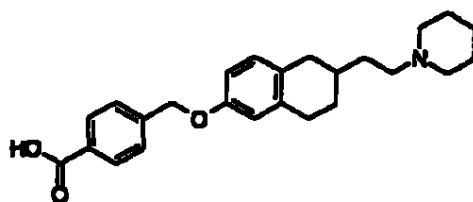


Azodicarboxilato de dietilo (solucion de tolueno al 40 %, 5,10 g) se agregó por goteo a una solución de THP (15 ml) de 6 - hidroxí - 2 - (2 - piperidinoetil)tetralina (1,50 g), 4 - (hidroximetil)benzoato de metilo (1,44 g), y trifenilfosfina (2,60 g) a temperatura ambiente, y se agito durante 12 horas,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

Punto de fusion 190 - 193° C

Ejemplo de referencia 36

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

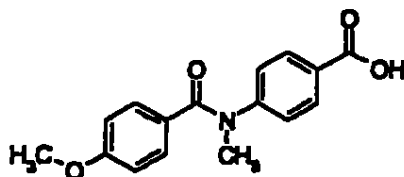


Una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,8 ml) se agregó a una solución de metanol (20 ml) de clorhidrato de 4 - [[2 - (2 - piperidinoetil) - 6 - tetralinil]oximetil]benzoato de metilo (1,06 g), que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas. Luego de concentrar la mezcla de reacción, 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

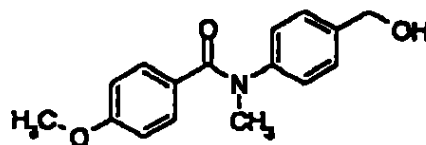


Una solución acuosa (50 ml) de carbonato de sodio (23 g) se agregó a una solución de THP (50 ml) de ácido 4 - (metilamino) benzoico (5,0 g), y cloruro de p - anisole (5,6 g) se agregó por goteo a la solución bajo enfriamiento con hielo, se agitó durante 15 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente 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



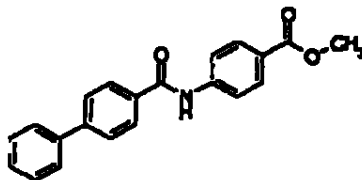
Una solución de THF (1 M, 16 ml) de borano se agregó por goteo a una solución de THF (10 ml) de ácido 4 - [N - (4 - metoxibenzoyl) - N - metilamino]benzoico (1,14 g) bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó

durante 15 minutos, y luego se agito a temperatura ambiente durante 1 hora tras agregar agua a la mezcla de reaccion, se agrego tambien acido clorhidrico 1 N, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. La capa organica se lavo con agua y bicarbonato de sodio saturado, una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentró. El residuo se purifico utilizando cromatografia 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 - bifenililcarbonilamino)benzoato de metilo



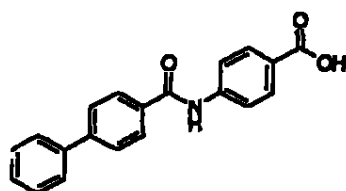
Cloruro de oxalilo (1,2 ml) y DMF (0,04 ml) se agregaron a una solucion de THF (30 ml) de acido 4 - bifenililcarboxilico (2,184 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reaccion se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentro. El residuo se disolvio en THF (15 ml), que se agrego por goteo a una solucion 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 acido citrico al 10% 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 cristal crudo resultante se lavo con eter dietilico 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



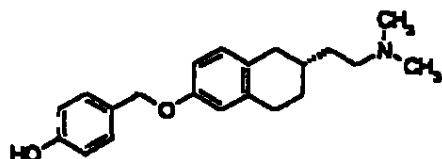
Una solución acuosa de hidróxido de sodio (8 ml) se agrego a una solución mixta de 4 - (4 - bifenililcarbonilamino)benzoato de metilo (1,998 g) en THP (60 ml) y metanol (20 ml), y se agito a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se agrego ácido clorhídrico 1 N (10 ml), y la extracción 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 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 - nitrobenciloxi)tetralina

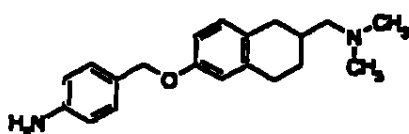


Azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40 %, 9,53 g) se agrego por goteo a una solución de THF (15 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - hidroxitetralina (1,5 g), alcohol 4 - nitrobencilico (3,35 g), y trifenilfosfina (5,74 g) a temperatura ambiente, y se agito durante 24 horas. La 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 - aminobenciloxi) - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina



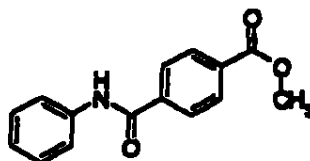
Luego de agregar ácido acético (6 ml) a una solución de THF (12 ml) de 2 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 6 - (4 - nitrobenziloxy) tetralina (1,91 g) bajo enfriamiento con hielo, se agregó además zinc en polvo (3,67 g), y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. 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

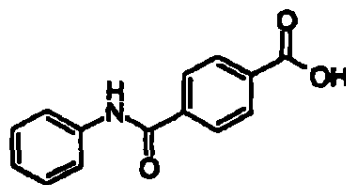
4 - anilino-carbonilbenzoato de metilo



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 l). 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 - anilino-carbonilbenzoico



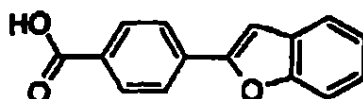
8 moles de una solución acuosa de hidroxido de sodio (8 ml) se agrego a metanol (16 ml) - solución de THF (6 ml) de 4 - metil -

anilino carbonilbenzoato (511 mg), la cual se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reaccion se agrego 1 mol de acido clorhidrico 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 organica se lavo con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó, y luego se concentro. El residuo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el título (480 mg).

Punto de fusión 305 - 307° C

Ejemplo de referencia 45

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



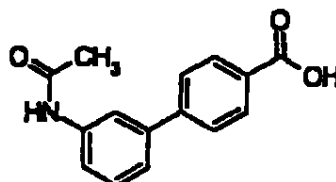
Acido benzofuranil - 2 - bórico (2,1 g), tetratrilfenilfosfina de paladio (200 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio se agregaron a una solución de tolueno (40 ml) - etanol (10 ml) de 4 - bromobenzoato de etilo (2,3 g), que se mantuvo a reflujo a 80° C durante 5 horas bajo una atmósfera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

de etilo hexano = 1 4), y se concentro, el cual se disolvio en metanol (10 ml) - THF (10 ml), 8 moles de una solucion acuosa de hidroxido 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 acido clorhidrico a la mezcla de reacción para acidificar la mezcla, la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 1). La capa organica se lavo con agua y una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco, y luego se concentro. El residuo resultante se lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,272 g)

Punto de fusion 292 - 294° C

Ejemplo de referencia 46

Acido 3' - acetilamino - 4 - bifenilicarboxilico

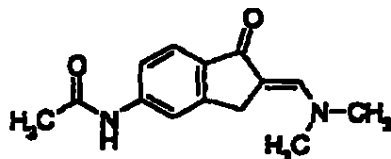


El compuesto que figura en el titulo se preparo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 45

Punto de fusion 300 - 301° C

Ejemplo de referencia 47

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

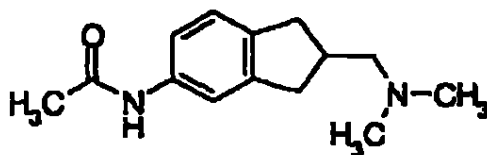


Dimetilformamida dimetilacetal se agrego a 5 - acetamido - 1 - indanona (2,5 g, 13,2 mmol), que se agito a 100° C durante 3,5 horas, y se enfrio a temperatura ambiente. Los productos crudos resultantes se recogieron, se lavaron con acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el titulo (2,73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



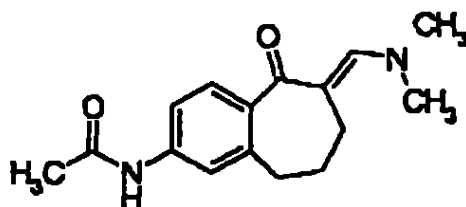
N - [2 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 1 - oxo - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il] acetamida (2,70 g, 12,3 mmol) obtenida en el Ejemplo de

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 alumina (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



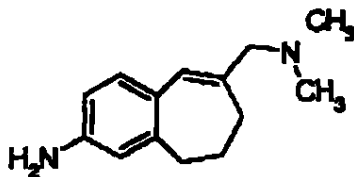
El compuesto que figura en el título se obtuvo realizando la misma operación que en el Ejemplo de referencia 47, utilizando N - (5 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il)acetamida

$^1\text{H-NMR}$ (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

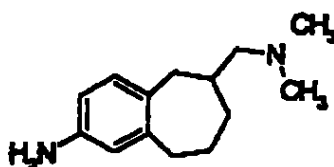


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa realizando la misma operación que en el Ejemplo 41 - 2), utilizando N - [6 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 2 - il] acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 49

$^1\text{H-NMR}$ (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 - tetrahydro - 5H - benzo[a]ciclohepten
- 2 - amina

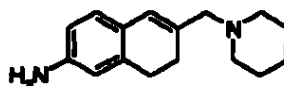


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa realizando la misma operación como en el Ejemplo de referencia 48, utilizando 8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - amina

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,30 - 1,63 (3H, m), 1,65 - 2,22 (10H, m), 2,44 - 2,80 (4H, m), 3,5 (2H, br, NH₂), 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



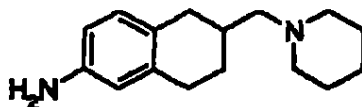
1) Una mezcla de 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona (11 g) obtenida en el Ejemplo 41 - 1) y piperidina (100 ml) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 24 horas. Luego de destilar un exceso de piperidina a presión reducida, el residuo resultante se cristalizó utilizando 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 - tetrahydro - 2 - naftalenamina



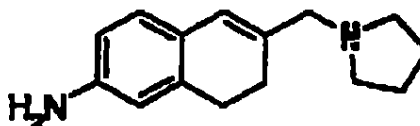
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de

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

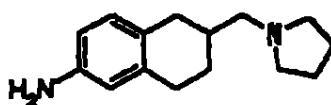


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

$^1\text{H-NMR}$ (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 - tetrahydro - 2 - naftalenamina

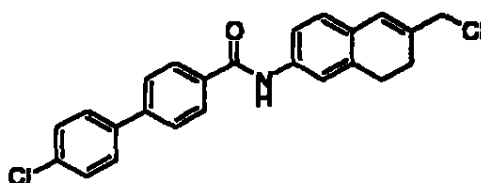


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 48, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (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



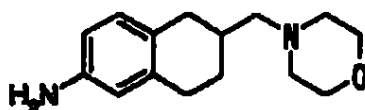
Luego de agregar cloroformato de 1 - cloroetilo (0, 23 ml) a una solución de tetrahidrofurano (30 ml) de 4' - cloro - N - [6 - (dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (750 mg) a -78°C , la temperatura de la solución se elevó a la temperatura ambiente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

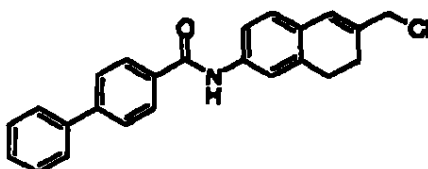


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo realizando por orden las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 52 y en el Ejemplo de referencia 48, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - 5 tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

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

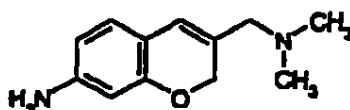


El compuesto que figura en el título se obtuvo realizando las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 56, utilizando la N - [6 - [(dimetilamino)mét] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo 47

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

Ejemplo de referencia 59

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

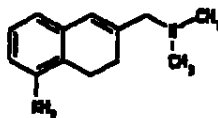


El compuesto que figura en el título se obtuvo realizando por orden las mismas operaciones que en los Ejemplos 41 - 1) y 41 - 2), utilizando la 7 - acetilamino - 3,4 - dihidrocromen - 4 - ona

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 metodo 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 agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos A la mezcla de reaccion se agregaron acetato de etilo y acido clorhidrico 1 N, y se llevo a cabo la extraccion La capa organica se lavo con agua, se concentró y se secó Una solucion mixta de acetato de etilo - n - hexano (1 : 1) se agrego 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 agitacion 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 orgánica se lavo con una solucion saturada de carbonato de hidrogeno sodico y una solucion acuosa de cloruro de sodio, y se concentro. Una solucion mixta de acetato de etilo - n - hexano (1 : 1) se agrego al residuo, y el producto cristalizado se recogio 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 disolvio 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).

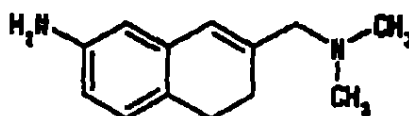
4) Triacetoxihidrobórato de sodio (424 mg, 2,0 mmol) se disolvio en una solucion mixta de acetato de etilo (5 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) bajo enfriamiento con hielo. La 5 - acetilamino - 2 - dimetilaminometiliden - 1 - tetralona (129 mg, 0,5 mmol) obtenida en 3) se agregó a la mezcla, la cual se agito 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)

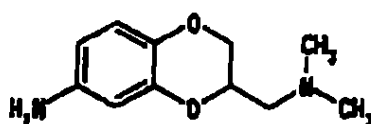
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,17 (3H, s), 2,78 - 2,82 (2H, m), 2,88 - 2,93 (2H, m), 3,14 (6H, s), 7,14 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,09 - 8,12 (1H, m), 8,24 (1H, s)

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 - dihidroxí - 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 agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agrego una solución acuosa de dimetilamina y se agitó a 60° C durante 5 horas. Se agrego 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 - 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)

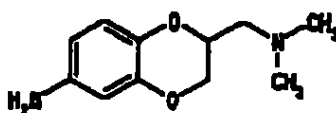
3) La N,N - dimetil - N - [(7 - nitro - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il) metil]amina (802 mg, 3,37 mmol) obtenida en el punto 2) y ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se disolvieron en metanol (10 ml), y se agrego suavemente hierro en polvo (0,80 g, 14 mmol) durante 1 hora. Luego de agitar 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 - dihidroxí - 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 agrego epibromhidrina (7,20 g, 0,045 mol) a la mezcla, la cual se agito a 60° C durante 80 minutos. Luego se agrego agua, y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. La capa organica se lavo con agua y se concentro. El residuo se purifico por cromatografia 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)

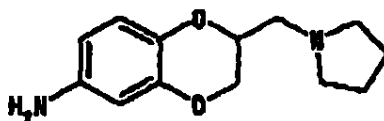
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,35 (6H, s), 2,52 - 2,70 (2H, m), 3,98 - 4,05 (2H, m), 4,35 - 4,39 (3H, m), 6,95 - 6,98 (1H, m), 7,77 - 7,80 (2H, m)

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 metodo 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)

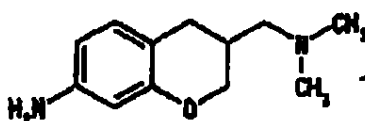
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,79 - 1,83 (4H, m), 2,60 - 2,62 (4H, m), 2,78 (2H, d, $J=5,9$ Hz), 4,00 - 4,07 (1H, m), 4,38 - 4,42 (2H, m), 6,95 - 6,98 (1H, m), 7,76 - 7,80 (2H, m)

2) El compuesto que figura en el título (1,03 g) 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

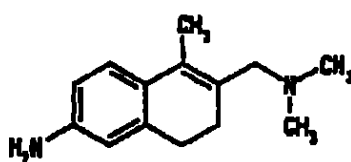


3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - amina (150 mg, 0,73 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 59, ácido clorhídrico 1 N (0,5 ml) y paladio sobre carbono al 10 % (40 mg) se disolvieron en metanol (5 ml), y se llevó a cabo la hidrogenación catalítica a temperatura normal y a presión 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 filtracion, se lavo con tetrahidrofurano, y se disolvio en acetato de etilo. Se agrego una solución de hidroxido de sodio 0,5 N a la solución para separar el liquido. Se concentro la capa organica para obtener 6 - acetilamino - 2 - [(dimetilamino)metil] - 1 - tetralona (4,48 g) como una sustancia oleosa incolora.

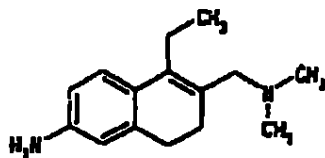
2) La 6 - acetilamino - 2 - [(dimetilamino)metil] - 1 - tetralona (260 mg, 1,00 mmol) obtenida se disolvio en tetrahidrofurano (10 ml). Una solución de bromuro magnesico de metilo - tetrahidrofurano (3 ml) (3,00 mmol) se agrego a la solución bajo enfriamiento con hielo, que se agito a

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

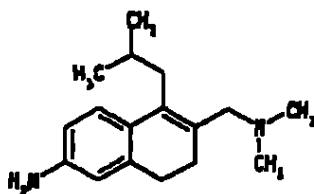


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 66 - 2), utilizando 6 - acetilamino - 2 - (dimetilamino)metil - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo de referencia 66 - 1) y bromuro magnésico de etilo

$^1\text{H-NMR}$ (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



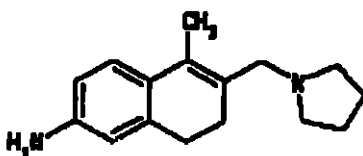
El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 66 - 2), utilizando la 6 - acetilamino - 2 - [(dimetilamino)metil] - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo de referencia 66 - 1) y bromuro magnésico de isobutilo

$^1\text{H-NMR}$ (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 l) 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 disolvió en una solución mixta de acetato de etilo (50 ml) y tetrahidrofurano (12,5 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agregó 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 solución de hidroxido de sodio 1 N y acetato de etilo, el cual se agito El producto cristalizado se recogio por filtracion, se lavó con una solucion 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

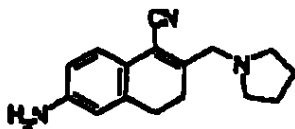
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,78 (4H, m), 1,90 - 2,02 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,35 - 2,98 (10H, m), 7,20 - 7,23 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,66 (1H, m), 7,97 (1H, d, J=8,4 Hz)

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)

¹H-NMR (CDCl₃) 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

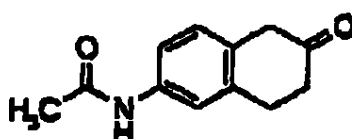


Trimetilsililnitrilo (1,02 ml, 7,68 mmol) y yoduro de cinc (22 mg, 0,0698 mmol) se agregaron a una solución de dicloroetano (9 ml) de 6 - acetilamino - 2 - (1 - pirrolidinilmetil) - 1 - tetralona (1,00 g, 3,49 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 69 - 2), la cual se agito a temperatura ambiente durante 2 dias. 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 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 (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 agito 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 seco 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 l), 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 agito a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reaccion se agrego 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 destilo a presion reducida. Se agregaron acido p - toluensulfonico (468 mg, 2,46 mmol) y tolueno (120 ml) a la forma alcoholica obtenida (5,05 g, 24,6 mmol), que se agito a 100°C durante 1 hora. El solvente se destilo a presion 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 presion reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografia en columna con gel de silice.

(solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 1 l), 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)

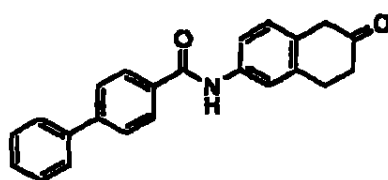
2) Acido m - cloroperbenzoico (5,13 g 20,8 mmol) se agrego a una solucion cloroformo (80 ml) de N - (7,8 - dihidro - 2 - naftalenil)acetamida (3,00 g, 16,0 mmol) obtenido en el punto 1) bajo enfriamiento con hielo, el cual se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reaccion se agregó acetato de etilo, que se lavo con una solucion 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 destilo a presion reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 1 l). Se agrego una solucion de hidroxido de sodio 1 N (10,7 ml) a una solucion 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 destilo a presion reducida. Al residuo se agrego acetato de etilo, que 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 presion reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo metanol=10 l). Acido p - toluensulfonico (50 mg, 0,262 mmol) y tolueno (26 ml) se agregaron al diol obtenido (596 mg, 2,62 mmol) que se

agitó a 120° C durante 3 horas. El solvente se destiló a presión reducida. Acetato de etilo se agregó al residuo, 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. La sustancia oleosa resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (solvente de desarrollo hexano/acetato de etilo = 1/3), y se pulverizó con éter diisopropílico, para obtener el compuesto que figura en el título (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 - tetrahidro - 2 - naftalenil) [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



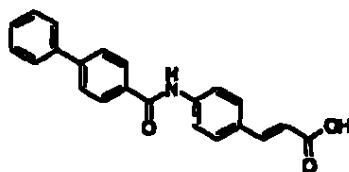
Ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) se agregó a la 6 - acetamido - 2 - tetralona (20 mg, 0,098 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 71, la cual se agitó a 100° C durante 1 hora, y el solvente se destiló a presión reducida. Se agregó acetato de etilo al residuo, que se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada

acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presion reducida. Cloruro de [1,1' - bifenil] - 4 - carbonilo (21,3 mg, 0,098 mmol) se agrego 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 agrego acetato de etilo a la mezcla de reaccion, que se lavo con acido clorhidrico 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 destilo a presión reducida. El residuo resultante se purifico por cromatografia en columna con gel de sílice (solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 1 l) para obtener el compuesto que figura en el titulo (10 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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

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

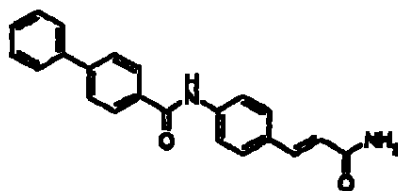


Cloruro de 4 - fenilbenzoilo (2,00 g, 9,23 mmol) se agregó a una solución mixta de ácido 4 - aminocinnámico (1,51 g, 9,23 mmol) y carbonato de hidrogeno sodico (2,33 g, 27,7 mmol) en agua y eter dietilico bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 5 horas. Luego de separar la mezcla de reaccion, se agregó ácido clorhídrico 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 título (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

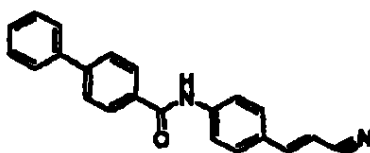


Isobutilcarbonato de cloro (0,453 ml, 3,49 mmol) se agregó a una suspensión de dimetilformamida de ácido (E) - 3 - [4 - [(1,1' - bifenil] - 4 - ilcarbonil)amino]fenil] - 2 - propionico (1,00 g, 2,91 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 73 y trietilamina (0,527 ml, 3,79 mmol) bajo enfriamiento con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

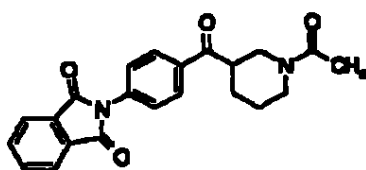


Cloruro cianurico (727 mg, 3,94 mmol) se agrego a una suspension de dimetilformamida de acido (E) - 3 - [4 - [(1,1' - bifenil] - 4 - ilcarbonil)amino]fenil] - 2 - propenico (900 mg, 2,63 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 74 a temperatura ambiente, y se agito durante 1 hora. Luego de destilar el solvente a presión reducida, el residuo se disolvió en cloroformo, 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. El residuo resultante se purifico 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 éster dietílico.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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 solucion de fluorobenceno (20 ml) de acido 1 - acetil - 3 - piperidincarboxilico (5,00 g, 29,2 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solucion se agrego cloruro de aluminio (9,74 g, 73,0 mmol) que se agito a 90° C durante 1 hora. La mezcla de reaccion se vertio en hielo, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. El extracto se lavo con una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, una solucion saturada de carbonato de hidrogeno sodico, y otra vez una solucion saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo a presion reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografia en columna con gel de silice (solvente de desarrollo hexano acetato de etilo = 1/1), para obtener (1 - acetil - 3 - piperidinil) (4 - fluorofenil)metanona (4,93 g).

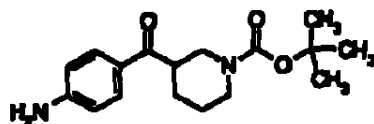
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,61 (2H, m), 1,80 (2H, m), 2,11 y 2,15 (3H, s y s), 2,71 (1H, m), 3,11 y 3,42 (2H, m), 3,87 (1H, m), 4,53 y 4,83 (1H, m), 7,18 (2H, m), 8,02 (2H, m)

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 destiló a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo, que se lavó 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 destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purificó 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 diisopropílico (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) Ácido clorhídrico concentrado (53 ml) se agrego 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 agrego 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 seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destilo 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)

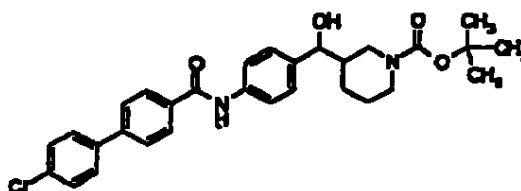
2) Dicarbonato de butilo terciario (0,562 ml, 2,45 mmol) se agrego a una solución de tetrahydrofurano (12 ml) de (4 - aminofenil) (3 - piperidinil)metanona (500 mg, 2,45 mmol) obtenida en el punto 1) bajo enfriamiento con hielo, y se agito durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se agrego acetato de etilo, que se lavo 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 purifico 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 título (831 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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, $J=8,4\text{Hz}$), 7,84 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$)

Ejemplo de referencia 78

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



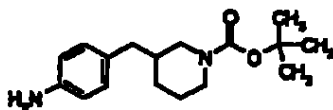
3 - [4 - [[(4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]benzoil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (506 mg, 0,975 mmol) obtenido en el Ejemplo 127 - 1) se disolvió en una solución mixta de metanol y tetrahidrofurano (1 l) (10 ml). Borhidruro de sodio (73,8 mg, 1,95 mmol) se agregó 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



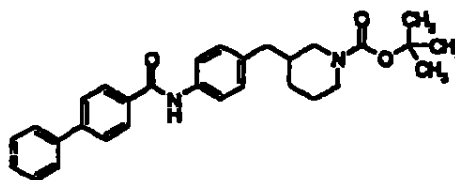
Borhidruro de sodio (433 mg, 11,5 mmol) se agrego a una solucion de metanol (25 ml) de 3 - (4 - aminobenzil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (1,74g, 5,73 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 77 bajo enfriamiento con hielo, que se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrego acetato de etilo a la mezcla de reaccion 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 presion reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico por cromatografia en columna de alumina B (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener una forma alcoholica. Acido clorhidrico 1 N (9,79 ml) y paladio sobre carbono al 10 % (200 mg) se agregaron a una solucion de metanol (300 ml) de la forma alcoholica obtenida (1,00 g, 3,26 mmol) que se agito durante 16 horas bajo una atmosfera de hidrogeno. 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 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 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 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

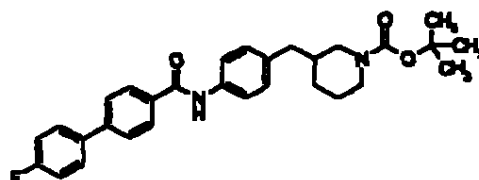
Calculado C, 75,13, H, 7,36, N, 5,84

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 acido 4' - fluoro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxilico

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

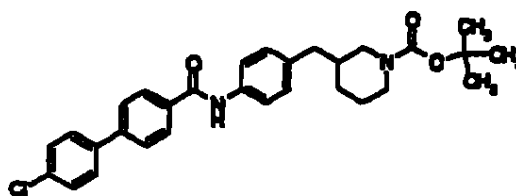
Calculado C, 72,41, H, 6,89, N, 5,63

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 $C_{30}H_{33}ClN_2O_3$, $0,5 H_2O$

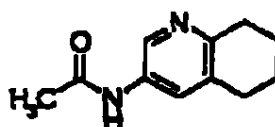
Calculado C, 70,09, H, 6,67, N, 5,45

Hallado C, 70,29, H, 6,50, N, 5,38

Punto de fusión $173 - 176^{\circ} C$

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 $100^{\circ} C$, 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 metanólica 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 purificó por cromatografía en columna de alumina (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)

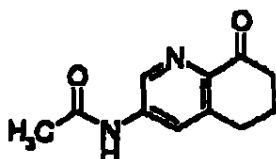
3) Una solución de paladio sobre carbono al 10 % (200 mg) se agrego a una solución de metanol (68 ml) de 3 - nitro - 5,6,7,8 - tetrahydroquinolina (2,41 g, 13,5 mmol) obtenida en el punto 2) y se agito bajo una atmosfera de hidrogeno durante 16 horas. Luego de filtrar el catalizador, el solvente se destilo 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 eter diisopropilico -

n - hexano (1 8) para obtener el compuesto que figura en el título (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 solucion 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 agito a 80° C durante 3 horas. La mezcla de reaccion se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se destilo a presión reducida, y el residuo resultante se purifico por cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo: acetato de etilo). La sustancia oleosa resultante se disolvió en metanol (110 ml). Hidroxido de sodio 1 N (21,5 ml) se agrego a la solución bajo enfriamiento con hielo, que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se destilo a presión reducida. Se agrego cloroformo al residuo, el 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 luego el solvente se destilo a presión reducida. El residuo resultante se purifico por cromatografia en columna de alumina (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 eter diisopropilico.

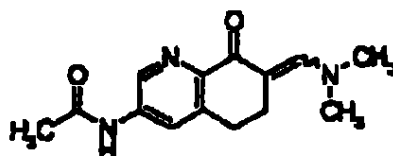
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,79 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,24 (1H, m), 2,82 (2H, m), 4,69 (1H, m), 7,49 (1H, br), 7,92 (1H, s), 8,30 (1H, s)

3) Dioxido de manganeso (4,47 g, 51,4 mmol) se agrego 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 agito a temperatura ambiente durante 1 día. Luego de completar la reaccion, las materias insolubles se filtraron y el filtrado se concentro a presión reducida. Se agregaron eter diisopropilico 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

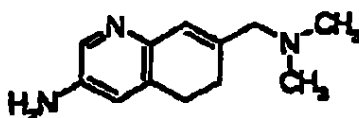


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 47, utilizando N - (8 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 3 - quinolinil)acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 84

$^1\text{H-NMR}$ (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

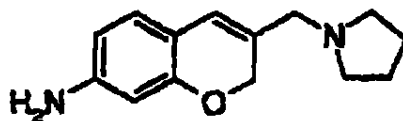


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 41 - 2), utilizando la N [7 - [(dimetilamino)metiliden] - 8 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahydro - 3 - quinolinil]acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 85,

$^1\text{H-NMR}$ (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

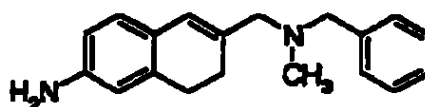


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa llevando a cabo las mismas operaciones que en el Ejemplo 41 - 1), el Ejemplo de referencia 52 y el Ejemplo 41 - 2) en este orden, utilizando 7 - acetilamino - 3,4 - dihidrocromen - 4 - ona

$^1\text{H-NMR}$ (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

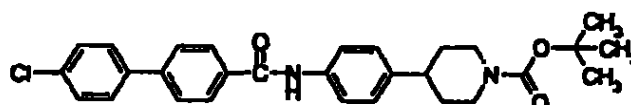


El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia oleosa llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

$^1\text{H-NMR}$ (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

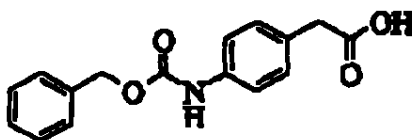
filtrar el catalizador, el filtrado se concentro para obtener 4 - (4 - aminofenil) - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario como una sustancia oleosa viscosa. El compuesto que figura en el titulo (2,2 g) se obtuvo como cristales incoloros llevando a cabo la misma operción que en Ejemplo 1, utilizando 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° C (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo de referencia 90

Acetato de 2 - [4 - [[(benciloxi)carbonil]amino]fenil]etilo



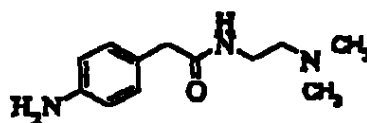
A una suspension de acetato de etilo (100 ml) de acetato de 4 - aminofeniletilo (10 g), se agrego por goteo una solucion saturada acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml), y ademas, cloruro de benciloxicarbonilo (12,3 ml) bajo enfriamiento con hielo. Luego de agitar durante 1 hora, se agrego acido clorhidrico a la mezcla de reaccion para acidificarla, y se llevo a cabo la extraccion utilizando acetato de etilo. La capa organica 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 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

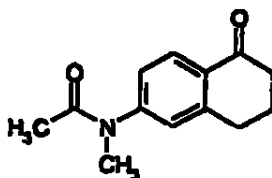


Pd - C (1 g) se agregó a una solución de metanol (140 ml) de bencil 4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 oxoetil]fenilcarbamato (10 g), la cual se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se eliminó el Pd - C, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alumina (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

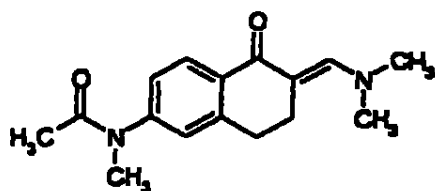


6 - acetamido - 1 - tetralona (10,0 g, 49,2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml). Se agregó hidruro de sodio (aceite, 3,0 g) a la solución que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Luego de enfriar, se agregó yoduro de metilo (30 ml) a la mezcla 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 llevó a cabo la extracción. 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 / 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 - tetrahydro - 2 - naftalenil] - N - metilacetamida

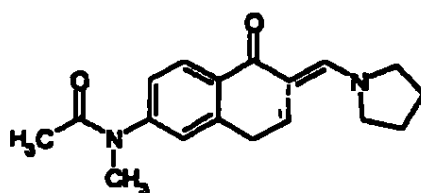


N - metil - N - (5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil)acetamida (4,3 g, 19,8 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 92 se disolvió en N,N - dimetilformamida dimetilacetal (50 ml), que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. La mezcla de 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)

¹H-NMR (CDCl₃) 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 - tetrahydro - 2 - naftalenil]acetamida

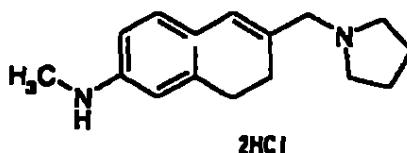


N - [6 - [(dimetilamino)metiliden] - 5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil] - N - metilacetamida (5,7 g, 20,9 mol) obtenida en el Ejemplo de referencia 93 se disolvió en pirrolidina (50 ml) que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmosfera de nitrógeno durante 3,5 horas. Luego se 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

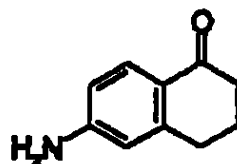
Diclorhidrato de N - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina



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 recristalizó a partir de metanol - acetato de etilo, para obtener el compuesto que figura en el título (2,8 g, rendimiento del 66 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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

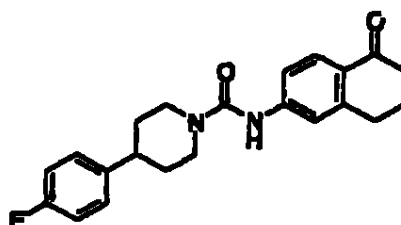
6 - amino - 3,4 - dihidro - 1 - (2H) - naftalenona

Acido 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 secó 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

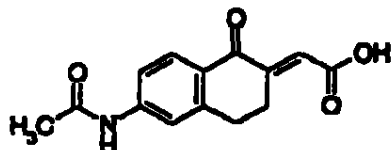


piridina (9,95 ml, 123 mmol) y cloroformato de 4 - nitrofenilo (12,4 g, 61,5 mmol) se agrego a una solución de tetrahidrofurano (300 ml) de 6 - amino - 3,4 - dihidro - 1 (2H) - naftalenona (9,92 g, 61,5 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 96, que se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se destilo a presión reducida. Ácido clorhídrico 1 N se agregó al residuo a pulverizar, que se lavo con etanol. Se agrego 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 agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, que se lavo con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa de carbonato de hidrogeno potasico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destilo a presión reducida. El residuo resultante se purifico por cromatografía en columna de alumina B (solvente de desarrollo acetato de etilo) y se pulverizo con eter isopropilico y hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (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]
acético

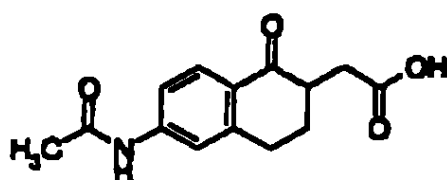


Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N (190 ml) se agregó a una solución acuosa (60 ml) de 6 - acetamido - 1 - tetralona (5,00 g, 24,6 mmol) y ácido glicólico (9,05 g, 98,5 mmol) bajo enfriamiento con hielo, que se agitó a 60° C durante 16 horas. Después de enfriar, se agregó ácido clorhídrico concentrado a la mezcla de reacción. Los cristales precipitados se recogieron, y se lavaron con agua para obtener el compuesto que figura en el título (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]acético

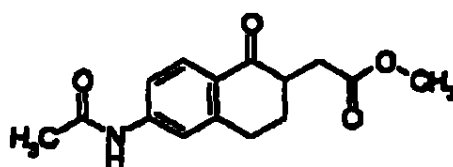


Una solución de ácido cítrico al 70 % - agua (35 ml) de ácido [6 - (acetilamino) - 1 - oxo - 3,4 - dihidro - 2(1H) - naftaleniliden] acético (3,50 g, 13,5 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 98 y zinc en polvo (2,1 g) se agito a 100° C durante 30 minutos. Luego de enfriar, se filtró el zinc en 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

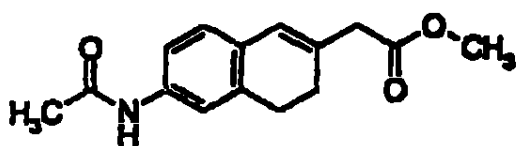


Yoduro de metilo (0,18 ml, 2,87 mmol) se agrego a una solución de dimetilformamida (10 ml) de ácido [6 - (acetilamino) - 1 - oxo - 1,2,3,4 - tetrahydro - 2 - naftalenil]acético (500 mg, 1,91 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 99 y carbonato de potasio (529 mg, 3,82 mmol), que se agitó a temperatura 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 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) 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

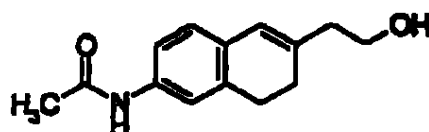


Borhidruro de sodio (72,4 mg, 1,91 mmol) se agrego a una solución de metanol (10 ml) de [6 - (acetilamino) - 1 - oxo - 1,2,3,4 - tetrahidro - 2 - naftalenil]acetato de metilo (527 mg, 1,91 mmol) obtenida en el Ejempl de referencia 100 bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agrego acetato de etilo, que se lavo 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 agrego ácido sulfúrico concentrado (0,14 ml) a una solución de ácido acético (7 ml) del aceite (404 mg, 1,46 mmol), que se agito a 40° C durante 5 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 destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se purifico 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

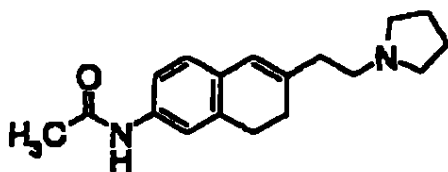


Hidruro alumínico de litio (242 mg, 6,38 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (16 ml) de [6 (acetilamino) - 3,4 - dihidro - 2 - naftalenil]acetato de metilo (827 mg, 3,19 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 101 bajo enfriamiento con hielo que se agitó a temperatura ambiente durante 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 secó 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

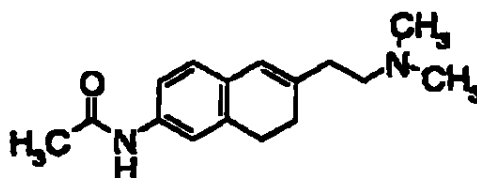


Cloruro de metansulfonilo (0,131 ml, 1,69 mmol) se agrego a una solución de dimetilformamida (7 ml) de N - [6 - (2 - hidroxietil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida (355 mg, 1,53 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 102 y trietilamina (0,235 ml, 1,69 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó durante 30 minutos. Se agrego pirrolidina (0,384 ml, 4,60 mmol) a la mezcla de reacción, que se agito a 60° C durante 4 horas. El solvente se destilo a presión reducida. Al residuo se agrego acetato de etilo, y se llevo a cabo la extracción utilizando ácido clorhídrico 1 N. Carbonato de potasio se agregó al extracto 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 seco sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se destilo a presión reducida. El residuo resultante se purifico 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

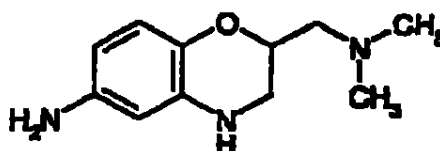


Cloruro de metansulfonilo (0,0393 ml, 0,469 mmol) se agrego a una solucion de dimetilformamida (2 ml) de N - [6 - (2 - hidroxietil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]acetamida (102 mg, 0,426 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 102 y trietilamina (0,0652 ml, 0,469 mmol) bajo enfriamiento con hielo, que se agito durante 30 minutos. Una solucion de tetrahidrofurano (0,64 ml) de dimetilamina 2 N se agrego a la mezcla de reaccion, que se agito a 60° C durante 5 horas. El solvente se destilo a presion reducida. Al residuo se agrego acetato de etilo, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acido clorhidrico 1 N. Al extracto se agrego carbonato de potasio para alcalinizarlo, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. El extracto se lavo con una solucion acuosa saturada de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destilo a presion reducida. El residuo resultante se purifico por cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el titulo (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 metodo 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 concentro Una solucion mixta de acetato de etilo y n - hexano (1 5) se agrego al residuo para su cristalización El producto cristalizado se recogio 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 solución 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 llevó a cabo la extraccion La capa organica se lavo y se concentró El residuo se sometio a cromatografia en columna de alumina, y se eluyo 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 - NMR (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)

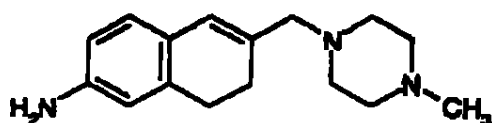
3) La 2 - [(dimetilamino)metil] - 6 - nitro - 1,4 - benzoxazina (760 mg, 3,2 mmol) obtenida en el punto 2) se disolvio en metanol (10 ml) A la solucion se agregaron acido clorhidrico concentrado (3ml) y hierro en polvo (0,80 g), la cual se agito durante 2 horas La mezcla de reaccion se concentro Una 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

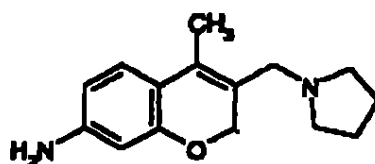


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

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

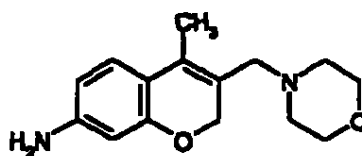


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo las mismas operaciones que en el Ejemplo 41 - 1) y el Ejemplo de referencia 69 en este orden, utilizando 1 - acetilamino - 3,4 - dihidrocromen - 1 - ona

$^1\text{H-NMR}$ (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

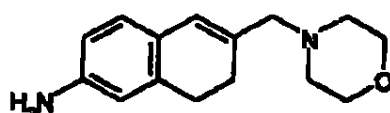


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo las mismas operaciones que en el Ejemplo 41 - 1) y el Ejemplo de referencia 69 en este orden, utilizando 1 - acetilamino - 3,4 - dihidrocromen - 1 - ona

$^1\text{H-NMR}$ (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

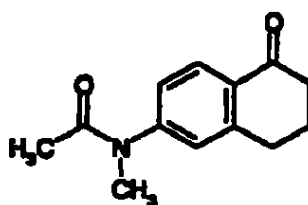


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo las mismas operaciones que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el 41 - 1)

$^1\text{H-NMR}$ (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

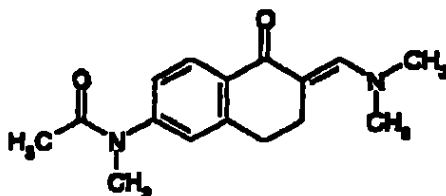


6 - acetamido - 1 - tetralona (13,7 g, 67,4 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml). A la solución se agregó borhidruro de sodio (aceite) (2,40 g, 101 mmol), la que se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2,5 horas. Después de enfriar, se agregó yoduro de metilo (20 ml) a la mezcla de reacción, 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 isopropílico 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 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - N - metilacetamida

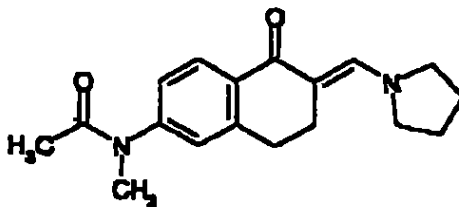


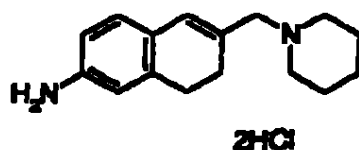
La N - metil - N - (5 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil)acetamida (4,3 g, 19,8 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 110 se disolvió en N,N - dimetilformamida - dimetilacetal (50 ml), que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo - éter diisopropílico 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



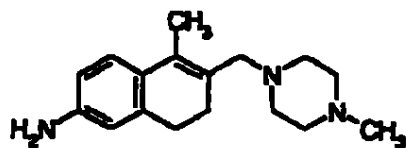


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 52, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

¹H - NMR (DMSO-d₆) 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

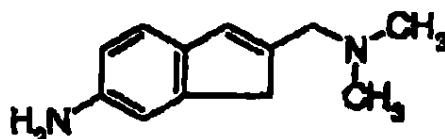


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 69, utilizando la 6 - acetamido - 2 - (N,N - dimetilaminometiliden) - 1 - tetralona obtenida en el Ejemplo 41 - 1)

^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

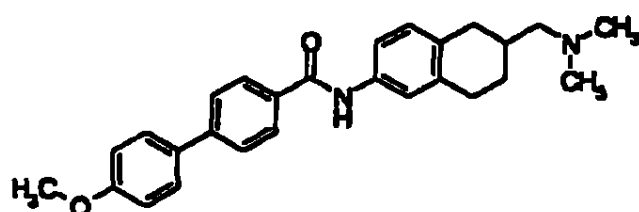


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 41 - 2), utilizando la N - [2 - [(E) - (dimetilamino)metiliden] - 1 - oxo - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 5 - il]acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 47

^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



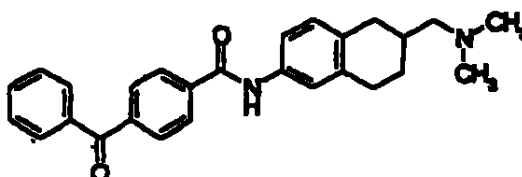
Una solución de DMF (0,25 ml) de HOBt 2 M, una solución de DMF (0,30 ml) de WSCD 2 M, trietilamina (0,14 ml) y DKAF (0,132 g) se agregaron a una solución de DMF (3 ml) de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina (0,139 g) y ácido 4 - (4 - metoxifenil) benzoico (0,118 g). Luego de agitar la 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 recrystalizó 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

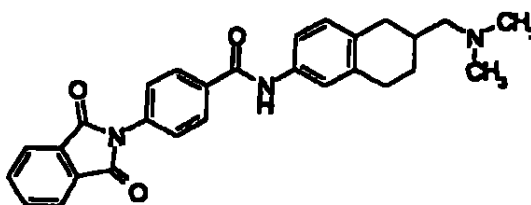
4 - benzoyl - N - [2 - (N,N - dimetilamino)etil - 6 - tetralinil] benzamida



Punto de fusión 193 - 196° C (solvente de recristalización acetato de etilo - hexano)

Ejemplo 3

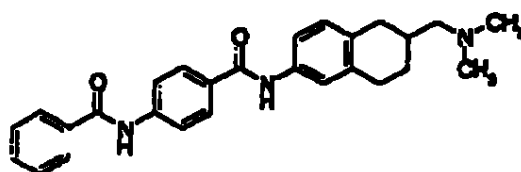
N - [2 - (N,N - dimetilamino)etil - 6 - tetralinil] - 4 - (1,3 - dioxo - 1,3 - dihidro - 2H - isoindol - 2 - il) benzamida



Punto de fusión 235 240° C (se lava con éter dietílico)

Ejemplo 4

4 - (benzoylamino) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)etil - 6 - tetralinil]benzamida



Clorhidrato de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina (139 mg), acido 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 reaccion a temperatura ambiente durante 20 horas utilizando un agitador, la mezcla de reaccion se vertio en agua, y la extracción se llevo a cabo utilizando acetato de etilo - THF (1 l) La capa organica se lavo con agua, una solucion 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 lavo con hexano para obtener el compuesto que figura en el titulo (181 mg)

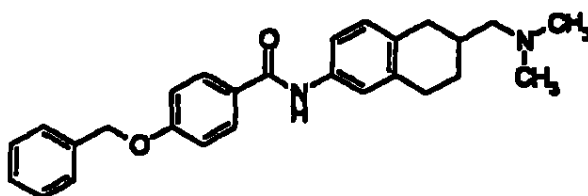
Punto de fusion 241 - 242° C

Solvente de lavado hexano

Los compuestos descriptos 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

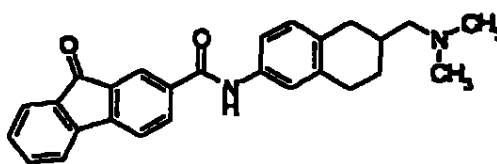


Punto de fusion 135 - 136° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 6

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 9 - oxo - 9H - fluoren - 2 - carboxamida

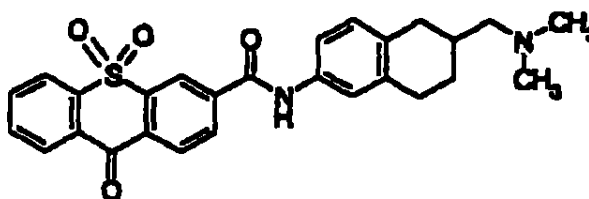


Punto de fusión 224 - 226° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 7

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 9,10,10 - trioxo - 9, 10 - dihidro - 101⁶ - trioxanten - 3 - carboxamida

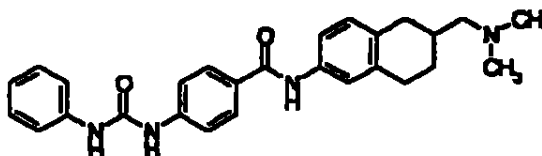


Punto de fusión 222 - 223° C (descomposición)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 8

(4 - anilino-carbonyl)amino - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

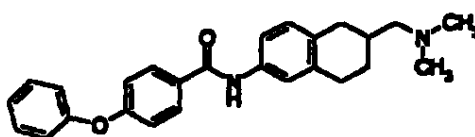


Punto de fusión 216 - 217° C (descomposición)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 9

N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - 4 - fenoxi - benzamida

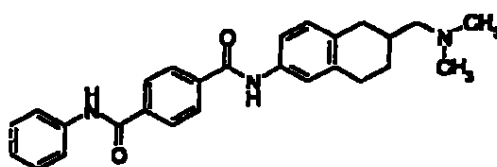


Punto de fusion 137 - 139° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 10

N' - [2 - (N, N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil] - N'' - fenil tereftalamida

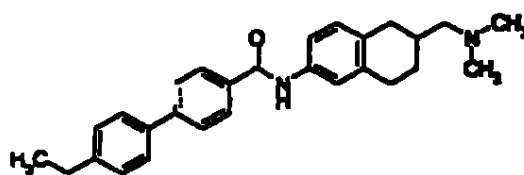


Punto de fusion 238 - 240° C (descomposicion)

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 11

(4' - etilbifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

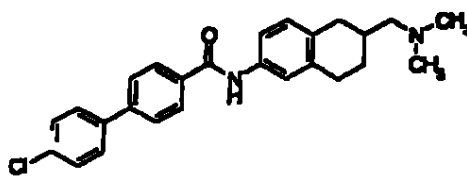


Punto de fusion 137 - 138° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 12

(4' - clorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)etil - 6 - tetralinil]carboxamida

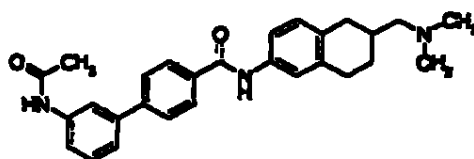


Punto de fusion 187 - 189° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 13

(4' - acetilaminobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino) metil - 6 - tetralinil]carboxamida

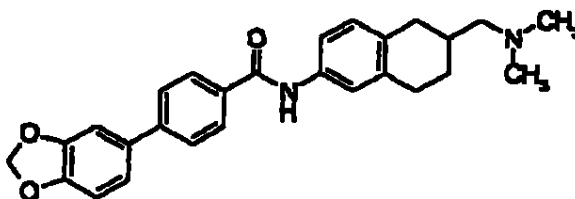


Punto de fusion 183 - 186° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 14

4 - (1,3 - benzodioxol - 5 - il) - N - [2 - N,N - dimetilamino)etil - 6 - tetralinil]benzamida



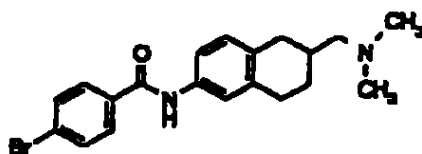
Punto de fusion 174 - 176° C

Solvente de lavado hexano

Ejemplo 15

4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)etil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida

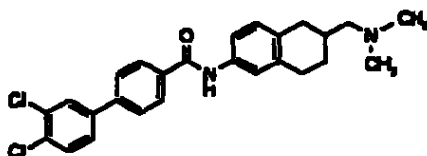
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1



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 - diclorofenilbórico (solución al 50 % en peso de THF - H₂O, 0,473 ml, 1,24 mmol), y una solución de carbonato de sodio 2 N (1,03 ml, 2,07 mmol) se disolvieron en 50 ml de dimetoxietano, luego se agregó tetrakis(trifenil)fosfina de paladio (35,8 mg, 0,031 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, que se agitó a 90° C durante 15 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, la cual se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó utilizando sulfato de

magnesio anhidro, y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo se refinó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo n - hexano - acetato de etilo = 3 l), 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 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ 0,1 H_2O

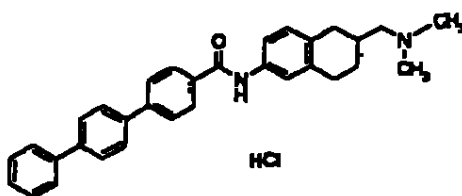
Calculado C, 68,60, H, 5,80, N, 6,15

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 - bifenilborico (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 agitó La mezcla de reaccion 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)

Analisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

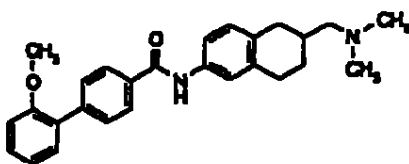
Calculado C, 72,10, H, 7,00, N, 5,25

Hallado C, 71,81, H, 6,57, N, 5,08

Punto de fusion 220°C (descomposición) (solvente de cristalización metanol - eter dietilico)

Ejemplo 18

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



1978
1978
1914

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 - tetrahydro - 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 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$

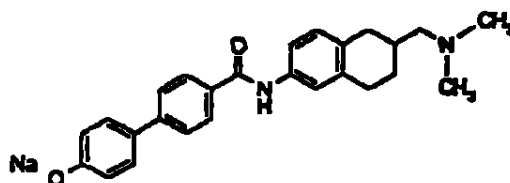
Calculado C, 77,89, H, 7,31, N, 6,73

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 sódica de N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 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 - tetrahydro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) y ácido 4 - hidroxifenilbónico (107 mg, 0,775 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{Na} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$

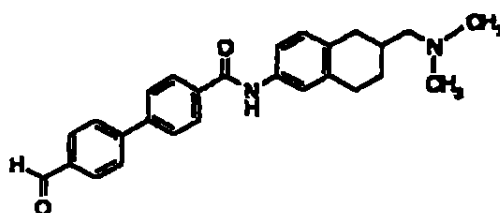
Calculado C, 73,29, H, 6,48, N, 6,59

Hallado C, 73,25, H, 6,18, N, 6,36

Punto de fusión 246 - 248° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter dietílico)

Ejemplo 20

N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 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 - tetrahydro - 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 $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$

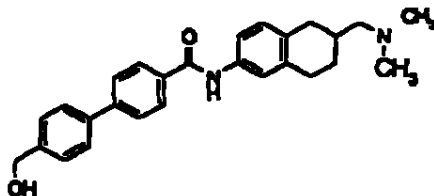
Calculado C, 77,93, H, 6,88, N, 6,73

Hallado C, 77,89, H, 6,75, N, 6,71

Punto de fusión 130 - 132° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter 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 l) (2,4 ml), luego se agregó borhidruro de sodio (18,3 mg, 0,485 mmol) que se

agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, que se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo se pulverizó utilizando éter - n - hexano para obtener el compuesto que figura en el título (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 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$

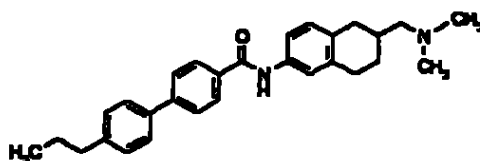
Calculado C, 77,56, H, 7,33, N, 6,70

Hallado C, 77,53, H, 7,27, N 6,55

Punto de fusión $138 - 139^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización: acetato de etilo - éter dietílico)

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)

¹H-NMR (CDCl₃) 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 C₂₉H₃₄N₂O

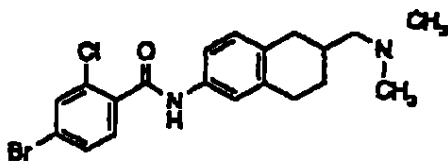
Calculado C, 81,65, H, 8,03, N, 6,57

Hallado C, 81,30, H, 7,94, N 6,40

Punto de fusión 186 - 188° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter 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 titulo (483 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahydro - 2 - naftalenil)metil] - N,N - dimetilamina (300 mg, 1,47 mmol) y acido 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)

Analisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrClN}_2\text{O}$

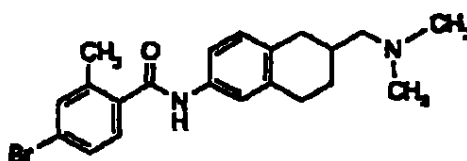
Calculado C, 56,96, H, 5,26, N, 6,64

Hallado C, 57,09, H, 5,37, N, 6,55

Punto de fusión 130 - 132° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 24

4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil] - 2 - metilbenzamida



El compuesto que figura en el titulo (418 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo metodo 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 acido 4 - bromo - 2 - metilbenzico (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 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}$

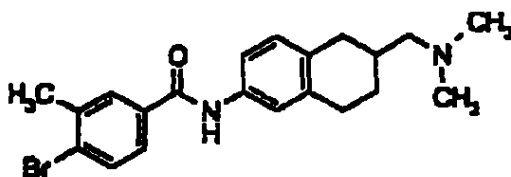
Calculado C, 62,85, H, 6,28, N, 6,98

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 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}$

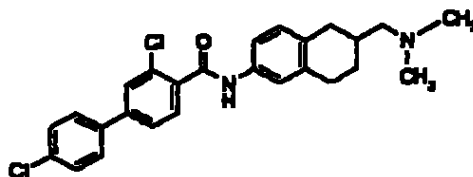
Calculado C, 62,85, H, 6,28, N, 6,98

Hallado C, 62,84, H, 6,05 N, 6,93

Punto de fusión $154 - 155^\circ \text{C}$ (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 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

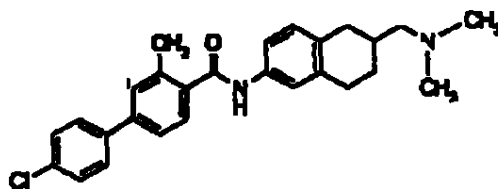
Calculado C, 68,87, H, 5,78, N, 6,18

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 - tetrahydro - 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 - tetrahydro - 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 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$

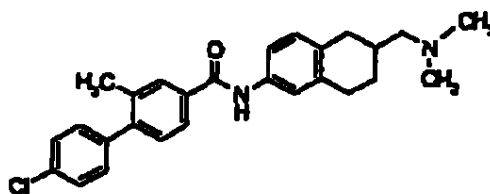
Calculado C, 71,90, H, 6,93, N, 6,21

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 - tetrahydro - 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 - tetrahydro - 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 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$

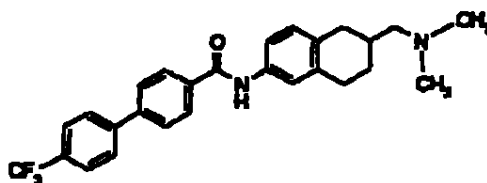
Calculado C, 74,28, H, 6,79, N, 6,42

Hallado C, 74,27, H, 6,73, N 6,27

Punto de fusión $193 - 195^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter 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]benzamidá (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, y ácido 4 - trifluorometilfenilbórico (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 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$

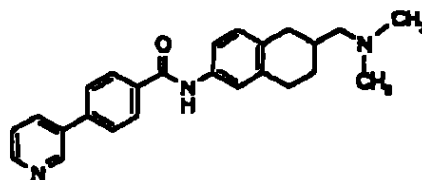
Calculado C, 71,66, H, 6,01, N, 6,19

Hallado C, 71,44, H, 6,05, N 6,09

Punto de fusión 205 - 206° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter 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 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$

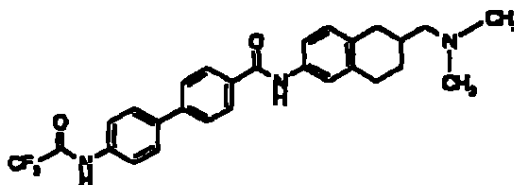
Calculado C, 77,53, H, 7,08, N, 10,85

Hallado C, 77,42, H, 7,05, N, 10,58

Punto de fusión 177 - 178° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter 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)

Analisis elemental para $C_{28}H_{28}F_3N_1O_2$

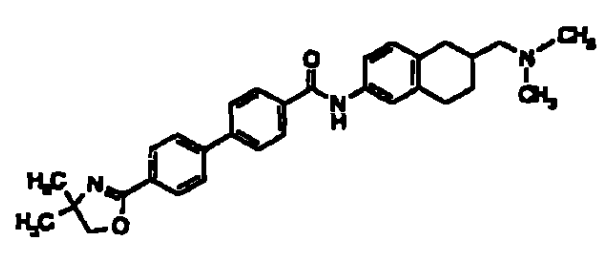
Calculado C, 67,87, H, 5,70 N, 8,48

Hallado C, 67,70, H, 5,53, N, 5,42

Punto de fusion 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 metodo 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 acido 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)

Análisis elemental para $C_{11}H_{13}N_3O_2 \cdot 0,2 H_2O$

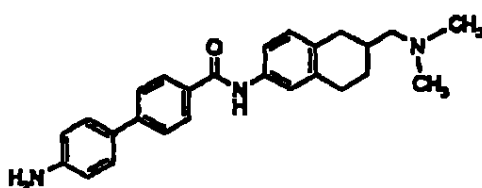
Calculado C, 76,74, H, 7,35, N, 8,66

Hallado C, 76,70, H, 7,19, N, 8,49

Punto de fusión 185 - 187° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

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 suspendió en una solución mixta de metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), luego se agregó hidróxido de sodio 1 N (3,4 ml) que se agitó a 50° C durante 16 horas. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo se pulverizó utilizando agua para obtener el compuesto que figura en el título (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 $C_{26}H_{29}N_3O \cdot 1,1 H_2O$

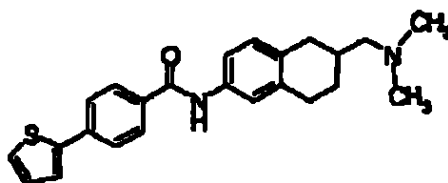
Calculado C, 74,47, H, 7,50, N, 10,02

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 - tetrahidro - 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 - tetrahidro - 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 $C_{24}H_{26}N_2OS$

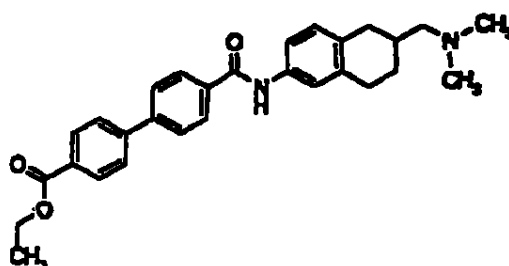
Calculado C, 73,81, H, 6,71, N, 7,17

Hallado C, 73,49, H, 6,59, N, 7,14

Punto de fusion 165 - 166° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 35

Etil 4' - [[[6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 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 - tetrahydro - 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 C₂₉H₁₂N₂O₃

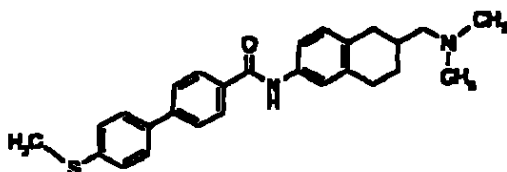
Calculado C, 76,29, H, 7,06, N, 6,14

Hallado C, 76,25, H, 7,07, N, 6,09

Punto de fusion 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' - (metilsulfonil) [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]benzamidato (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

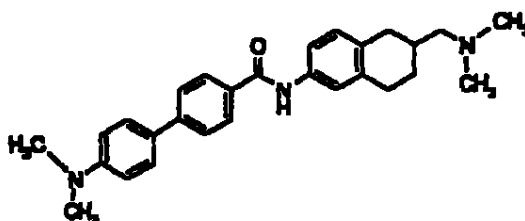
Calculado C, 74,69, H, 7,04, N, 6,45

Hallado C, 74,63, H, 7,03, N, 6,11

Punto de fusion 178 - 180° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 37

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



La 4' - amino - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 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 secó utilizando sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo se refinó utilizando cromatografía en columna de alumina (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.

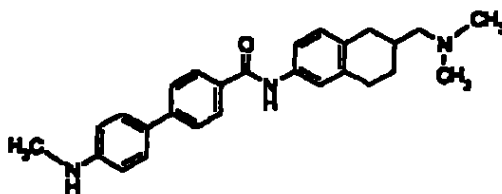
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,32 (1H, m), 1,90 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,15 - 2,35 (3H, m), 2,77 (3H, m), 2,97 (6H, s), 6,82 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,03 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,74 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,98 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 10,04 (1H, 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

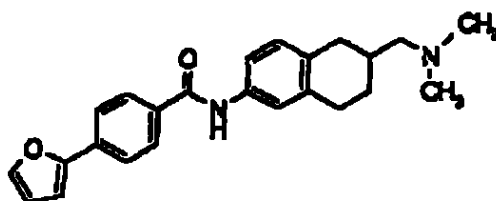
(1H, d, J=8,7 Hz), 7,49 (4H, m), 7,70 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,02 (1H, s)

FABMS (pos) 414,3 [M+H]⁺

Punto de fusión 163 - 165° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 39

N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil] - 4 - (2 - furil)benzamida



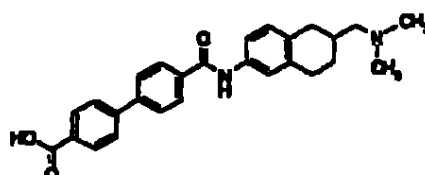
El compuesto que figura en el título (67 mg) se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la 4 - bromo - N - [6 - [(N,N - dimetil)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida (250 mg, 0,645 mmol) obtenida en el Ejemplo 15, ácido y 2 - furilborico (86,7 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 disolvió en una solución mixta de etanol (3 ml) y agua (0,5 ml) A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,329 ml) a temperatura ambiente, la cual se agitó a 90° C durante 5 horas. Luego de destilar el solvente a presión reducida, se agregó agua al residuo, luego se agregó ácido clorhídrico 1 N (0,329 ml) y la mezcla de reacción se agitó. El producto crudo precipitado se recogió por filtración, y se lavó con agua para obtener el compuesto que figura en el título (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)

Análisis elemental para C₂₇H₂₈N₂O 1,2 H₂O

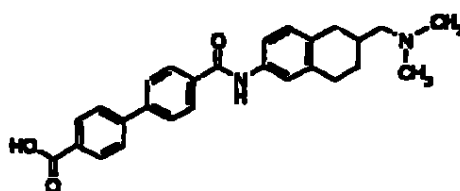
Calculado C, 69,81, H, 6,94, N, 6,03

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 metodo conocido en la literatura (Journal of Organic Chemistry 27, 70 (1962)) se disolvio en 50 ml de DMF dimetilacetal, que se agito a 110° C durante 2 horas. El precipitado se recogio por filtración, y se lavó 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 agregó borhidruro de sodio (6,56 g, 0,173 mol) a la solución bajo enfriamiento con hielo, que se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se agregaron acetato de etilo y una solución de carbonato de hidrógeno sódico, y se llevó a cabo la extracción. La capa de acetato de etilo se concentró, 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 concentró, 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 concentró, 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 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$

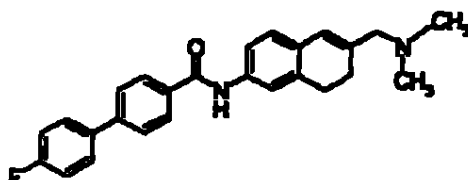
Calculado C, 74,90, H, 6,04, N, 6,72

Hallado C, 74,64, H, 6,14, N, 6,56

Punto de fusion 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

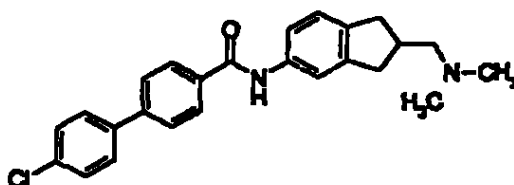
Calculado C, 77,97, H, 6,29, N, 6,99

Hallado C, 77,90, H, 6,23, N, 6,58

Punto de fusion 190 - 193° C (solvente de cristalización, acetato de etil - 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 agregó 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 destiló a presión reducida. Acetato de etilo se agregó al residuo, que se lavó con una solución de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó utilizando sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. Utilizando la sustancia oleosa obtenida, se llevó a cabo la misma operación que en Ejemplo 1 para obtener el compuesto que figura en el título (30 mg)

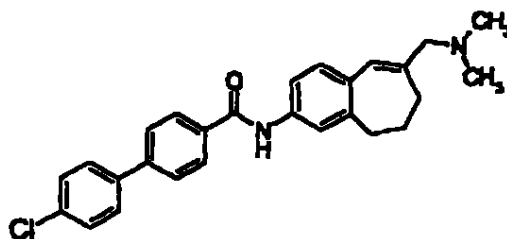
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,16 (6H, s), 2,22 (2H, d, $J=6,7$ Hz), 2,61 (4H, m), 2,97 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,47 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,56 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,05 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 10,17 (1H, s)

FAB (pos) 405,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Punto de fusión 192 - 194° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 44

4' - cloro - N - [8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



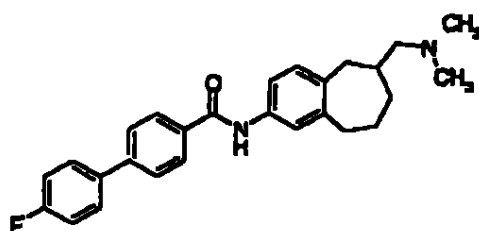
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 8 - [(dimetilamino)metil] - 6,7 - dihidro - 5H - benzo[a]ciclohepten - 3 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 50.

$^1\text{H-NMR}$ (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 fusion 183 - 185° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter dietilico)

Ejemplo 45

4' - fluoro - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 6,7,8,9 tetrahydro - 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 - tetrahydro - 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

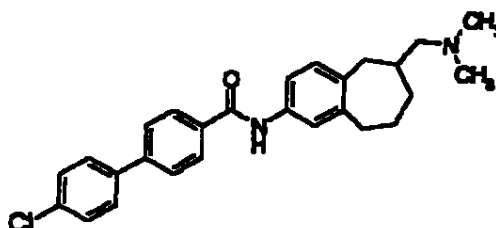
Calculado C, 77,85, H, 7,02, N, 6,73

Hallado C, 78,18, H, 7,09, N, 6,74

Punto de fusion 167 - 169° C (solvente de cristalización eter dietilico)

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 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$

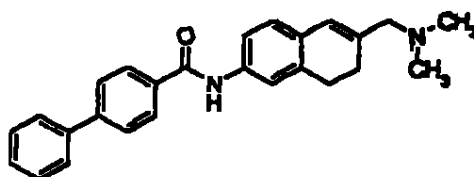
Calculado C, 74,90 H, 6,75, N, 6,47

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)

¹H-NMR (CDCl₃) 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 C₂₆H₂₆N₂O

Calculado C 81,64, H, 6,85, N, 7,32

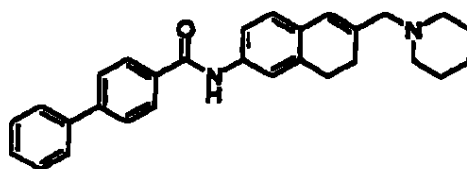
Hallado C, 81,65, H, 6,79, N, 6,91

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

1948/1998



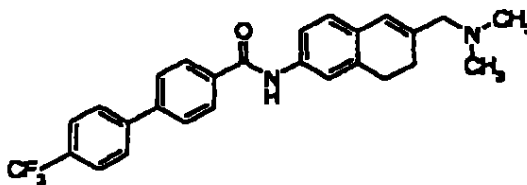
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 52

$^1\text{H-NMR}$ (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



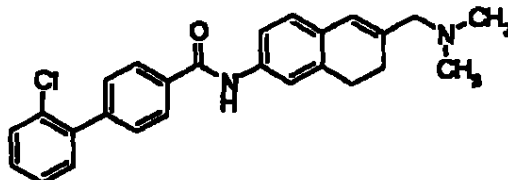
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (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 $214 - 216^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter 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 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$

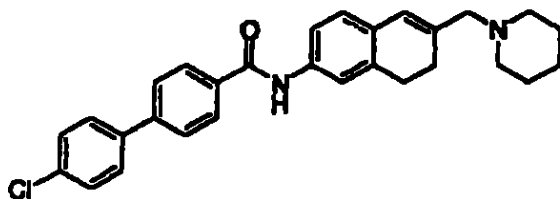
Calculado C, 74,90, H, 6,04; N, 6,72

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

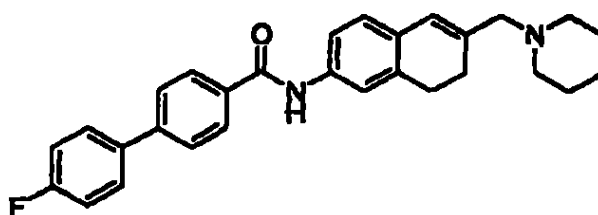
extracto se lavo con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se refinó utilizando cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo tetrahydrofurano - n - hexano = 1 : 5), y se cristalizó utilizando tetrahydrofurano - 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 $209 - 211^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización tetrahydrofurano - 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 -

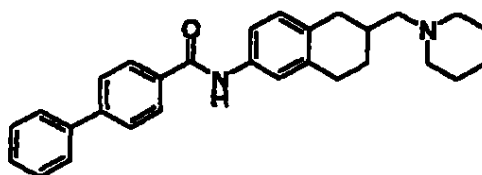
piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejempl
de referencia 52

$^1\text{H-NMR}$ (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 fusion 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



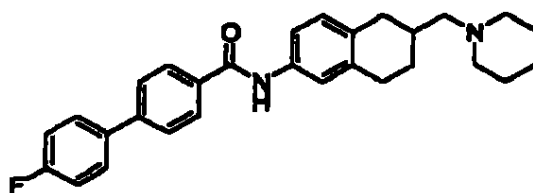
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la
misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 -
piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el
Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (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)

• Analisis elemental para C₂₉H₃₁FN₂O

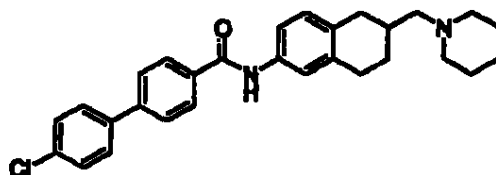
Calculado C, 78,70, H, 7,08, N, 6,33

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 - tetrahydro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



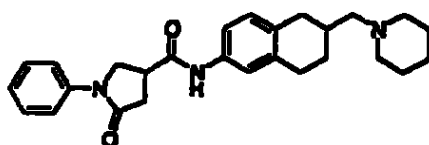
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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 - tetrahydro - 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 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$

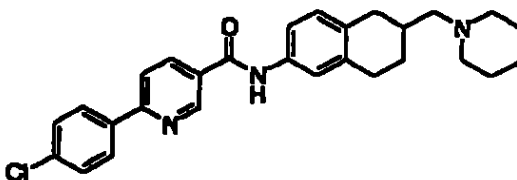
Calculado C, 75,14, H, 7,71, N, 9,74

Hallado C, 75,01, H, 7,33, N 9,43

Punto de fusión $162 - 164^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 57

6 - (4 - clorofenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



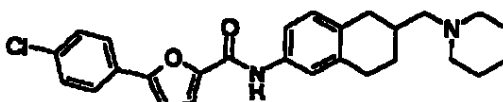
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (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



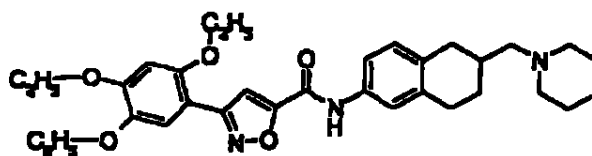
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (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

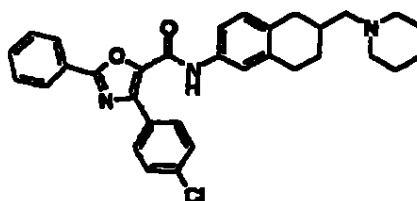


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

$^1\text{H-NMR}$ (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

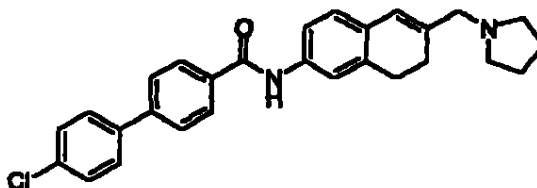


El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - piperidinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 53

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,26 - 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 titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 -

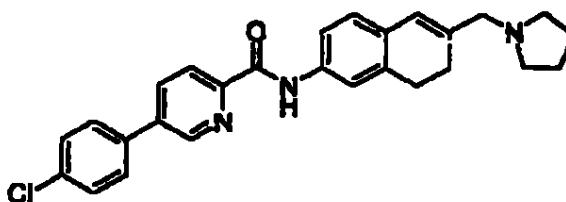
(clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] (1,1' - bifenil 1 - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia Ejemplo 56

Punto de fusión 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



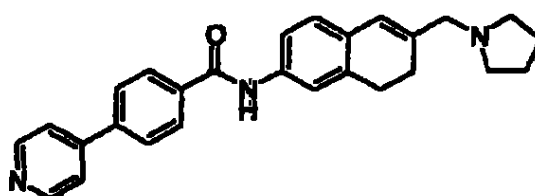
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil 1 - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

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

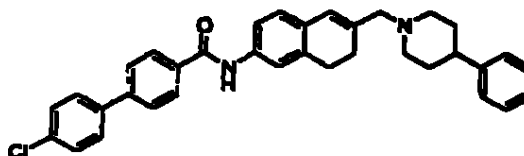


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la
misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 -
pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el
Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (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



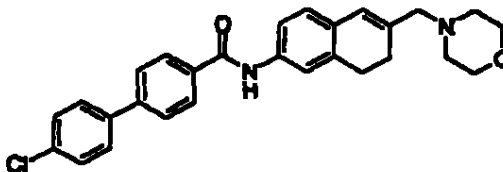
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil 1 - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

¹H-NMR (CDCl₃) 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



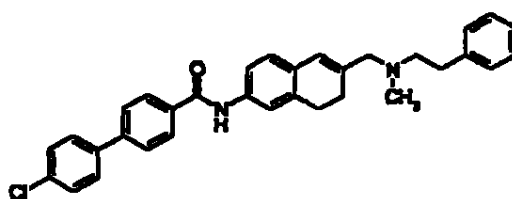
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (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

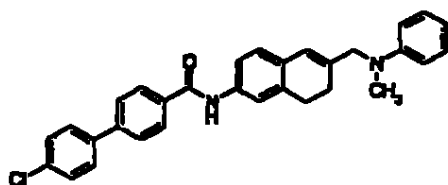


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (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 fusión 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

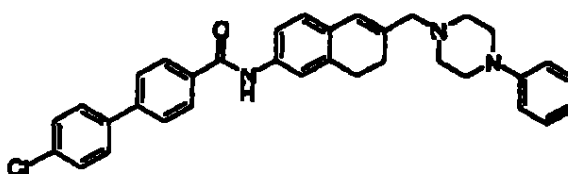


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (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 (14H, m)
 Punto de fusión 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



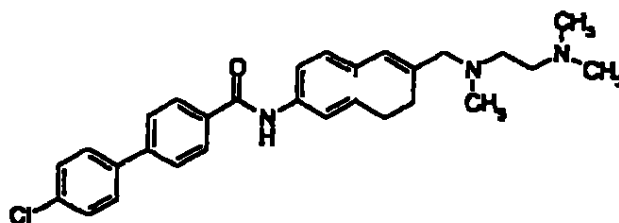
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (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



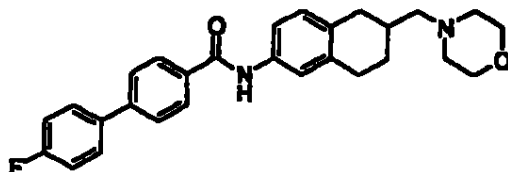
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (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° C (solvente de cristalización tetrahydrofurano - n - hexano)

Ejemplo 70

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



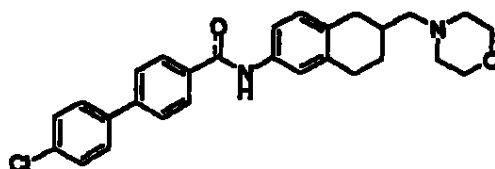
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 57

$^1\text{H-NMR}$ (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 - tetrahydro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



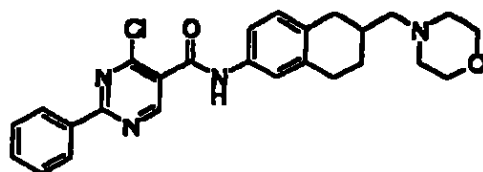
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 57

$^1\text{H-NMR}$ (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

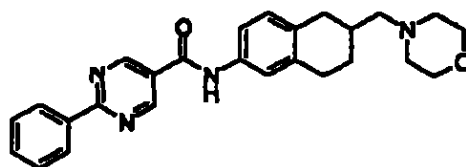


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 57

¹H-NMR (CDCl₃) 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

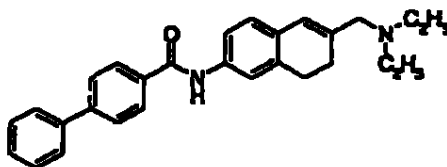


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo de referencia 48, utilizando la 4 - cloro - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalil] - 2 - fenil - 5 - pirimidincarboxamida obtenida en Ejemplo 72

¹H-NMR (CDCl₃) 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 - dihydro - 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 - dihydro - 2 - naftalenil] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 58

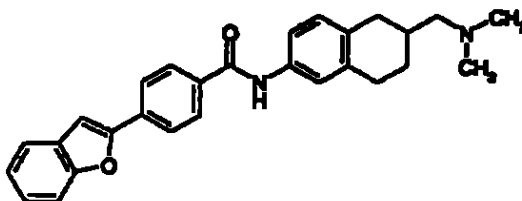
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,24 (6H, t, J=7,2 Hz), 2,33 (2H, t, J=5,1 Hz), 2,53 (4H, q, J=7,2 Hz), 2,84 (2H, t, J=5,1 Hz), 3,11 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,02

(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 tetrahydrofurano - n - hexano)

Ejemplo 75

4 - (2 - benzo[b]furanil) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

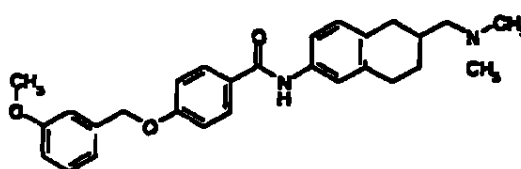


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusion 192 - 194° C (solvente de cristalización tetrahydrofurano - eter isopropilico)

Ejemplo 76

4 - (3 - metoxibenciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilamun - 6 - tetralinil] benzamida

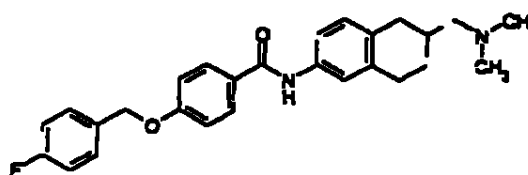


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - aminodimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 102 - 104° C (solvente de cristalización éter isopropílico)

Ejemplo 77

4 - (4 - fluorobenciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilamino tetralinil]benzamida

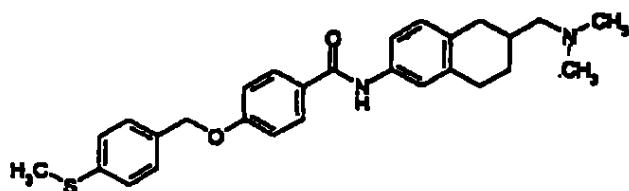


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - aminodimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 165 - 167° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - hexano)

Ejemplo 78

4 - [4 - (metilsulfanil)benciloxi] - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

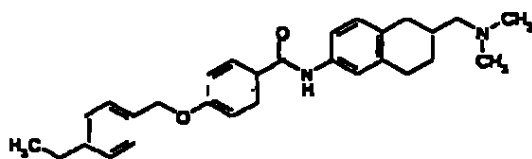


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 162 - 163° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - hexano)

Ejemplo 79

4 - (4 - etilbenciloxi) - N - [2 - (N,N - dimetilaminometil - 6 - tetralinil]benzamida

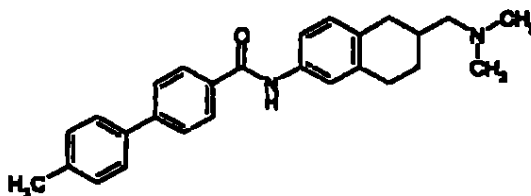


El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusion 120 - 122° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - eter isopropilico)

Ejemplo 80

(4' - metilbifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida

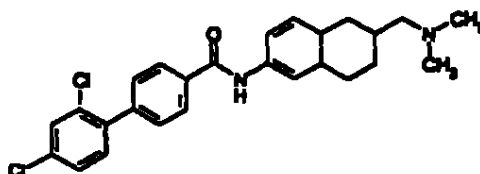


El compuesto que figura en el titulo se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 4, utilizando el clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina.

Punto de fusion 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

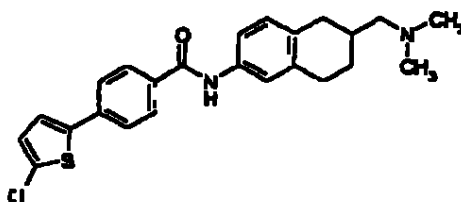


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 188 - 189° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - hexano)

Ejemplo 82

4 - (5 - cloro - 2 - tienil - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]benzamida

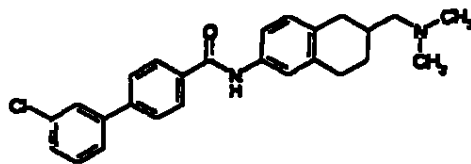


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - (N,N - dimetilamino)metiltetralina

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

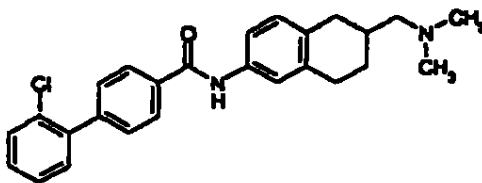


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4, utilizando clorhidrato de 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina

Punto de fusión 138 - 139° C (solvente de cristalización tetrahydrofurano - eter isopropílico)

Ejemplo 84

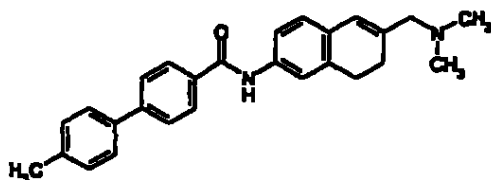
(2' - clorobifenil - 4 - il) - N - [2 - (N,N - dimetilamino)metil - 6 - tetralinil]carboxamida



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

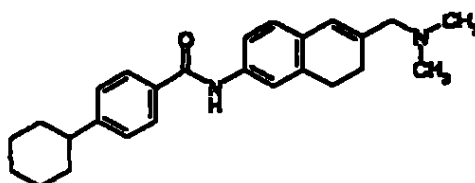
Calculado C, 81,78, H, 7,12, N, 7,06

Hallado C, 81,51, H, 7,22, N, 6,93

Punto de fusion 195 - 196° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter disopropilico)

Ejemplo 86

4 - ciclohexil - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]benzamida



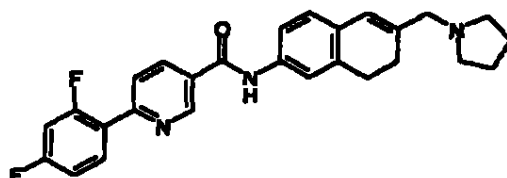
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo 41 - 2)

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 fusion 179 - 181° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter disopropilico)

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 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$

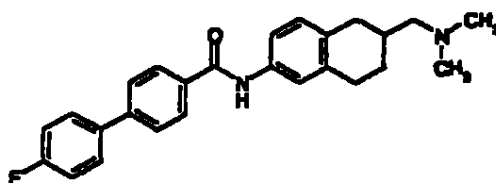
Calculado C, 72,79, H, 5,66, N, 9,43

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 disopropílico)

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 mmD 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 isopropílico 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)

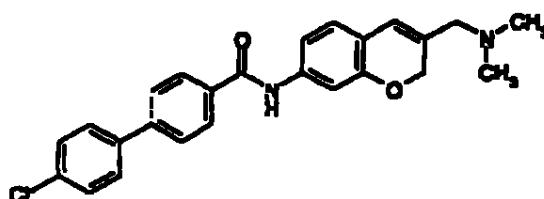
(-) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

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

976
1976
1978



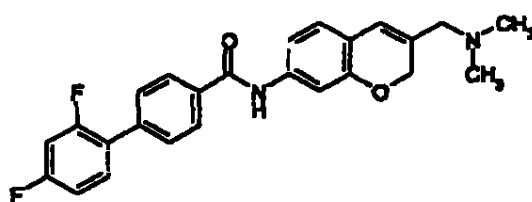
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromo - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 59

$^1\text{H-NMR}$ (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 - cromo - 7 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



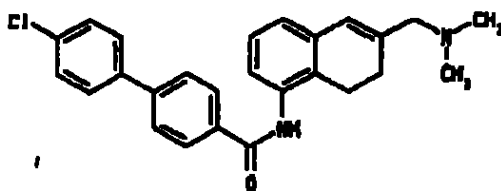
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejempl de referencia 59

$^1\text{H-NMR}$ (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 duso propílico)

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

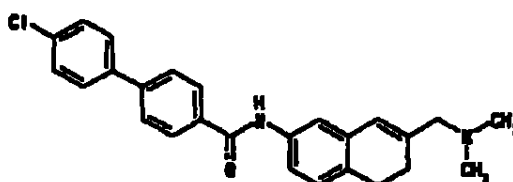
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,34 (6H, s), 2,36 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,80 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,00 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,94 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,21 (1H, t,

$J=7,8$ 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



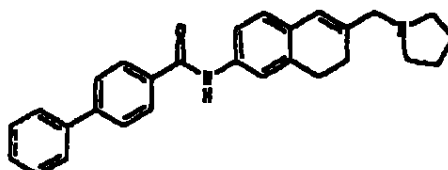
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la 7 - [(dimetilamino)metil] - 5,6 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 61

$^1\text{H-NMR}$ (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

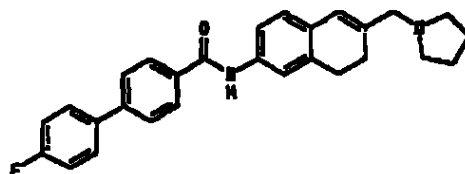
Calculado C, 82,32, H, 6,91, N, 6,86

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,75 - 1,90 (4H, m), 2,35 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,45 - 2,60 (4H, m), 2,84 (2H, t, $J=8,2\text{ Hz}$), 3,18 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,01 (1H, d, $J=8,1\text{ Hz}$), 7,16 (2H, t, $J=8,1\text{ Hz}$), 7,38 (1H, d, $J=8,1\text{ Hz}$), 7,48 (1H, brs), 7,56 - 7,61 (2H, m), 7,64 (2H, d, $J=8,4\text{ Hz}$), 7,83 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,4\text{ Hz}$)

Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}$

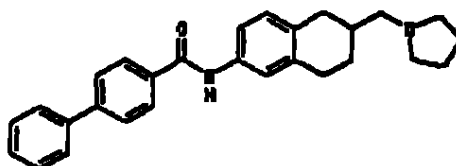
Calculado C, 78,85, H, 6,38, N, 6,57

Hallado C, 78,75, H, 6,39, N 6,45

Punto de fusión 189 - 192° C (solvente de cristalización éter 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

$^1\text{H-NMR}$ (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), 7,29 (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 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$

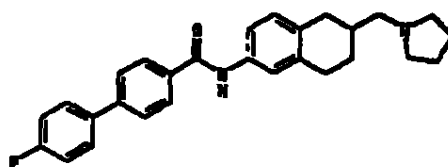
Calculado C, 81,91, H, 7,37, N, 6,82

Hallado C, 81,53, H, 7,25, N, 6,86

Punto de fusión 144 - 146° C (solvente de cristalización éter disopropílico)

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 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}$

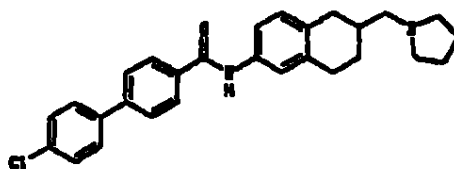
Calculado C, 78,48, H, 6,82, N, 6,54

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 - piperidinilmetil) - 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 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$

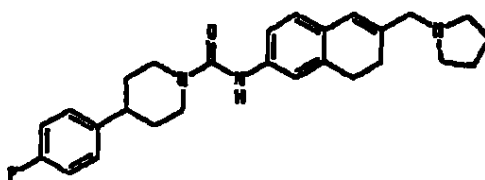
Calculado C, 75,57, H, 6,57, N, 6,30

Hallado C, 75,26, H, 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



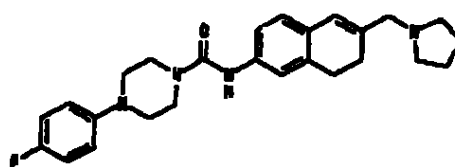
La 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54 (50 mg, 0,22 mmol) y piridina (35 mg, 0,44 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se agregó clorocarbonato de fenilo (38 mg, 0,24 mol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y al residuo se agregó 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 reacción a temperatura ambiente mientras se agitaba, y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua, y se llevó a cabo la extracción. La capa orgánica se lavó con agua, y se concentró. Éter diisopropílico se agregó al residuo. El producto cristalizado se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico 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 fusion 182 - 185° C (solvente de cristalización eter 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

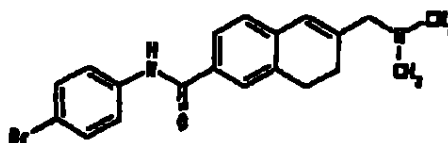
Calculado C, 71,86, H, 7,19, N, 12,89

Hallado C, 71,68, H, 7,35, N, 12,65

Punto de fusion 179 - 181° C (solvente de cristalización eter diisopropílico)

Ejemplo 101

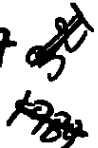
N - (4 - bromofenil) - 6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalencarboxamida



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 agito a 120° C durante 16 horas. La mezcla de reaccion se concentró. Al residuo se agregaron acetato de etilo y agua, y se llevo a cabo la extraccion. La capa organica se lavo con agua, y se concentro. El residuo se lavo con acetato de etilo - n - hexano (1 l), para obtener acido 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 -

1987 

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 separacion del liquido La capa organica se concentro El residuo se disolvio en una solución mixta de acido acetico (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml), que se agito a 70° C durante 5 horas La mezcla de reacción se concentro Al residuo se agregaron una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 N y acetato de etilo, y se llevo a cabo la extracción 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), y el eluyente se lavo con éter diisopropilico, 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

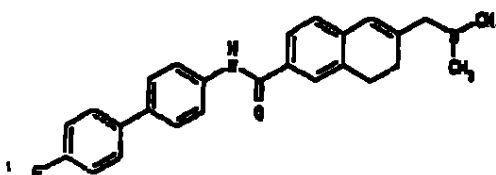
Hallado C, 61,98, H, 5,43, N, 7,07

Punto de fusión 175 - 179° C (solvente de cristalización éter diisopropilico)

Ejemplo 102

6 - [(dimetilamino)metil] - N - (4' - fluoro (1,1' - bifenil) - 4 - il) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalencarboxamida

3/198
19/198



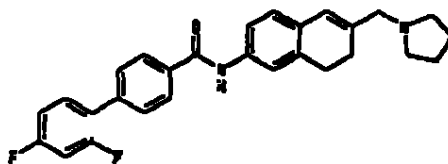
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 16, utilizando la N - (4 bromofenil) - 6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalencarboxamida (170 mg, 0,44 mmol) obtenida en el Ejemplo 101 y ácido 4 - fluorofenilbórico (74 mg, 0,53 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃) 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



208
1996
1992

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 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$

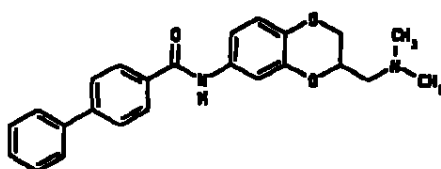
Calculado C, 75,66, H, 5,90, N, 6,30

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 -

208
1991
4993

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 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

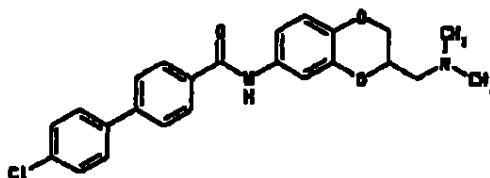
Calculado C, 74,21, H, 6,23, N, 7,21

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



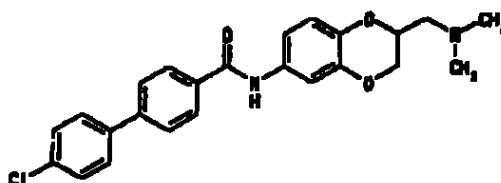
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo blanco por el mismo método que en el Ejemplo 1, utilizando la N,N - dimetil - N - [(7 - amino - 2,3 - dihidro - 1,4 - benzodioxin - 2 - il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de referencia 62

$^1\text{H-NMR}$ (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 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$

1993
1995

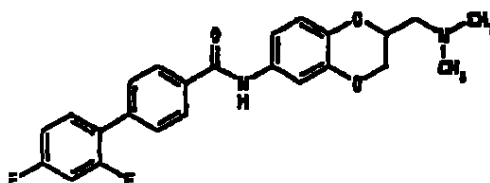
Calculado C, 68,16, H, 5,48, N, 6,62

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

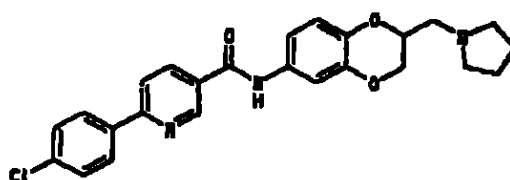
Hallado C, 67,75, H, 5,09, N, 6,48

1994/10/15
1998

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 C₂₃H₂₄ClN₃O₃

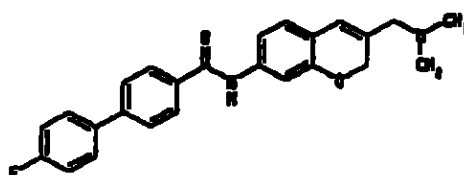
Calculado C, 66,74, H, 5,38, N, 9,34

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 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$

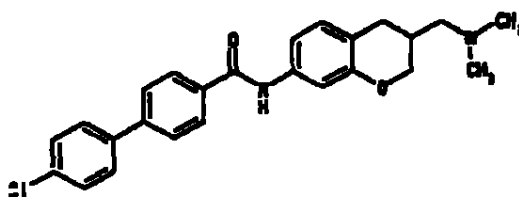
Calculado C, 74,61, H, 5,76, N, 6,96

Hallado C, 74,35, H, 5,68, N, 6,74

Punto de fusión $192 - 195^\circ \text{C}$ (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

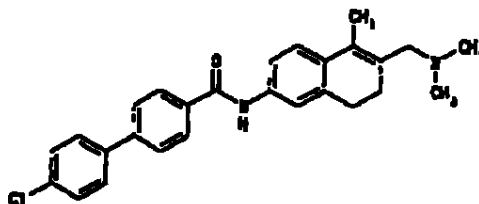


El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la N - [(7 - amino - 3,4 - dihidro - 2H - cromen - 3 - il)metil] - N,N - dimetilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 65

$^1\text{H-NMR}$ (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 cab la misma operacion 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 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$

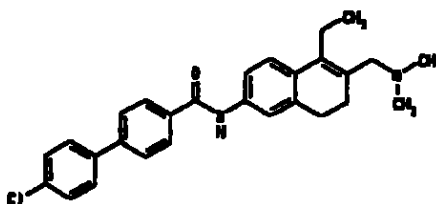
Calculado C, 75,25, H, 6,31, N, 6,50

Hallado C, 74,86, H, 6,20, N, 6,42

Punto de fusión 199 - 204° 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 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$

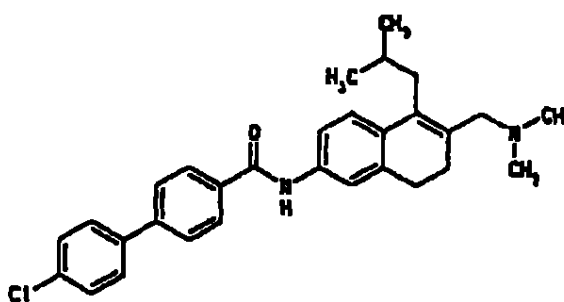
Calculado C, 75,57, H, 6,57, N, 6,30

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 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$

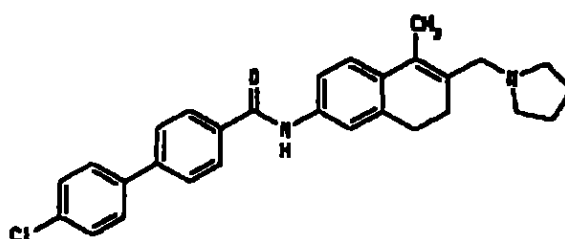
Calculado C, 76,17, H, 7,03, N 5,92

Hallado C, 75,91, H, 7,19, N, 5,72

Punto de fusión $159 - 162^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización éter 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 -

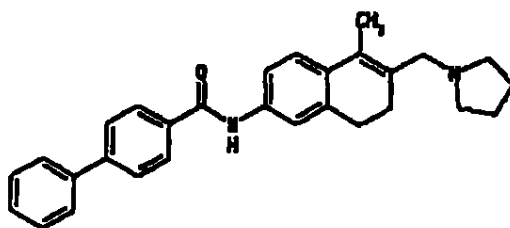
pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

$^1\text{H-NMR}$ (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 disopropílico)

Ejemplo 115

N - [5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][11 - 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

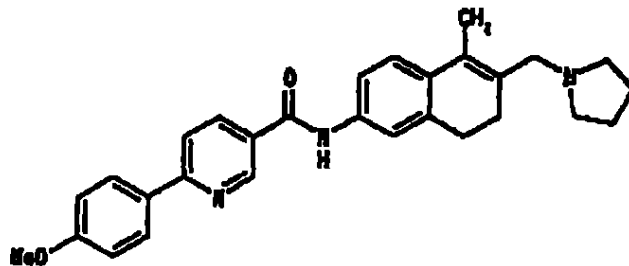
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,78 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,35 - 2,40 (2H, m), 2,53 (4H, m), 2,70 - 2,78 (2H, m), 3,28 (2H, s), 7,26 - 7,28 (1H, m), 7,40 - 7,50

(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

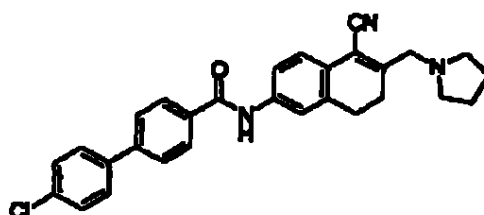
Calculado C, 76,79, H, 6,89, N, 9,26

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

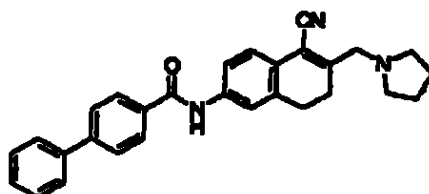
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,73 (4H, m), 2,50 (4H, m), 2,56 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,49 (2H, s), 7,32 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,57 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,56 - 7,87 (6H, m), 8,07 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,40 (1H, s)

FABMS (pos) 468,2 [M+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 operacion 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 acido [1,1' - bifenil] - 4 - carboxilico

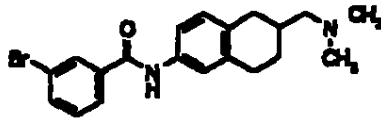
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,81 (4H, m), 2,62 (6H, m), 2,88 (2H, m), 3,56 (2H, s), 7,41 (2H, m), 7,46 (3H, m), 7,64 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,73 (3H, m), 7,88 (1H, s), 7,95 (2H, d, J=8,1 Hz)

FABMS (pos) 434,2 [M+H]⁺

Punto de fusion 168 - 170° C (solvente de cristalización eter diisopropilico)

Ejemplo 119

3 - bromo - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil]benzamida

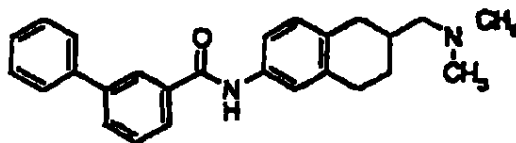
2004 2/5
2006

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

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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

2005
2007

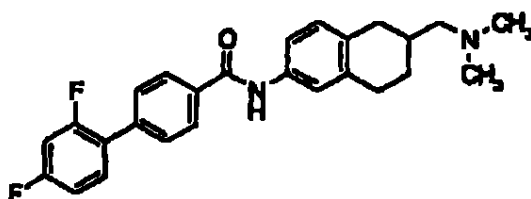
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,43 (1H, m), 2,02 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,42 (1H, m), 2,81 (6H, s), 2,88 (3H, m), 3,09 (2H, m), 7,06 (1H, m), 7,42 - 7,65 (6H, m), 7,78 - 7,95 (4H, m), 8,22 (1H, s), 10,27 (1H, s)

FABMS (pos) 385,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Punto de fusion 145 - 148° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter disopropilico)

Ejemplo 121

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



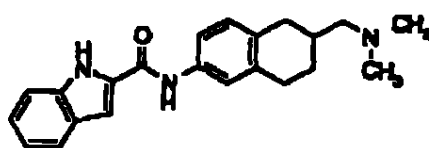
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando 6 - amino - 2 - [(N,N - dimetilamino)metil]tetralina y ácido 2', 4' - difluoro[1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico

$^1\text{H-NMR}$ (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 fusion 162 - 163° C (solvente de cristalización acetato de etil - eter 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 - eter diisopropílico)

Ejemplo 123

CN(C)c1ccc2cc(NC(=O)c3ccc(cc3)c4ccccc4)ccc2c1

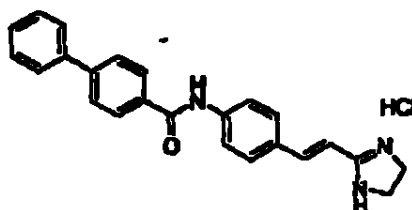
Una solución de tetrahydrofurano (0,146 ml, 0,293 mmol) de N - (6 - oxo - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naftalenil) [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (10 mg, 0,029 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 72 y dimetilamina 2 N se agregó a una solución de ácido acético - tetrahydrofurano (1 l) (0,5 ml), 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 destilo a presion reducida. Una pequeña cantidad de agua se agrego al residuo resultante para obtener el compuesto que figura en el titulo (124 mg) como un polvo incoloro

¹H-NMR (DMSO-d₆, 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)

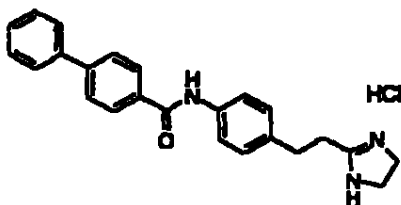
Analisis elemental para C₂₄H₂₁N₃O · HCl · 1,5 H₂O

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

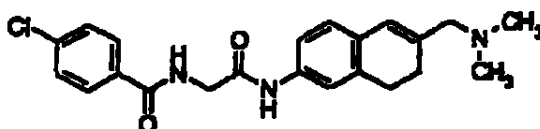


Paladio sobre carbono (200 mg) se agrego a una suspension de metanol de clorhidrato de N - [4 - [(E) - 2 - (4,5 - dihidro - 1H - imidazol - 2 - il)etenil]fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (80 mg, 0,198 mmol) obtenido en el Ejemplo 124, que se agito bajo una atmosfera de hidrogeno a 60° C durante 2 horas. Luego de filtrar el catalizador, el solvente se

destilo 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 $[\text{M-H}]^+$

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.

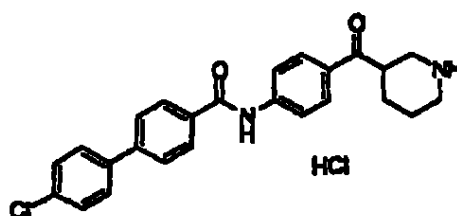
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,18 (6H, s), 2,21 (2H, m), 2,71 (2H, m), 2,91 (2H, s), 4,05 (2H, d, $J=5,6$ Hz), 6,30 (1H, s), 6,98 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,36 (2H, m), 7,58 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,92 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,94 (1H, t, $J=5,6$ Hz), 10,00 (1H, s).

FABMS (Pos) 398 $[\text{M-H}]^+$

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]benzoyl] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario se obtuvo llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando el 3 - (4 - aminobenzoyl) - 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 hidrogeno 4 N - acetato de etilo (1 ml) se agrego al 3 - [4 - [[[4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - 5 il)carbonyl]amino]benzoyl] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (100 mg, 0,193 mmol) obtenido en el punto 1) 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 (73,3 mg) como un polvo incoloro

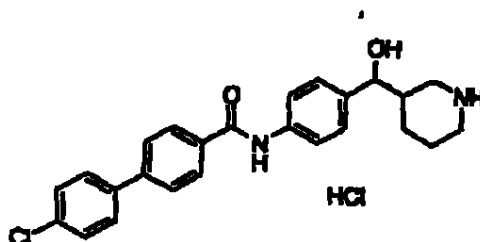
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,56 (1H, m), 1,82 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,89 (1H, m), 3,05 (1H, m), 3,33 (2H, m), 3,90 (1H, m), 7,58 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,81 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,88 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 8,03 (4H, m), 8,11 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 9,04 (2H, br), 10,73 (1H, s)

FABMS (pos) 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Punto de fusión 222 - 225° C (descomposición)

Ejemplo 128

Clorhidrato de 4' - cloro - N - [4 - (hidroxi (3 - piperidinil)metil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



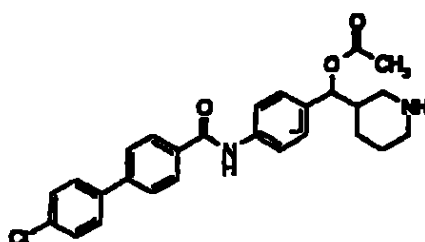
Cloruro de hidrogeno 4 N - acetato de etilo (1 ml) se agrego al 3 - [[4 - [[(4' - cloro (1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]fenil]hidroxi)metil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (100 mg, 0,192 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 78. Una hora mas tarde el solvente se destilo a presion reducida. Al residuo se agrego eter diisopropilico 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 fusion 195° C (descomposicion)

Ejemplo 129

Acetato de [4 - [[(4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]fenil] (3 - piperidinil)metilo



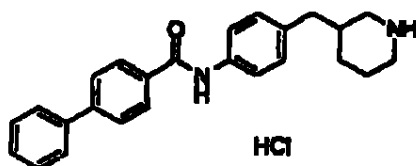
Acido sulfurico concentrado (0,0562 ml) se agrego a una solución de acido acetico (3,5 ml) de 3 - [[4 - [[(4' - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]fenil] (hidroxil)metil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (366 mg, 0,702 mmol) obtenido en el Ejemplo 128, que se agito bajo una temperatura ambiente durante 16 horas. Acetato de etilo se agregó a la mezcla de reaccion, que se lavó con una solución de carbonato de hidrogeno potasico 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 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 - piperidinometil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 -
carboxamida

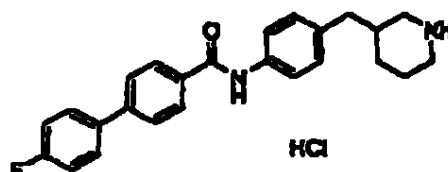


Cloruro de hidrogeno 4 N - acetato de etilo (2 ml) se agrego al 3 -
[4 - [(1,1 - bifenil] - 4 - ilcarbonil)amino]bencil] - 1' -
piperidincarboxilato de butilo terciario (100 mg, 0,212 mmol) obtenido en
el Ejemplo de referencia 80, Dos horas más tarde el solvente se destiló a
presion reducida. Al residuo se agrego eter disopropilico durante la
pulverizacion para obtener el compuesto que figura en el titulo (79 mg)
FABMS (pos) 371,3 [M+H]⁺

Punto de fusion 218 - 220° C (descomposicion)

Ejemplo 131

Clorhidrato de 4' - fluoro - N - [4 - (3 - piperidinometil)fenil][1,1' -
bifenil] - 4 - carboxamida



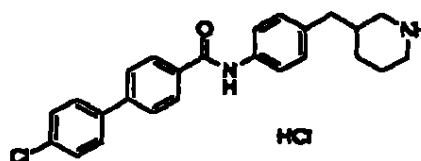
Cloruro de hidrogeno 4 N - acetato de etilo (3 ml) se agrego al 3 - [4 - [[(4' - fluoro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]bencil] - 1 - piperidincarboxilato de butilo terciario (150 mg, 0,307 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 81. Dos horas más tarde el solvente se destiló a presión reducida. Eter diisopropílico se agrego al residuo para obtener el compuesto que figura en el título (115 mg) como un polvo incoloro.

FABMS (pos) 389,3 $[M+H]^+$

Punto de fusión 205° C (descomposición)

Ejemplo 132

Clorhidrato de 4' - cloro - N - [4 - (3 - piperidinilmetil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



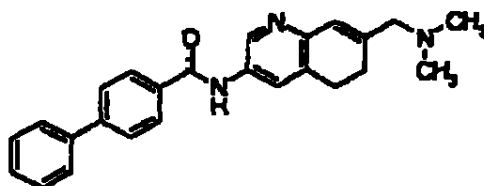
Cloruro de hidrogeno 4 N - acetato de etilo (3 ml) se agrego al 3 - [4 - [[(4 - cloro[1,1' - bifenil] - 4 - il)carbonil]amino]bencil] - 1 -

pipendincarboxilato de butilo terciario (150 mg, 0,297 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 82, Dos horas más tarde el solvente se destila a presión reducida. Se agrega éter diisopropílico al residuo para obtener el compuesto que figura en el título (73,3 mg) como un polvo incoloro. FABMS (pos) 405,2 [M+H]⁺

Punto de fusión 200° C (descomposición)

Ejemplo 133

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 [1,1' - bifenil] - 4 - carboxílico.

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)

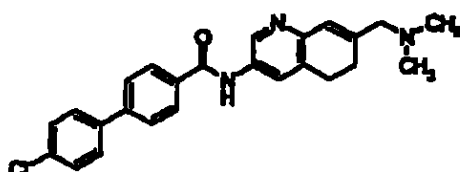
FABMS (pos) 384,2 [M+H]⁺

2017-2018

Punto de fusion 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

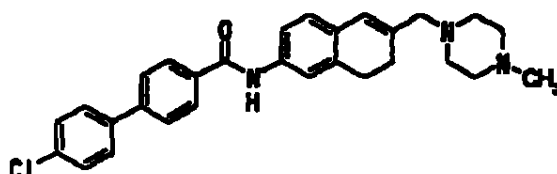
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,17 (6H, s), 2,31 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,85 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,99 (2H, s), 6,41 (1H, s), 7,57 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,98 (1H, s), 8,08 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,66 (1H, s), 10,41 (1H, s)

FABMS (pos) 418,2 [M+H]⁺

Punto de fusion 220 - 222° C

Ejemplo 135

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



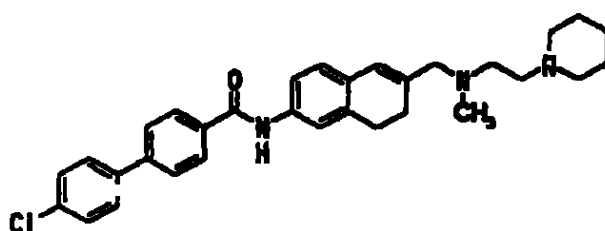
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (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



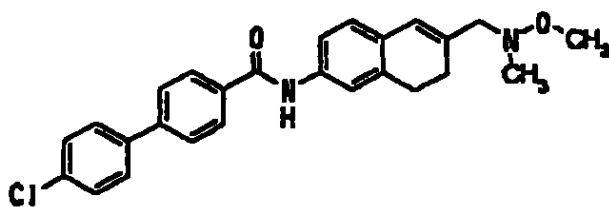
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (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 tetrahydrofurano - n - hexano)

Ejemplo 137

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



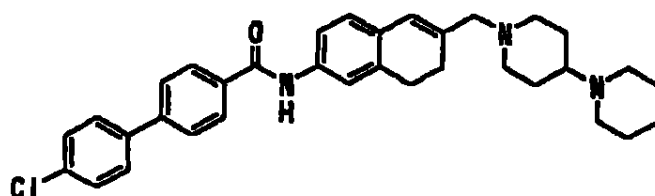
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 51, utilizando la 4' - cloro - N - [6 - (clorometil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 56

$^1\text{H-NMR}$ (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

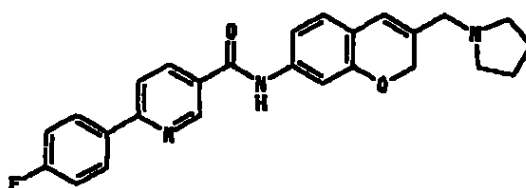
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,45 - 1,96 (12H, m), 2,29 - 2,34 (3H, m), 2,57 (4H, s), 2,83 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,96 - 3,03 (4H, m), 6,32 (1H, s), 7,00 (1H, d,

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 fusion 232 - 234° C (solvente de cristalización acetato de etil - n - hexano)

Ejemplo 139

6 - (4 - fluorofenil) - N - [3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il] nicotinamida



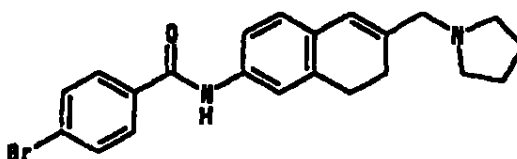
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 87

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)

2022
2022Ejemplo 140

4 - bromo - N - (6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil)benzamida



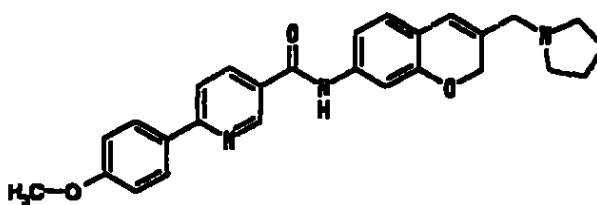
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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 $135 - 137^\circ \text{C}$ (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 - cromen - 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 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$

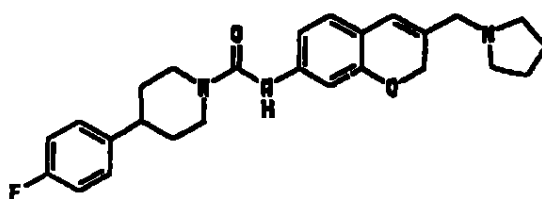
Calculado C, 73,45, H, 6,16, N, 9,52

Hallado C, 73,02, H, 6,27, N, 9,33

Punto de fusión 243 - 245° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

Ejemplo 142

4 - (4 - fluorofenil) - N - [3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il] - 1 - piperidincarboxamida

2024 10/11
2023

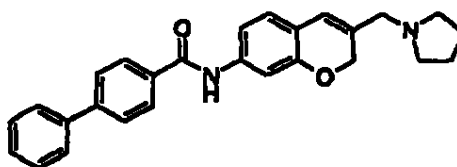
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 87

$^1\text{H-NMR}$ (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° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 143

N - [3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



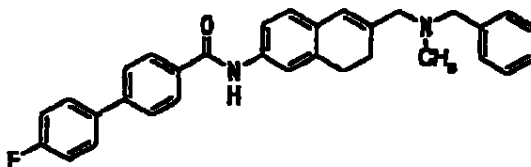
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejempl de referencia 87

¹H-NMR (CDCl₃) 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



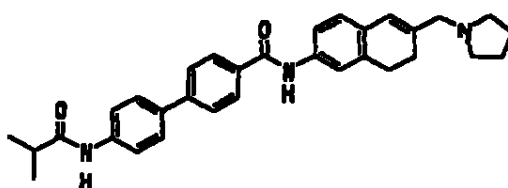
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N - bencil - N - metilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 88

$^1\text{H-NMR}$ (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 fusion 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

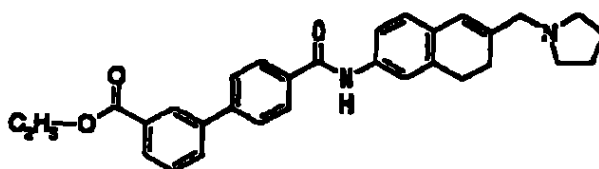


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo amorfo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

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

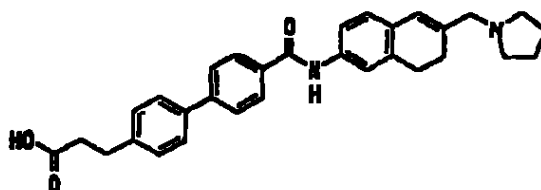
2027
2020

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]carbonyl] [1,1' - bifenil] - 4 - il]propionico

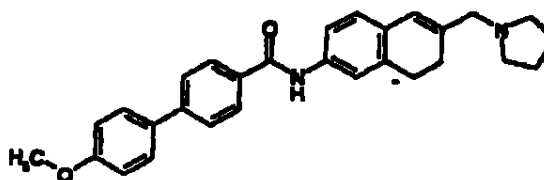


El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

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 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$

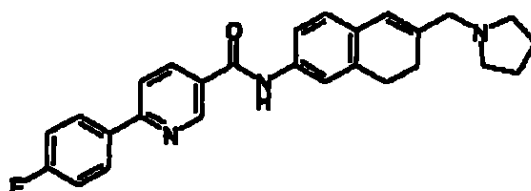
Calculado C, 79,42, H, 6,89, N, 6,39

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

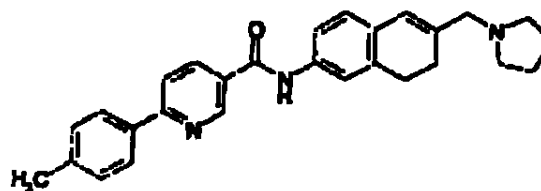
Calculado C 75,85, H, 6,13, N, 9,83

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



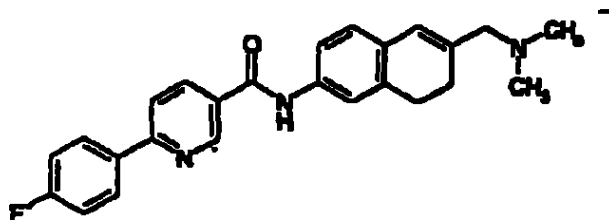
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamuna obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (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 disopropílico)

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 - naftalenammina obtenida en el Ejemplo de referencia 4) - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}$

Calculado C, 74,79, H, 6,03, N, 10,47

Hallado C, 74,74, H, 5,95, N, 10,24

Punto de fusión $216 - 219^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter isopropílico)

Ejemplo 152

6 - (2,4 - difluorofenil) - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil]nicotinamida



0

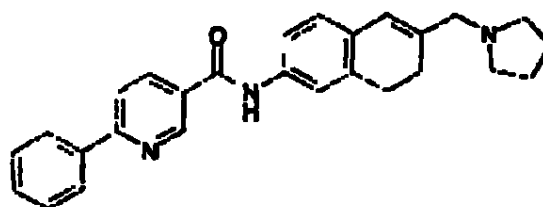
0

0

0

0

0



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 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$

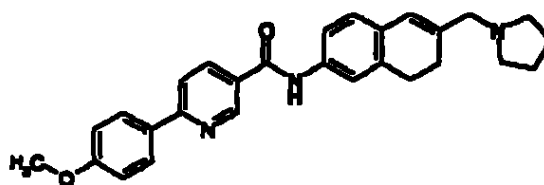
Calculado C, 79,19, H, 6,65, N, 10, 26

Hallado C, 78,93 H, 6,65, N, 10,19

Punto de fusión $186 - 187^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter disopropílico)

Ejemplo 154

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



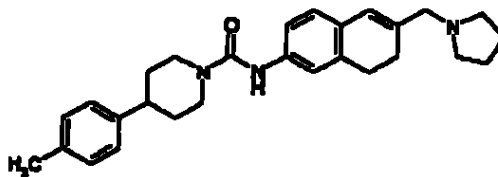
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (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



203548
2033

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 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

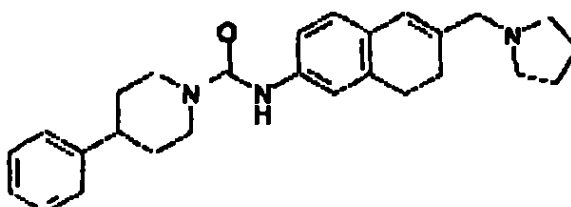
Calculado C, 76,67, H, 8,27, N, 9,58

Hallado C, 76,72, H, 8,03, N, 9,36

Punto de fusión 197 - 198° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter disopropílico)

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 -

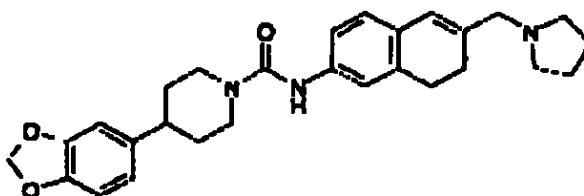
pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (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

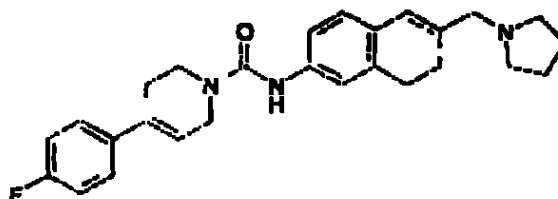
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,61 - 1,88 (8H, m), 2,31 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,51 (4H, m), 2,59 (1H, m), 2,62 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,94 (2H, dd, $J=13,1, 11,2$ Hz), 3,15, (2H, s), 4,18 (2H, d, $J=13,1$ Hz), 5,93 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,44

(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 diisopropilico)

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

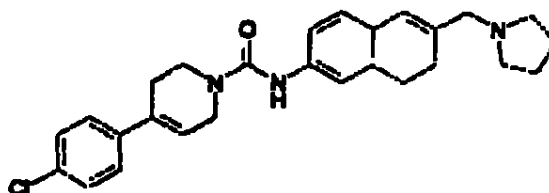
Calculado C, 75,15, H, 7,01, N, 9,74

Hallado C, 75,09, H, 6,93, N, 9,77

Punto de fusion 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

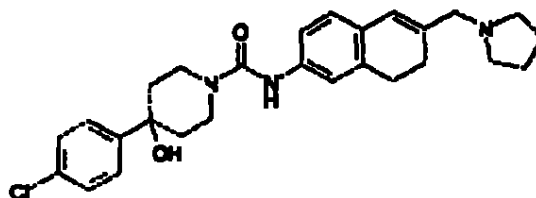
Calculado C, 72,39, H, 6,75, N, 9,38

Hallado C, 72,19 H, 6,75, N, 9,19

Punto de fusion 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



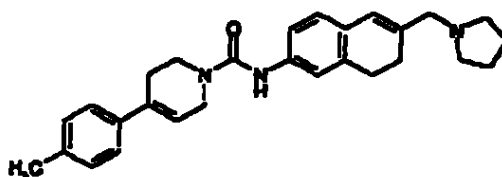
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,5 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (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



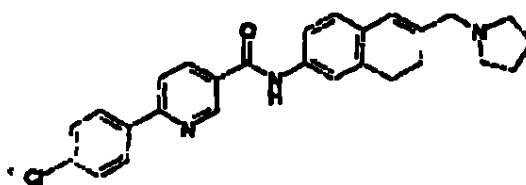
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (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 disopropílico)

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 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$

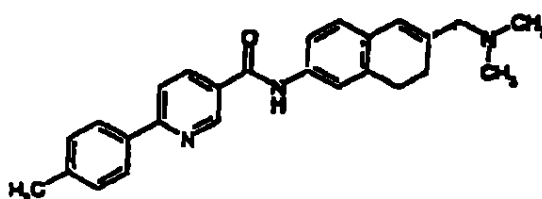
Calculado C, 73,04, H, 5,90, N, 9,46

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 disopropílico)

Ejemplo 163

N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 6 - (4 - metilfenil)nicotinamida



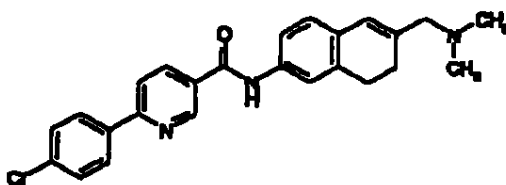
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (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 - eter disopropílico)

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 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$

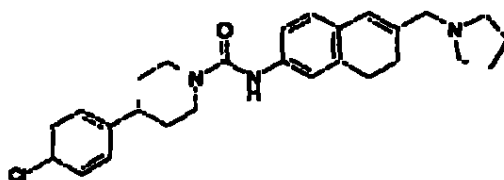
Calculado C 71,85, H, 5,79, N, 10,05

Hallado C, 71,88, H, 5,67, N, 9,86

Punto de fusión 248 - 249° C (solvente de cristalización acetato de etilo eter disopropílico)

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 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}$

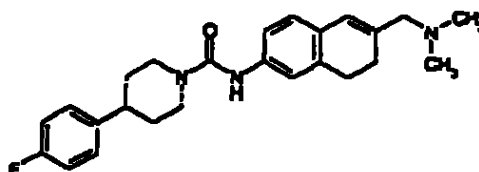
Calculado C, 72,06, H, 7,17, N, 9,34

Hallado C, 72,08, H, 7,23, N, 9,15

Punto de fusión 194 - 195° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 166

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



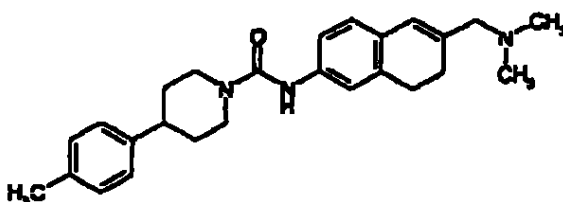
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 41 - 2)

$^1\text{H-NMR}$ (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 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

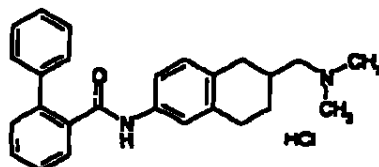
Calculado C, 75,69, H, 8,31, N, 10,18

Hallado C, 75,44, H, 8,16, N, 10,05

Punto de fusión 200 - 202° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 168

Clorhidrato de N - [6 - 1 (dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahydro - 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

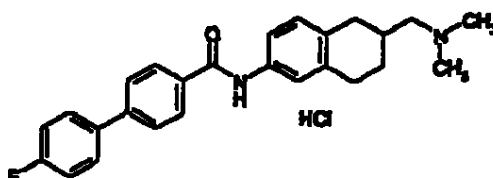
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,39 (1H, m), 1,99 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,42 (1H, dd, $J=16,2, 10,1$ Hz), 2,78 (6H, s), 2,88 (1H, dd, $J=16,2, 4,5$ Hz),

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 fusión 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 disolvió 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 recrystalizó metanol - acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el título.

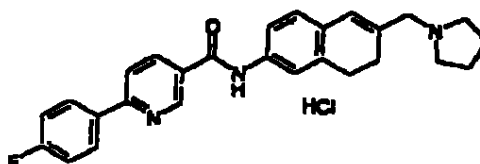
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,43 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,79 (6H, s), 2,92 (1H, dd, J=16,2, 4,2 Hz), 3,08 (2H, d, J=6,4 Hz), 3,33 (2H, s), 7,05 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, dd, J=8,9, 8,9 Hz),

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 fusion 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



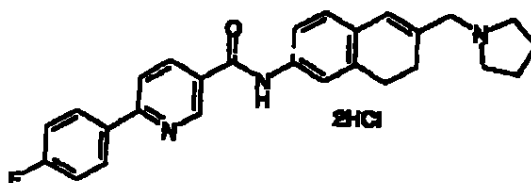
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

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 fusion 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

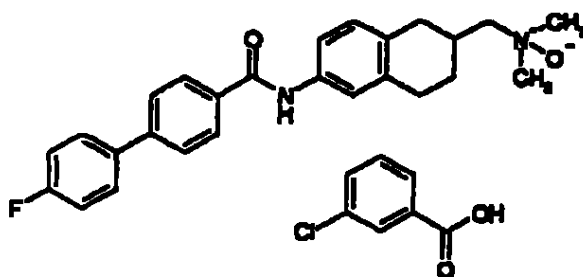
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,00 (4H, m), 2,45 (4H, m), 2,83 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,05 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,88 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,13 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,38 (2H, dd, J=8,9, 8,6 Hz), 7,64 (1H, d, J=10,6 Hz), 7,66 (1H, s), 8,14 - 8,42 (4H, m), 9,19 (1H, s), 10,52 (1H, s), 10,60 (1H, brs)

Punto de fusión 245 - 248° 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

2052



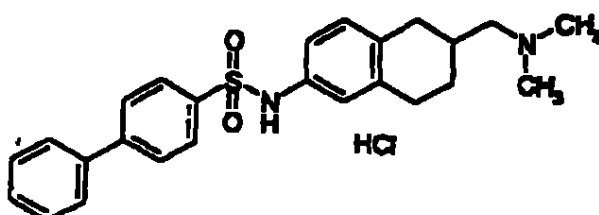
La 4' - fluoro - N - [6 - [(N,N - dimetilamino)metil] - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida (100 mg) obtenida en el Ejemplo 42 se disolvio en acetona (10 ml) que se agitó bajo un enfriamiento con hielo. Acido 3 - cloroperbenzoico (pureza 50 %) (86 mg) se agrego a la solución que se agito bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavo con éter disopropílico 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 disolvió 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 solución bajo enfriamiento con hielo, la cual se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se agregaron acetato de etilo y agua, y se llevó a cabo la extracción. 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 n - hexano = 33 - 67). Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N - acetato de etilo a la sustancia oleosa resultante, la cual se concentró. El residuo se recristalizó a partir metanol - acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el título (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).

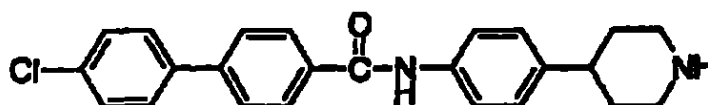
Punto de fusión 168 - 170° C (solvente de cristalización metanol - acetato de etilo).

FABMS (pos) 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2052

Ejemplo 174

4' - cloro - N - [4 - (4 - piperidinil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



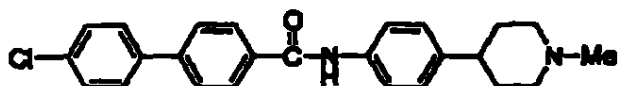
El compuesto que figura en el título se obtuvo como un polvo incoloro llevando a cabo la misma operación que en Ejemplo 127 - 2), utilizando la 4' - cloro - N - [4 - (4 - piperidinil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida obtenida en el Ejemplo de referencia 89

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) 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 (descomposición) (solvente de cristalización acetato de etilo)

Ejemplo 175

4' - cloro - N - [4 - (1 - metil - 4 - piperidinil)fenil][1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



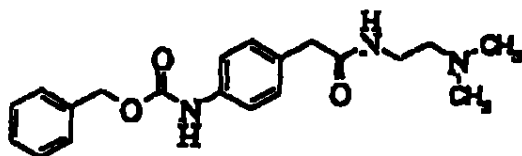
Una mezcla de 4' - cloro - N - [4 - (4 - piperidinil)fenil] (1,1' - bipenil] - 4 - carboxamida (0, 17 g) obtenida en el Ejemplo 174, una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,05 ml) y ácido fórmico (0,5 ml) se calentó a 100° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. 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 seco sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo, se seco 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, 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

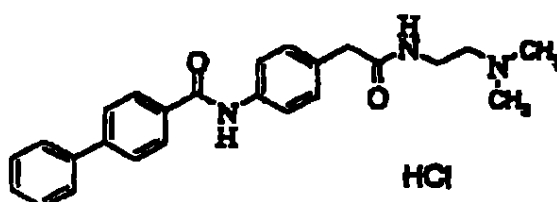


N, N - dimetiletilendiamina (0,64 ml), WSC (1,31 g), HOBt (1,05 g) y trietilamina (2,4 ml) se agregaron a una solución de tetrahydrofurano (50 ml) de ácido 2 - [4 - [[(benciloxi)carbonil]amino]fenil]acético (1,5 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 90, Luego de agitar durante 20 horas, la mezcla de 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 tetrahydrofurano (45 ml) de acido 4 - bifenilcarboxilico (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 reaccion se concentro y se seco. Una solución de tetrahydrofurano (50 ml) del residuo se agrego por goteo a una solución de tetrahydrofurano (45 ml) de 2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino)etil]acetanida (939 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 91 bajo enfriamiento con hielo. Luego se elevo la temperatura de la mezcla de reaccion a temperatura ambiente, la cual se agitó durante 2 horas. Una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio se agrego a la mezcla de reaccion, y la extraccion se llevo a cabo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se disolvio en tetrahydrofurano. A la solución se agrego acido clorhidrico 4 N - acetato de etilo, la cual se concentro. El residuo se recrystalizo a partir de metanol - eter diisopropilico para obtener el compuesto que figura en el titulo (750 mg).

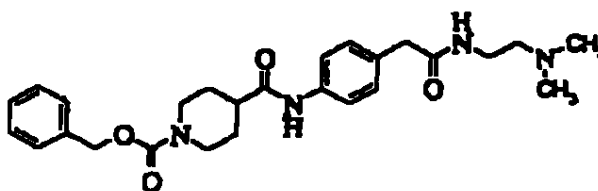
Punto de fusion 216 - 217° C

El clorhidrato de N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amin] - 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]carbonyl - 1 - piperidincarboxilato de bencilo



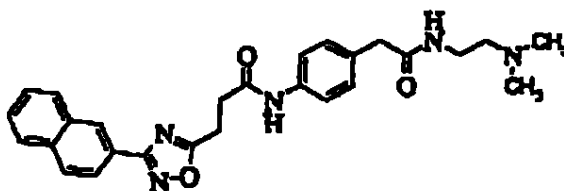
2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino)etil]acetamida (221 mg), WSC (249 mg), 1 - hidroxibenzotriazol (199 mg), trietilamina (0,4 ml), y dimetilaminopiridina (244 mg) se agregaron a una solución de tetrahidrofurano (10 ml) de ácido 1 - [(benciloxi)carbonyl] - 4 - piperidincarboxílico (290 mg) 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 solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco sobre sulfato de sodio y luego se concentro. El residuo se recrystalizo a partir de metanol - eter 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



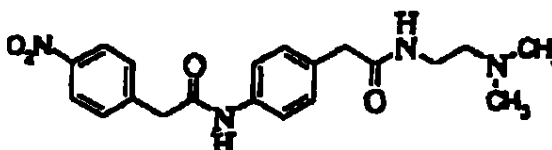
2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino)etil]acetamida (221 mg), WSC (249 mg), 1 - hidroxibenzotriazol (199 mg), trietilamina (0,4 ml) y dimetilaminopiridina (244 mg) se agregaron a una solución de DMF (5 ml) de ácido 3 - [3 - (2 - naftil) - 1,2,4 - oxadiazol - 5 - il]propionico (268 mg), que se 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 solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y una solución 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

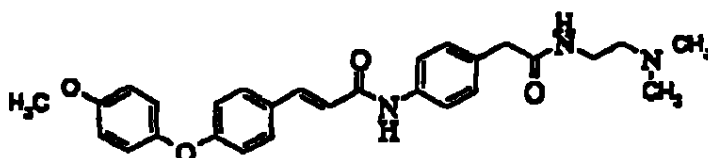


2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino) etil]acetamida (221 mg), WSC (forma libre 0,23 ml), 1 - hidroxibenzotriazol (199 mg), y dimetilaminopuridina (244 mg) se agregaron a una solucion de DMF (5 ml) de acido 4 - nitrofenilacetico (181 mg), que se agito durante 4 horas. La mezcla de reaccion se vertio en agua, y la extracción 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 (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



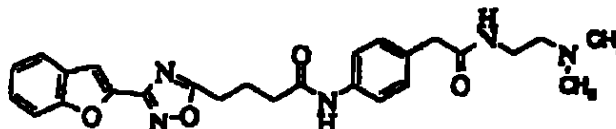
2 - (4 - aminofenil) - N - [2 - (dimetilamino) etil] acetamida (221 mg), WSC (forma libre 0,23 ml), 1 - hidroxibenzotriazol (199 mg), trietilamina (0,14 ml) y dimetilaminopiridina (122 mg) se agregaron a una solución de DMF (5 ml) de ácido (E) - 3 - [4 - (4 - metoxifenoxi)fenil] - 2 - propenoico (270 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 l). 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

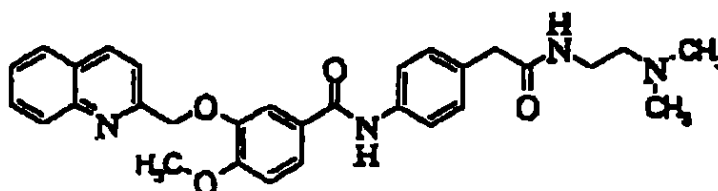


Punto de fusión 161 - 163° C

Solvente de lavado eter diisopropílico

Ejemplo 183

N - [4 - [2 - [2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 3 - metoxi - 4 - (2 - quinolinilmetoxi)benzamida

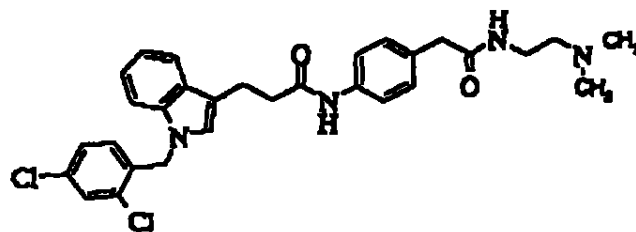


Punto de fusión 209 - 210° C (descomposición)

Solvente de lavado eter diisopropílico

Ejemplo 184

3 - [1 - (2,4 - diclorobencil) - 1H - indol - 3 - il] - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]propanamida

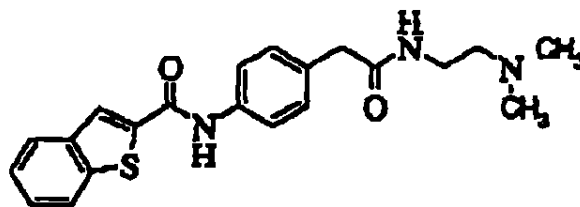


Punto de fusion 123 - 125° C (descomposición)

Solvente de lavado eter diisopropilico

Ejemplo 185

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 1 - benzotiofen - 2 - carboxamida

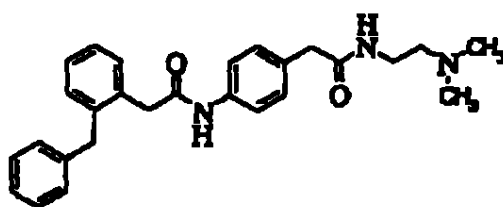


Punto de fusion 186 - 187° C (descomposicion)

Solvente de lavado eter diisopropilico

Ejemplo 186

2 - (2 - bencilfenil) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]acetamida

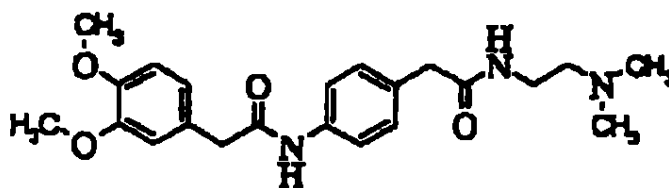


Punto de fusion 115 - 117° C

Solvente de lavado eter diisopropilico

Ejemplo 187

2 - (3,4 - dimetoxifenil) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]acetamida

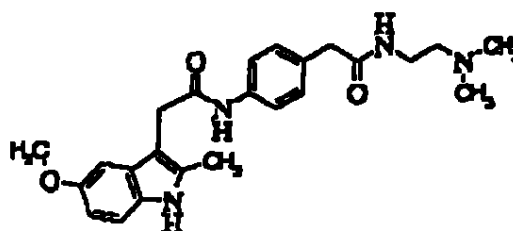


Punto de fusion 123 - 124° C

Solvente de recristalización metanol - eter diisopropílico

Ejemplo 188

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 2 - (5 - metoxi - 2 - metil - 1H - indol - 3 il)acetamida

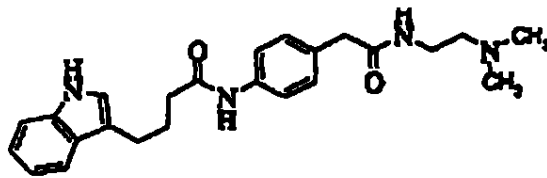


Punto de fusion 125 - 126° C

Solvente de recristalización metanol - eter diisopropílico

Ejemplo 189

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 4 - (1H - indol - 3 - il)butanamida

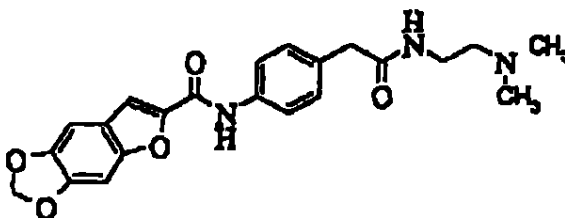


Punto de fusión 132 - 133° C

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

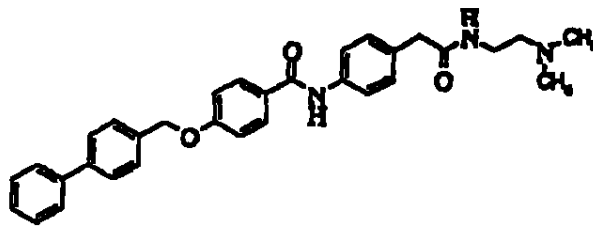


Punto de fusión 173 - 175° C (descomposición)

Solvente de lavado éter diisopropílico

Ejemplo 191

4 - ([1,1' - bifenil] - 4 - ilmetoxi) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]benzamida

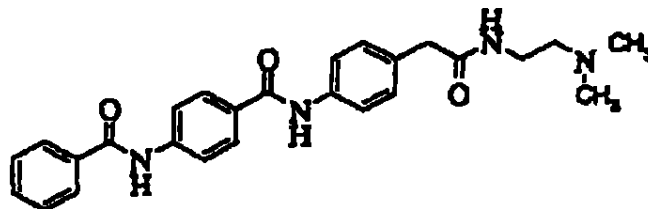


Punto de fusion 204 - 208° C

Solvente de lavado eter diisopropílico

Ejemplo 192

4 - (benzoylamino) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil]benzamida

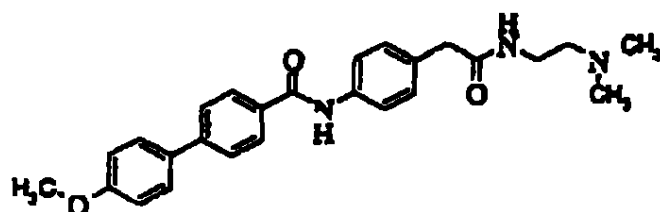


Punto de fusion 220 - 221° C

Solvente de lavado eter diisopropílico

Ejemplo 193

N - [4 - [2 - ([2 - (dimetilamino)etil]amino) - 2 - oxoetil]fenil] - 4' - metoxi] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida

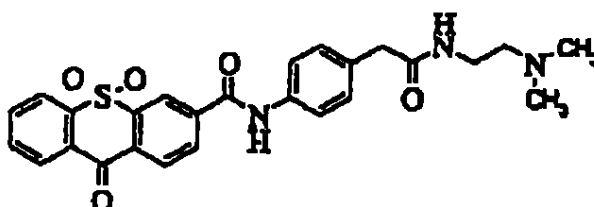


Punto de fusion 196 - 198° C (descomposicion)

Solvente de lavado eter disopropilico

Ejemplo 194

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 9,10,10 -
trioxo - 9,10 - dihidro - 10λ⁶ - tioxanten - 3 - carboxamida H

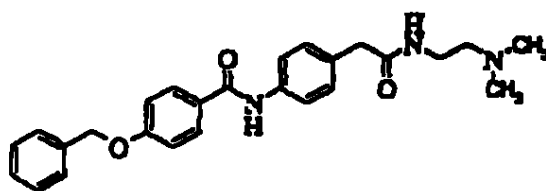


Punto de fusion 162 - 163° C (descomposicion)

Solvente de lavado eter disopropilico

Ejemplo 195

4 - (benciloxi) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 -
oxoetil]fenil]benzamida

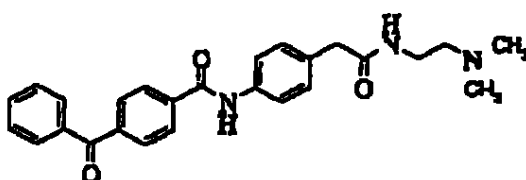


Punto de fusion 190 - 192° C (descomposicion)

Solvente de lavado eter diisopropilico

Ejemplo 196

4 - benzoil - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxooctil]fenil]benzamida

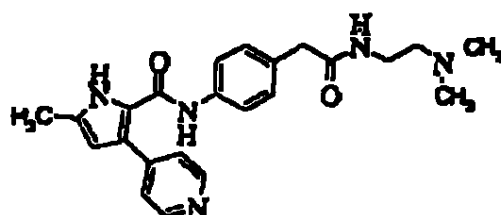


Punto de fusion 173 - 175° C (descomposicion)

Solvente de lavado eter diisopropilico

Ejemplo 197

N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 5 - metil - 3 - (4 - piridinil) - 1H - pirrol - 2 - carboxamida

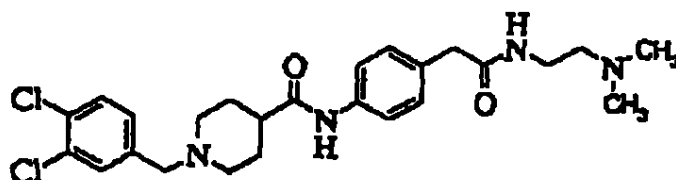


Punto de fusion 215 - 218° C (descomposicion)

Solvente de lavado eter diisopropilico

Ejemplo 198

1 - (3,4 - diclorobencil) - N - [4 - [2 - [[2 - (dimetilamino)etil]amino] - 2 - oxoetil]fenil] - 4 - piperidincarboxamida

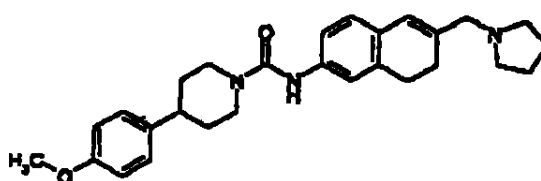


Punto de fusion 182 - 183° C (descomposicion)

Solvente de lavado eter diisopropilico

Ejemplo 199

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



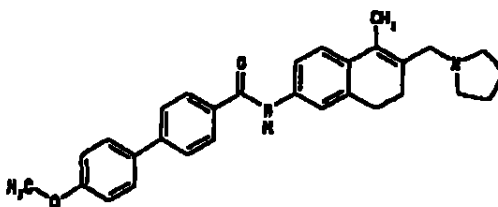
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamuna obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (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° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter disopropílico)

Ejemplo 200

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



2079 604
2072

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 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$

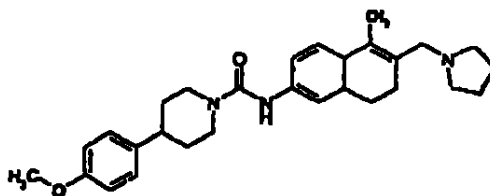
Calculado C, 79,61, H, 7,13, N, 6,19

Hallado C, 79,35, H, 7,28, N, 6,24

Punto de fusión 179 - 180° 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 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$

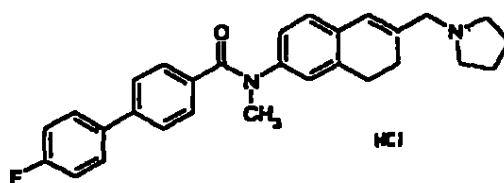
Calculado C, 75,13, H, 8,33, N, 9,39

Hallado C, 74,96, H, 8,14, N, 9,10

Punto de fusión $163 - 164^\circ \text{C}$ (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



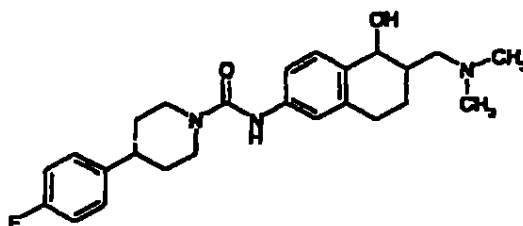
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando el clorhidrato de N - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenido en el Ejemplo de referencia 95

$^1\text{H-NMR}$ (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 agrego 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 agito a temperatura ambiente durante 1

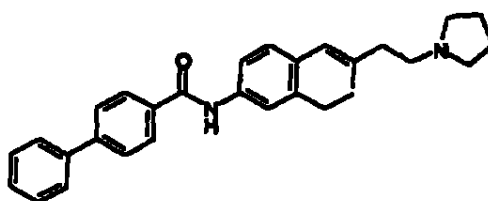
El solvente se destiló a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo, que se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se disolvió en metanol (15 ml). Borhidruro 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 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), 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 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 saturada acuosa de cloruro de sodio, se seco 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 agito a temperatura ambiente durante 1 día. Acetato de etilo se agregó a la mezcla de reacción, se lavo 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 alumina (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),

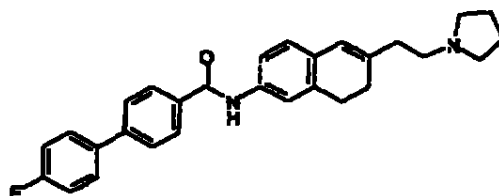
7,40 - 7,59 (5H, m), 7,76 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,82 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,05 (2H, d, J=8,4 Hz), 10,19 (1H, s)

Punto de fusión 184 - 186° C (solvente de cristalización acetato de etilo - ester isopropílico)

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 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 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 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 agregó a una solución de dimetilformamida (1,5 ml) de la sustancia oleosa resultante (79,0 mg, 0,326 mmol), ácido 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 reaccion, 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 destilo a presión reducida. El residuo resultante se purifico por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), se pulverizo con acetato de etilo - eter isopropilico (1/5) para obtener el compuesto que figura en el titulo (75,1 mg)

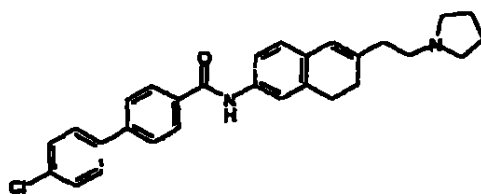
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,68 (4H, m), 2,23 (2H, m), 2,35 (2H, m), 2,50 (4H, m), 2,59 (2H, m), 2,75 (2H, m), 6,24 (1H, s), 6,98 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,34 (2H, m), 7,56 (2H, m), 7,81 (4H, m), 8,04 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 10,19 (1H, s)

Punto de fusión $187 - 189^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter isopropilico)

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



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 presion reducida. Al residuo se agrego 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 destilo a presion 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), acido 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 dia. Acetato de etilo se agrego a la mezcla de reaccion, que se lavo con una solución acuosa de carbonato de potasio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La solución, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló a presion reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), se pulverizo con acetato de etilo - eter isopropilico (1:5) para obtener el compuesto que figura en el titulo (78,4 mg).

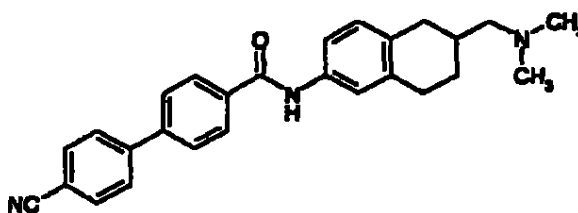
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,67 (4H, m), 2,23 (2H, m), 2,34 (2H, m), 2,45 (4H, m), 2,57 (2H, m), 2,75 (2H, m), 6,24 (1H, s), 6,98 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,55 (4H, m), 7,80 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,05 (2H, d, J=8,7 Hz), 10,20 (1H, s).

Punto de fusion 207 - 209° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter isopropilico).

FAB (pos) 457,2 [M+H]⁺

Ejemplo 207

4' - ciano - N - [6 - [(dimetilamino)metil] - 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 N - [(6 - amino - 1,2,3,4 - tetrahydro - 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)

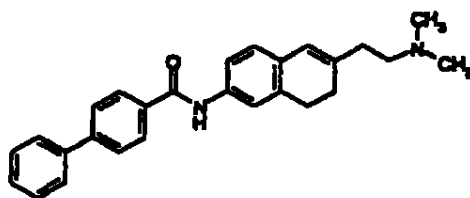
Punto de fusión 183 - 185° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter isopropílico)

FAB (pos) 410,2 [M+H]⁺

Ejemplo 208

2079 1
2079 1

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



Acido 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 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 seco 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 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 destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo), se pulverizo

con acetato de etilo - eter isopropilico (1 5) para obtener el compuest
que figura en el titulo (12,4 mg)

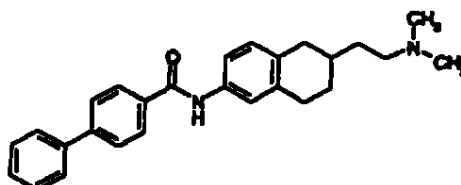
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,29 (8H, m), 2,41 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,84 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 6,24 (1H, s), 6,98 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,34 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J=6,9$ Hz), 7,46 (3H, m), 7,63 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,77 (1H, br), 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

Punto de fusion 148 - 150° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter isopropilico)

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 - naftalanil][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 alúmina 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).

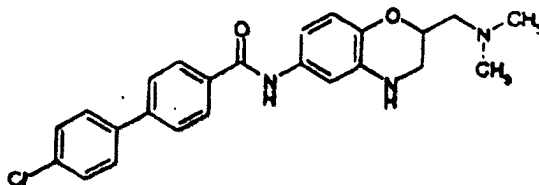
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60 (4H, m), 1,92 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,42 (3H, m), 2,84 (3H, m), 7,06 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,32 (1H, m), 7,46 (4H, m), 7,63 (2H, d, $J=6,9\text{Hz}$), 7,72 (3H, m), 7,94 (2H, d, $J=8,1\text{ Hz}$).

Punto de fusión: 112 - 114° C (solvente de cristalización: acetato de etilo - éter 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.

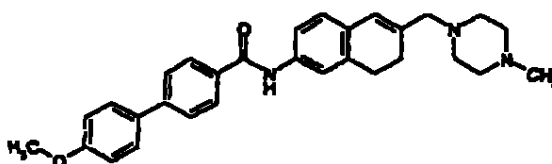
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,33 (6H, s), 2,44 - 2,65 (2H, m), 3,15 - 3,21 (1H, m), 3,41 - 3,46 (1H, m), 3,87 (1H, brs), 4,24 - 4,26 (1H, m), 6,61 (1H, dd,

$J=2,5, 8,6$ 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 fusión $227 - 230^{\circ}$ C (solvente de cristalización éter diisopropílico)

Ejemplo 211

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



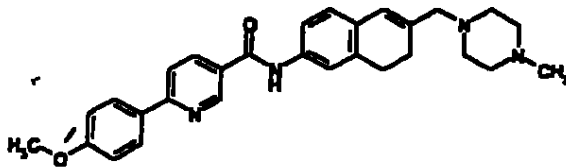
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - [(4 - metil - 1 - piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 106

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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 fusión $208 - 210^{\circ}$ 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

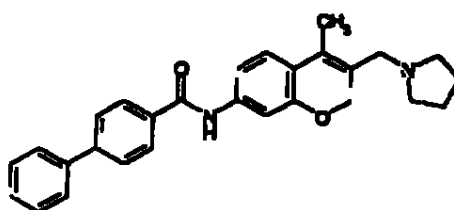
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,30 (3H, s), 2,33 (2H, t, J=8, 1 Hz), 2,47 (8H, bs), 2,84 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,07 (2H, s), 3,89 (3H, s), 6,36 (1H, s), 7,01 - 7,04 (3H, m), 7,37 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,49 (1H, s), 7,78 - 7,81 (2H, m), 8,03 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,21 (1H, dd, J=2,1 Hz, 8,7 Hz), 9,09 (1H, s)

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

2084 2085



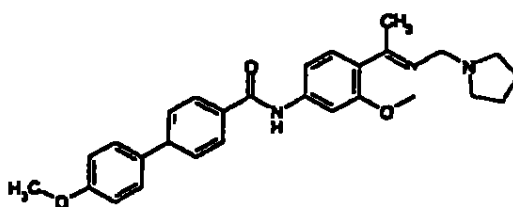
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

$^1\text{H-NMR}$ (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 - eter diisopropílico)

Ejemplo 214

4' - metoxi - N - [4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - il] [1,1' - bifenil] - 4 - carboxamida



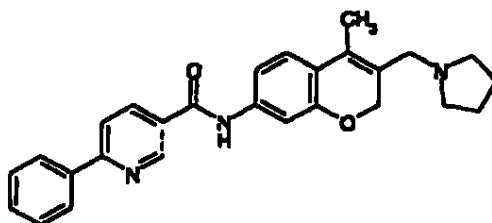
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

$^1\text{H-NMR}$ (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 - eter diisopropílico)

Ejemplo 215

N - [4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il] - 6 - fenilnicotinamida



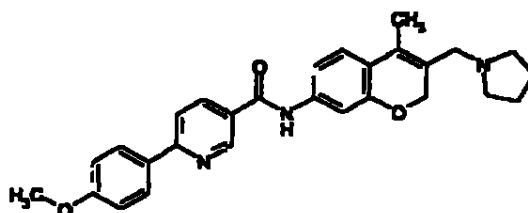
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

$^1\text{H-NMR}$ (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



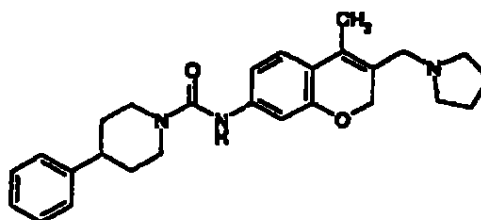
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

$^1\text{H-NMR}$ (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



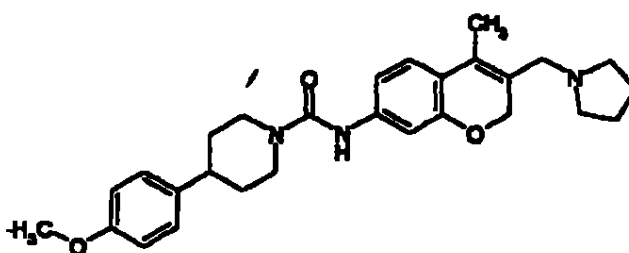
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 99, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

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 disopropilico)

Ejemplo 218

4 - (4 - metoxifenil) - N - [4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromen - 7 - il] - 1 - piperidincarboxamida



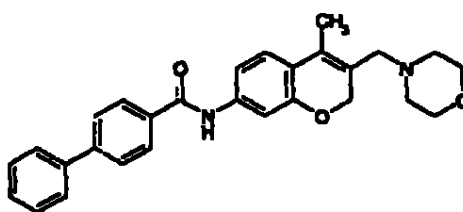
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 4 - metil - 3 - (1 - pirrolidinilmetil) - 2H - cromo - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 107

$^1\text{H-NMR}$ (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



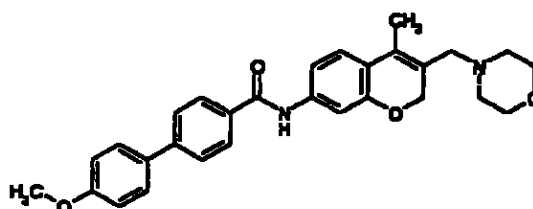
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 4 - metil - 3 - (4 - morfolinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 108

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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 - eter diisopropílico)

Ejemplo 220

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



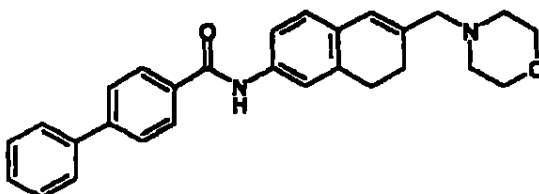
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1 utilizando la 4 - metil - 3 - (4 - morfolinilmetil) - 2H - cromen - 7 - amina obtenida en el Ejemplo de referencia 108

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 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



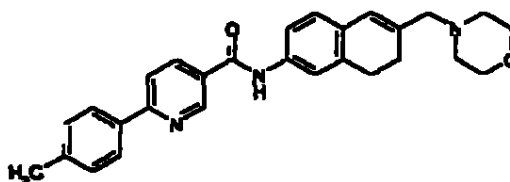
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1 utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 109

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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 fusión 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

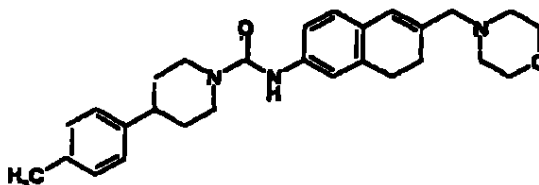
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,39 (2H, t, J=8,4 Hz), 2,43 (7H, m), 2,85 (2H, t, J=8,4 Hz) 3,06 (2H s), 3,73 (4H, t, J=4,5 Hz) 6,36 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,30 - 7,38 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,24 (1H, dd, J=8,4, 2,3 Hz) 9,12 (1H, s)

Punto de fusión 233 - 234° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 223

2092 126
- 2095

4 - (4 - metilfenil) - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



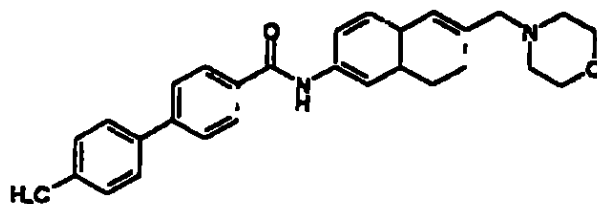
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 109

$^1\text{H-NMR}$ (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 fusion 231 - 214° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropilico)

Ejemplo 224

4' - metil - N - [6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] [1,1' - bitenil] - 4 - carboxamida



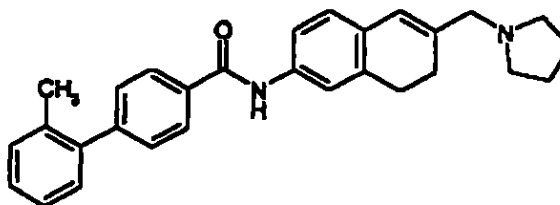
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (4 - morfolinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 109

$^1\text{H-NMR}$ (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 $196 - 197^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 225

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

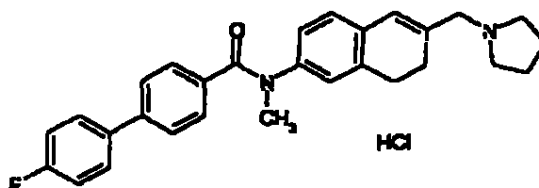


El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operacion que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

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 solucion, la cual se agito a temperatura ambiente durante 16 horas Acetato de etilo y agua se agregaron a la mezcla de reaccion, y se llevo a cabo la extraccion La capa de acetato de etilo se concentro a presion

reducida. El residuo se purifico por cromatografia en columna de alumina (solvente de desarrollo acetato de etilo n - hexano - 33 67) El eluido se concentro a presion reducida y se disolvio en dimetoxietano - tetrahidrofurano (10 l, 5,5 ml) Acido 4 - fluorofenilborico (73 mg, 0,52 mmol), un complejo de tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (15 mg, 0,013 mmol) y una solucion acuosa de carbonato de sodio 2 N (0,433 ml) se agregaron a la solucion, que se mantuvo a reflujo con calentamiento bajo una atmosfera de nitrogeno a 90° durante 5,5 horas La mezcla de reaccion se vertio en agua fria, y la extraccion se llev6 a cabo utilizando acetato de etilo 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) Una solucion de cloruro de hidrogeno 4 N - acetato de etilo se agrego al eluido que se concentro a presion reducida El residuo resultante se recrystalizo a partir de metanol - acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el titulo (108 mg)

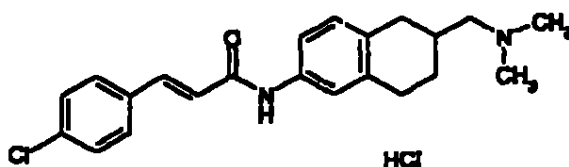
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,92 - 1,98 (4H, m), 2,39 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,73 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,00 (2H, m), 3,35 (3H, m), 3,44 (2H, m), 3,83 (2H, d, J=5,6 Hz), 6,62 (1H, s), 6,92 - 7,01 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,26 (2H, dd, J=8,9, 5,6 Hz), 7,38 3 217 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,55 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,69 (2H, dd, J=8 9, 5,6 Hz), 10,60 (1H, brs)

Punto de fusion 201 - 203° C (solvente de cristalizacion metanol - eter diisopropilico)

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

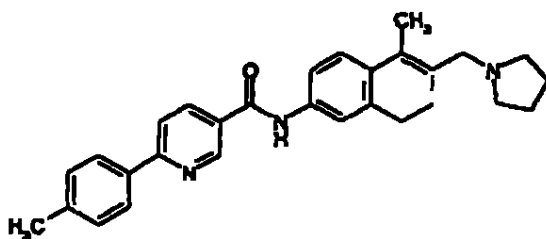


El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 4

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 - eter diisopropilico)

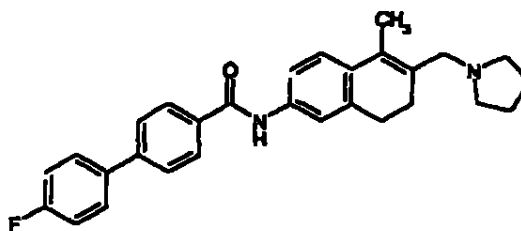
Análisis elemental para $C_{29}H_{30}N_2O$

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 - eter diisopropilico)

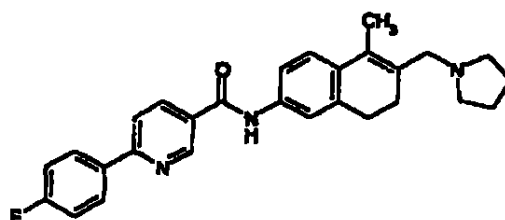
Análisis elemental para $C_{29}H_{30}FN_2O$

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 - eter diisopropílico)

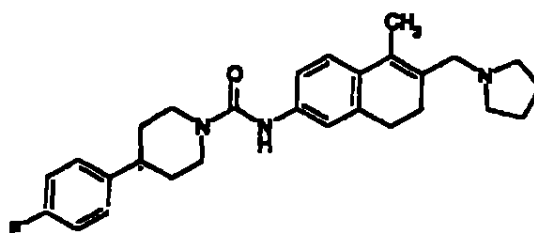
Análisis elemental para $C_{28}H_{28}FN_3O$

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

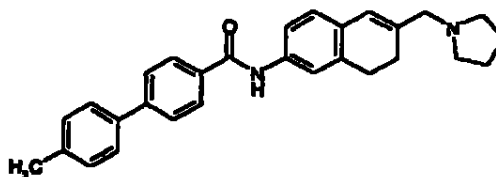


El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 5 - metil - 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 69

Punto de fusión 172 - 173° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

Ejemplo 232

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

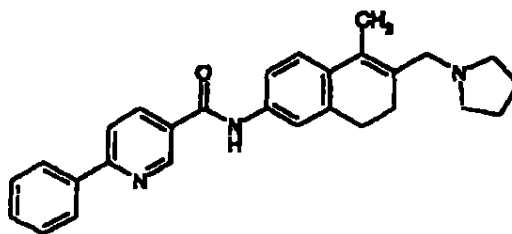


El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

Punto de fusión 176 - 177° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter 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 - eter diisopropílico)

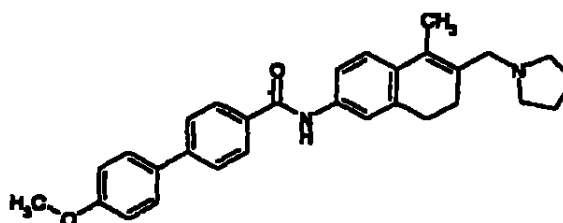
Análisis elemental para $C_{28}H_{29}N_3O$

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 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 (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 fusión 179 - 180° C (solvente de cristalización acetato de etilo - eter diisopropílico)

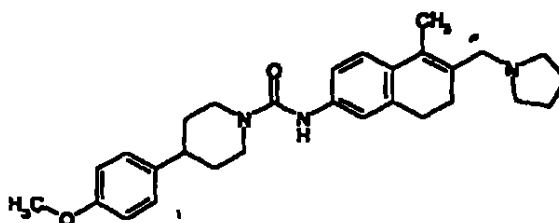
Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

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)

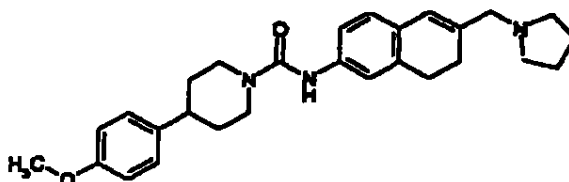
Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$

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



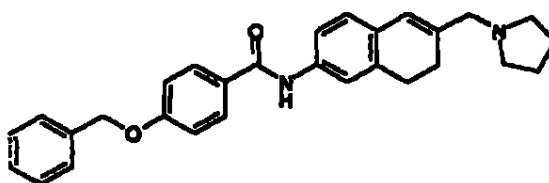
El compuesto que figura en el título se obtuvo como polvos incoloros llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 6 - (1 - pirrolidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 54

$^1\text{H-NMR}$ (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 - (benziloxi) - 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 - eter diisopropílico)

Análisis elemental para $C_{28}H_{30}N_2O_2$

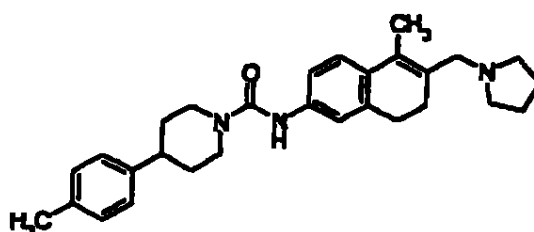
Calculado C, 78,84, H, 7,09, N, 6,87

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

2105-3302



El compuesto que figura en el título se obtuvo incoloro 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

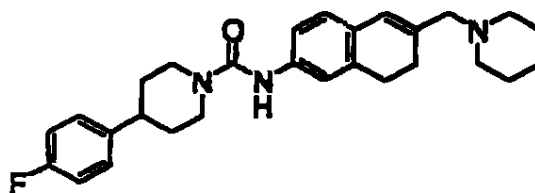
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,65 - 1,78 (6H, m), 1,90 (2H, d, $J=12,9$ Hz), 2,07 (3H, s), 2,33 - 2,37 (5H, m), 2,53 (4H, m), 2,68 - 2,74 (3H, m), 2,99 (2H, m), 3,27 (2H, m), 4,21 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 6,37 (1H, s), 7,09 - 7,21 (7H, m)

Punto de fusión 159 - 160° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter disopropílico)

FAB (pos) 444,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 239

4 - (4 - fluorofenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidincarboxamida



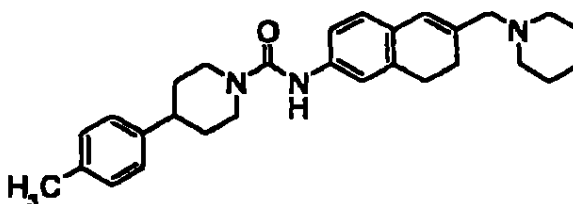
El compuesto que figura en el título se obtuvo incoloro llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando el diclorhidrato de 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalanamina obtenido en el Ejemplo de referencia 114

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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 $194 - 195^\circ \text{C}$ (solvente de cristalización acetato de etilo - éter diisopropílico)

Ejemplo 240

4 - (4 - metilfenil) - N - [6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenil] - 1 - piperidinecarboxamida



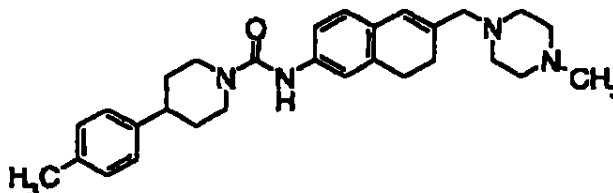
El compuesto que figura en el título se obtuvo incoloro llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando el diclorhidrato de 6 - (1 - piperidinilmetil) - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenido en el Ejemplo de referencia 114

$^1\text{H-NMR}$ (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° C (solvente de cristalización acetato de etilo - éter 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)

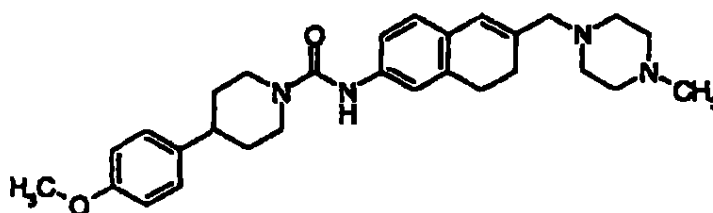
Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$

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 fusion 198 - 200° C (solvente de cristalización tetrahidrofurano - n - hexano)

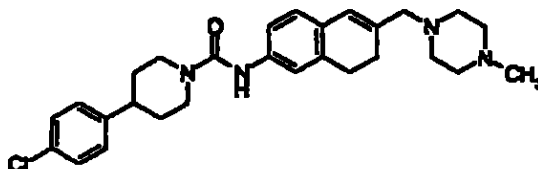
Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$

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



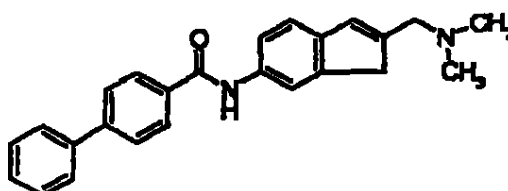
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la misma operación que en el Ejemplo 99, utilizando la 6 - [(4 - metil - 1 piperazinil)metil] - 7,8 - dihidro - 2 - naftalenamina obtenida en el Ejemplo de referencia 106

$^1\text{H-NMR}$ (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 fusion 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

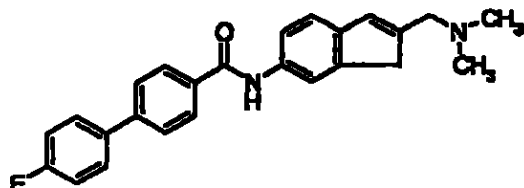
Hallado C, 79,38, H, 6,76, N, 7,34

Punto de fusión 187 - 189° C (solvente de cristalización acetato de etilo -
eter diisopropílico)

FAB (pos) 369,2 [M+H]⁺

Ejemplo 245

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



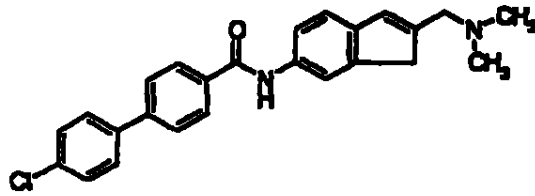
El compuesto que figura en el título se obtuvo llevando a cabo la
misma operación que en el Ejemplo 1, utilizando la 2 -
[(dimetilamino)metil] - 1H - inden - 6 - amina obtenida en el Ejemplo de
referencia 116

Punto de fusión 209 - 211° C (solvente de cristalización acetato de etilo -
eter 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 - éter disopropílico)

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 maquina 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) Almidon de maiz	10,6 mg
(4) Almidon 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 mezclan 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 reaccion de transcripcion inversa usando un cebador aleatorio, donde se uso 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 reconocía la enzima de restricción Sal I, y para agregar una secuencia de nucleótidos del lado 3' del gen que reconocía 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 nucleotidos 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 corto con una navaja, el ADN se recupero llevado a cabo la fragmentacion, extraccion con fenol, extraccion con fenol-cloroformo y precipitacion 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 escarbadientes esterilizado y se obtuvo el transformante Azul XL-1 de *E. coli*/SLC-1 de rata.

Cada clon se cultivo 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 digino 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 nucleotidos, 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 fragmentación, extracción con fenol, extracción con fenol-cloroformo, y precipitación con etanol, y se recuperó el ADN. Este ADN insertado se agregó al plásmido del vector pAKKO-111H (el mismo plásmido del vector pAKKO111H que se describe en Hinuma, S., y colaboradores, *Biochim Biophys Acta*, Vol 1219, páginas 251-259 (1994)) para la expresión de células animales que se digirió con *Sal I* y *Spe I*, y la ligazón se condujo usando ligasa T4 (TaKaRa Shuzo), a fin de construir el plásmido pAKKO-SLC-1 para la expresión de las proteínas.

Después de cultivar el DHS del *E. coli* transformado por el pAKKO-SLC-1, el ADN de pAKKO-SLC-1 de los plásmidos se preparó usando un Midi Kit para Plásmido (Qiagen). Este se introdujo en las células dhfr CHO de acuerdo con el protocolo adjunto, usando un Kit de Transfección CellPfect (Amersham Pharmacia Biotech Co.). Se preparó una suspensión coprecipitante de 10 µg de ADN y fosfato de calcio y esta suspensión se agregó a unas cajas de Petri de 10 cm en las cuales se habían sembrado 5×10^5 o 1×10^6 de células dhfr-CHO, 24 horas antes. Luego del cultivo de estas células durante un día en un medio de cultivo MEM α , que contenía 10% de suero bovino fetal, se realizó un subcultivo y el cultivo se efectuó en un medio de cultivo seleccionado, medio de cultivo MEM α que no contenía ácido nucleico pero que contenía 10% de suero bovino fetal dializado. Se seleccionaron 56 clones de las colonias de las células 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 plásmido 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 SUPERScript™, 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 oligonucleotido biotinado, se aislo mediante el uso de un Separador de Particulas Magnetico MAGNA-SEP (GIBCOBRL Co) El filamento complementario se sintetizo de acuerdo con el manual, usando como cebador 50 µg de oligonucleotido sintetico (equivalente a 1011 - 1028 del No de acceso U71092) del numero de secuencia 7, preparado sobre la base del informe de Kolakowski Jr, y colaboradores (Kolakowski Jr, y colaboradores (1996) FEBS Lett Vol 398, paginas 253-258), para obtener el plasmido con doble filamento

Ejemplo de Referencia 1-6

Determinacion de la secuencia de nucleotidos del plasmido que contiene cDNA de SLC-1 humana aislado

Luego de que el plasmido obtenido en los Ejemplos de Referencia 1-5 se introdujera en las Celulas DH10B™ de ELECTROMAX™ mediante el metodo de electroporacion, los clones con los fragmentos de cDNA insertados se seleccionaron en un medio de cultivo de agar LB, que contenia ampicilina y X-gal Con el uso de un escarbadienes esterilizado, se separaron aquellos clones que exhibian 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 contenia ampicilina, y el ADN de los plasmidos 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 decodifico 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 aminoacidos (Numero de secuencia 9) codificada por la secuencia de nucleotidos aqui obtenida, difiere de la secuencia de aminoacidos 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 aminoacidos 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 plasmido 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 plasmido 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 plasmido 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 repitio 25 veces y finalmente la temperatura de reaccion se mantuvo a 72°C durante 10 minutos. Despues de la electroforesis con gel de agarosa al 0,8%, la confirmacion de los productos amplificados se llevo a cabo mediante una tincion con bromuro de etidio.

Ejemplo de Referencia 1-8

Subclonacion 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 seccion de cDNA insertada.

El producto de reaccion obtenido luego de la PCR en el Ejemplo de Referencia 1-7 se separo 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, extraccion 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 mondadientes 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 celulas CHO para la expresion del SLC-1(S) humano y
celulas CHO para la expresion del SLC-1(L) humano

El plasmido 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 plasmidos (Qiagen) y la seccion del inserto se extrajo por corte usando las enzimas de restriccion 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, extraccion con fenol, extraccion 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 digirio con Sal I y Spe I (el mismo plásmido que el pAKKO111H que se describe en Hinuma, S., y colaboradores, Biochim Biophys Acta, Vol 1219, paginas 251-259 (1994)), y la ligazon se condujo agregando ligasa I4 (TaKaRa Shuzo), a fin de construir los plasmido pAKKO-hSLC-1 (S) y pAKKO-hSLC-1 (L) para la expresion de las proteinas

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 Transfección Cellfect (Amersham Pharmacia Biotech Co) Se preparo una suspensión coprecipitante de 10 µg de ADN y fosfato de calcio y esta suspensión se agregó a unas cajas de Petri de 10 cm en las cuales se habían sembrado 5×10^3 o 1×10^4 de células dhfr- CHO, 24 horas antes. Luego del cultivo de estas células durante un día en un medio de cultivo MEM α , que contenía 10% de suero bovino fetal, se realizó un subcultivo y el cultivo se efectuó en un medio de cultivo seleccionado, medio de cultivo MEM α que no contenía ácido 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 células transformadas que eran el gen SLC-1 (S) humano, las cuales se introdujeron en las células CHO, y 61 clones de las colonias de las células transformadas que eran el gen SLC-1 (L) humano, las cuales se introdujeron en las células CHO, proliferando ambas en el medio de cultivo selectivo.

Ejemplo de Referencia 1-10

Selección de colonias de células en las cuales se han introducido los genes con grandes cantidades de expresión 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 sembro con cada clon de las colonias CHO/hSLC-1 (S) y de las colonias CHO/hSLC-1 (L) , a razon de $2,5 \times 10^4$, y se cultivó durante 24 horas, despues las celulas se fijaron usando formalina al 10%

Luego de incorporar Triton 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 preparo 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 Politron. 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 antagonista del compuesto de prueba, tal como se indica a continuación. Luego de verter

171 μ l 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 μ l de 3×10^{-10} M de MCH diluidos con solución de DMSO, 2 μ l de la solución del compuesto solución, diluida a diversas concentraciones, y 25 μ l de [^{35} S]-Guanosina 5'-(γ -tio)-trifosfato (producido por Daichi Kagaku Yakuhin) (Concentración Final de la membrana celular 20 μ g/ml, concentración final de [^{35} S]-Guanosina 5'-(γ -tio) trifosfato 0,33 nM)

Se permitio que esta mezcla de reaccion reaccionara durante 1 hora bajo agitacion, se filtro al vacio usando un filtro de vidrio (GF-C), luego el filtro se lavo 3 veces con 300 μ l de la Solucion de lavado (solucion de buffer Tris-HCl 50 mM , pH 7,5) 50 μ l de escintilador liquido se agregaron al filtro de vidrio y se determino la radioactividad residual usando un contador de escintilacion liquida

El valor IC_{50} del compuesto se calculo a partir de la tasa de inhibicion de enlace (%), sobre la base de la definicion que la tasa de inhibicion de enlace (%) = $(\text{radioactividad cuando se incorporaron el compuesto y la MCH} - \text{radioactividad cuando se incorporo la solucion de DMSO}) / (\text{radioactividad cuando se agrego la MCH} - \text{radioactividad cuando se agrego la solucion de DMSO}) \times 100$

Los resultados se indican a continuacion

Numero de compuesto	Actividad de Inhibicion (Valor IC ₅₀ nM)
Ejemplo de referencia 25	90
Ejemplo I	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

7/11
2131 2433

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> Numero de secuencias (SEQ ID No) 16
- <210> 1
- <211> 32
- <212> DNA
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223>
- <400> SEQ ID No 1
- GTGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32
- <210> 2
- <211> 32
- <212> DNA
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223>
- <400> SEQ ID No 2
- ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32
- <210> 3

465

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400> SEQ ID No 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

2133 1/2
R55

466

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	240
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	320
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 Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly			
340	345	350	

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rala

<400> SEQ ID No 4

GTGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC	60
GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC	120
ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC	180
TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC	240

467

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCTGCTGGG CATGCCCTTC 300
ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCCTC 360
ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCAGCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420
ATTGACCGCT AGTTGGCCAG CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480
ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540
TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGTG TGGGCTGTGG CATCCGCTTC 600
CCAAACCCCG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACTCTGTACC AGTTTTCTCT GGCCTTTGCC 660
CTTCGCTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAATAC TACAGCCCAT GACGTCTTCG 720
GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780
ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840
CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCAGG TTTGTCTACT TGTACAACGC GCCCATCAGC 900
TTGGGCTATG CIAACAGCTG CTTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGTCTG TGAGACCTTT 960
CGAAACGCT TGGTGTGTG AGTGAAGCCT GCAGCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020
AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> RNA

<400> SEQ ID No 5

GCGAATUGGG UACCGGGCCC CCCUCGAGG UCGACGGUAV CGAUAAGCUU GAUAUCGAUU 60
UCCUGCAGCC CGGGGGAUCC GCCCAGUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120
AUCAGCUGUC UGACCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGUGCAG GCUUCACUGA 180
CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240
GCUGUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

2135 468
2137

<223>

<400> SEQ ID No 6

CAACAGCTGC CTCACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> SEQ ID No 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Humano

<400> SEQ ID No 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60
GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120
GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180
CGTTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGAAGGCTC GCTGCTGCCC 240
ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGGCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300
CCTECTCGCA CGGGGAGCAT CTCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360
ATCTGGCTCC TGGGCATCAT CGGGAACGCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420
AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCGGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480
CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540
CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600
AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGGTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660
TCTTCCACGA AGTTCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720
CTCTCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCAGGA 780

GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT AGCCTGCCC AACCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840
 CTGTACCAGT TTTCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900
 AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCGCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960
 CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
 GCACCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCGGCCGAC CCTCACCTTT 1080
 GTCTACTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140
 GTGTACA CG TGTCTGTGA GACGTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTGGT GAAGCCTGCA 1200
 GCGCAGGGGC AGCTCGCGC TGTCAGCAAC GTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
 AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Humano

<400> SEQ ID No 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 80
 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

470

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		160
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

2138 2/4

GGCACCCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCGGCCCGA CCCTCACCTT 1080
TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140
TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCCG TGAAGCCTGC 1200
AGCCCGAGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACC GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260
AAGCAAAGGC ACCTGAAC TA GTT 1283

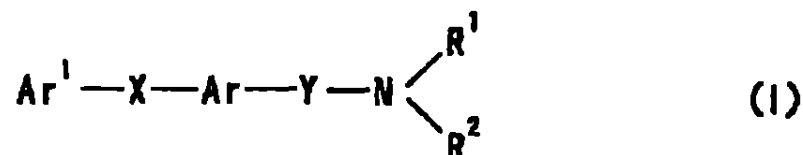
- <210> 16
- <211> 420
- <212> RNA
- <213> Humano

<400> SEQ ID No 16

CAAAAGCUGG AGCUCACCG CGGUGGCGGC CGCUCUAGCC CACUAGUUA GGUGCCUUG 60
CUUUCUGUCC UCUCUCGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120
GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UGCGGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180
ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240
ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300
GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAU GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360
CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGLGGG GCCACUGAGG ACCUCAUGCG CUGCAGGAIIC 420

REIVINDICACIONES

- I Un antagonista de la hormona concentradora de la melanina, el cual comprende 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 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 R^2 con el atomo 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 reivindicacion 1, caracterizado porque Y es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 atomos de carbono, R^1 y R^2 son, en forma independiente, un atomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que pueden tener sustituyentes, R^1 y R^2 , junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, 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 aromatico 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 atomo de hidrogeno opcional de un ensamble de anillo aromatico, 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 ciclico para Ar^1 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 la reivindicación 1, caracterizado porque Ar^1 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 trioxantenilo,

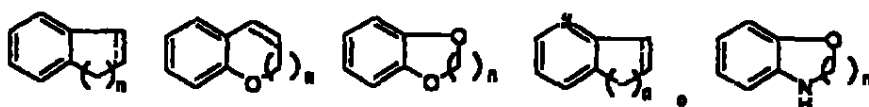
cada uno de los cuales puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, nitró, alquilendioxi C_{1-3} , alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxil-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, hidroxil, 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, carboxi, anilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes, anilo 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, anilo 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-(anilo C_{6-14} -carbonilo que puede tener sustituyentes)-N-alquilamino C_{1-6} , anilamino C_{6-14} -carbonilamino que puede tener sustituyentes, arilsulfonilamino C_{6-14} que puede tener sustituyentes, anil-carboniloxi C_{6-14} que puede tener sustituyentes, oxo, carboxi-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 la reivindicacion 1, caracterizado porque Ar^1 es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dihidropirindilo o tetrahidropirindilo, cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, anilo C_{6-14} , que puede tener sustituyentes, hidroxilo, aralquilo C_{7-19} -carbonilo y aralquilo C_{7-19}
- 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-, -NR^R- (R^R

es un átomo de hidrógeno, 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

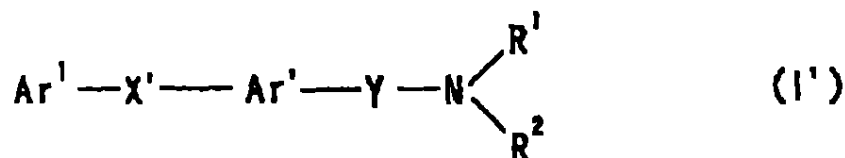


en la cual --- constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un número entero comprendido entre 1 y 4

- 13 Un antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el R^1 y R^2 constituyen un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , que puede tener sustituyentes, o R^1 y R^2 junto con el átomo de

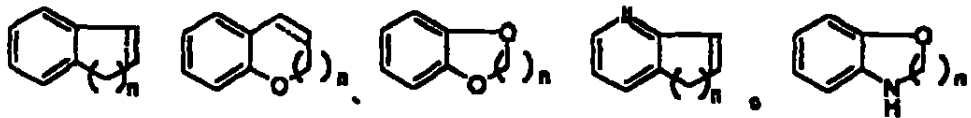
nitrogeno adyacente, forman un anillo hetero con contenido de nitrogeno, de 3 a 8 miembros

- 14 Un antagonista de acuerdo con la reivindicacion 1, el cual es un agente para la prevencion 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 reivindicacion 1, el cual es un agente anorexigeno
- 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 artenosclerosis
- 18 Un compuesto de la formula



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

Ar' es un grupo de la formula



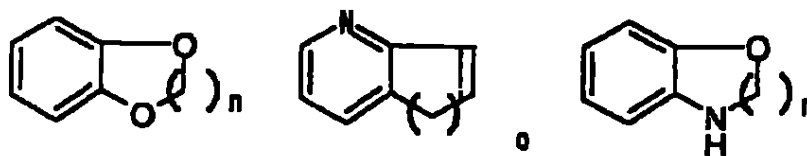
en la cual --- constituye un enlace simple o un enlace doble, n es un numero entero comprendido entre 1 y 4, y cada grupo puede tener sustituyentes,

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

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

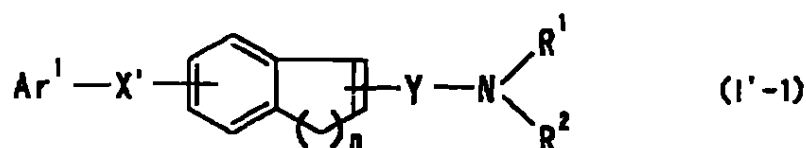
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo de hidrogeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, 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 $-SO_2NH-$, y con la condición de que Ar^1 no sea un bifenil-ilo que puede estar sustituido, cuando X' es $-CONH-$ y Ar' sea uno cualquiera de los siguientes benzopirano, dihidrobenzopirano, dihidrobenzo-oxazina, dihidrobenzo-oxazol o tetrahydrobenzoxazepina, (excluyendo $N-[2-(N,N\text{-dimetilamino})metil-6\text{-tetralinil}]-4\text{-bifenil-il-carboxamida}$), 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,

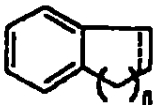
n es un numero entero comprendido entre 1 y 4,

X' es -CONR^{*}- -NR^{*}CO- o -CH=CH-CONR^{*}- donde R^{*} 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 hidrogeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R¹ y R² junto con el atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o R² junto con el atomo de nitrogeno adyacente e Y, puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

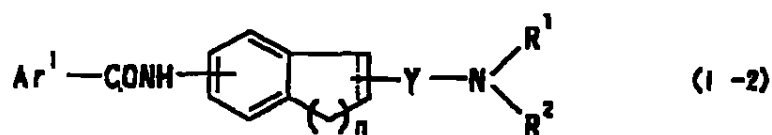
un grupo de la formula



en la cual los simbolos 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-1-carboxamida) quede excluida, o una sal del mismo

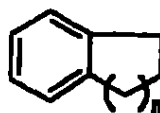
- 20 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, el cual tiene la fórmula



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 la reivindicación 19

- 21 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, 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”

- 22 Un compuesto de la fórmula

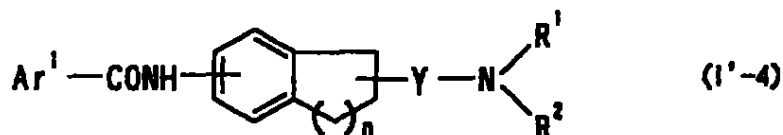


en la n tiene los mismos significados que se definieran con anterioridad y puede tener sustituyentes,

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 fórmula



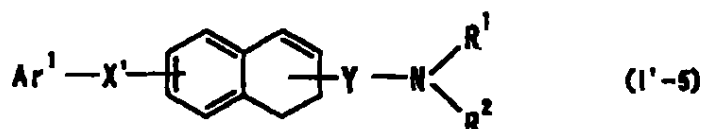
○

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 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 fórmula



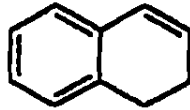
en la cual Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes,

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

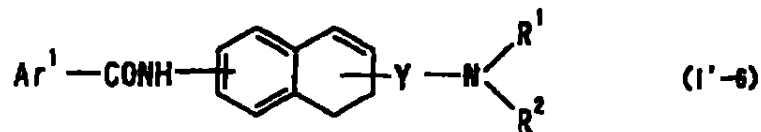
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de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

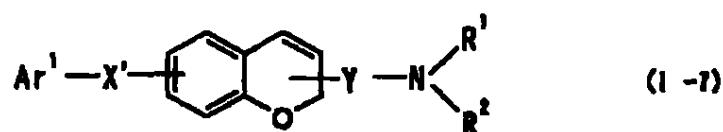
- 26 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 25, el cual tiene la formula



en la cual R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un atomo 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 nitrogeno, que puede tener sustituyentes, teniendo el resto de los simbolos los mismos significados que se definieran de acuerdo con la reivindicacion 25

- 27 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 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



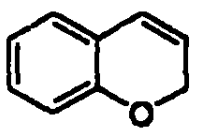
en la cual Ar^1 es un grupo ciclico que puede tener sustituyentes,

X' es $-\text{CONR}^{\text{sc}}-$, $-\text{NR}^{\text{sc}}\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{sc}}-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{sc}}-$,
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 atomo de nitrogeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el atomo de nitrogeno adyacente e Y , puede formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

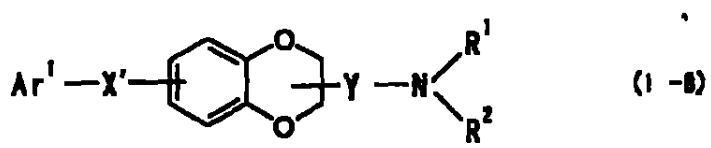
un grupo de la formula



que puede tener otros sustituyentes,

con la condicion 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 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 atomo de hidrógeno 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 atomo de nitrogeno adyacente,

2154 ~~2140~~

471

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 Glu Glu Arg
405 410 415
Thr Glu Ser Lys Gly Thr
420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> SEQ ID No 10

GTGGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> SEQ ID No 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> SEQ ID No 12

AGTCGACATC TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>

<400> SEQ ID No 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Humano

<400> SEQ ID No 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60
GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCTTAC 120
ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTGGGC ACCATCTGCC TECTGGGCAT CATCGGGAAC 180
TCCACGGTCA TCTTCGGCGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240
GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300
ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360
ATCAGGCCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420
ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480
GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540
TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATACGCCTG 600
CCCAACCCAG AACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720
GTGCCCCCGG CCTCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780
ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGCCACCTT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840
CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900
TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGTCTTG TGAGACGTTT 960
CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCGAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020
AACGCTCAGA CGGCTCAGCA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

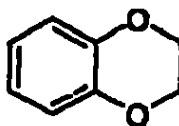
<213> Humano

<400> SEQ ID No 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60
CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTGCGCTCC 120
GGGACAAGGT GGCAGCGGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180
TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240
CACTGGTCCC AACGCCAGLA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300
ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCCG TGTTCCGCAC 360
CATCTGCCCTC CTGGGCATCA TCGGGAATC CACGGTCATC TTCGCGGTCT TGAAGAAGTC 420
CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480
TCTCCTCTTT CTCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGCTGTG 540
GCACCTTGGG GAGACCATGT GCACCCATC CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600
CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660
CTCTTCCAAG AAGTTCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720
CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCCTGTGT GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780
AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TACGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840
CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900
GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCTCAGT GGCCCCGCGC CCCAGCGCA GCATCCGGCT 960
GGGACAAAG AGGCTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020

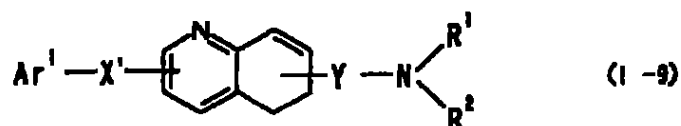
pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de nitrogeno adyacente e Y, puede formar un anillo hétero con contenido de nitrogeno, que puede tener sustituyentes,

un grupo de la formula



que puede tener sustituyentes, o una sal del mismo

30 Un compuesto de la formula



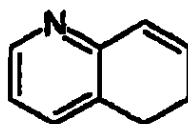
en la cual Ar^1 es un grupo ciclico que puede tener sustituyentes,

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

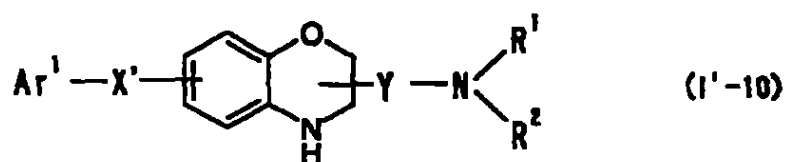
R^1 y R^2 constituyen, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburos, que puede tener sustituyentes, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un anillo hetero con contenido de nitrógeno, que puede tener sustituyentes, o R^2 junto con el átomo de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

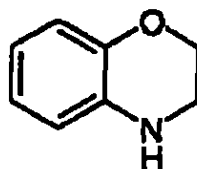
X' es $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH=CH-CONR^{8c}-$ o $-SO_2NR^{8c}-$,

donde R^{ac} 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 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 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 cualquiera 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)-piridinicarboxamida,

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

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

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,

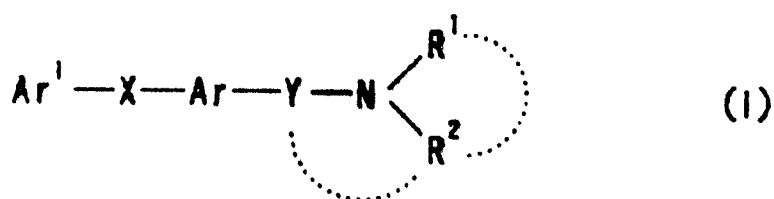
4'-fluo-N-[5-metil-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-7,8-dihidro-2-naftalenil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

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 método 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 cíclico, el cual puede tener sustituyentes;

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

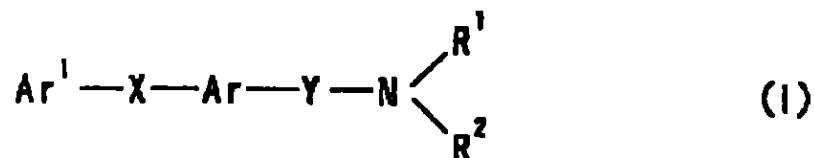
Y es un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos;

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

- 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,

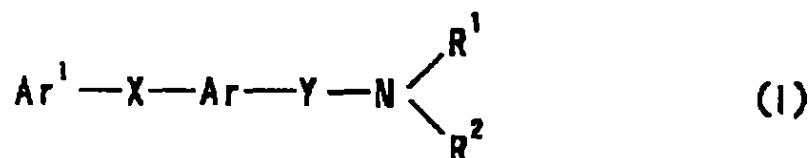
X es un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos,

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

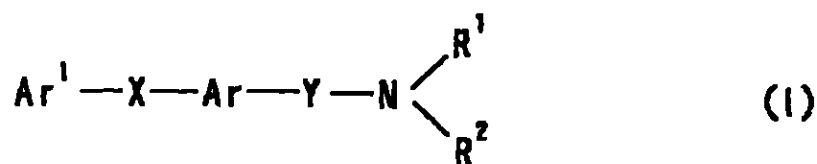
a 6 átomos,

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, 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,

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,

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,

para la fabricación de una preparación farmacéutica destinada a la prevención o al tratamiento de la obesidad

Se retiraron los folios 2170, 2171 y 2172
correspondientes a la tarjeta para el archivo de propietario,
tarjeta para el archivo temático y extracto para publicarse
respectivamente

4 de Septiembre de 2002



FORMAT DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Sede: Calle 100 No. 100, 100

2168

Expediente No		00021411	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ~~10~~	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones Un sobre 91 contiene arte final			

2169

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación 00071411 00000002 Folio. 306
 Fecha (AMD): 2001-01-16 16:56:14
 Trámite 042 PATENTES y 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 012.7322.2

RECIBO DE DEPÓSITO DE DINERO
 FECHA 1,733
 CERO 10 DE 2001

CONSIDERACIONES

DEPOSITANTE	TIPO DE DEPOSITO	VALOR	CIUDAD	CANTIDAD	NO. DEPOSITO	VALOR
GRUPO EMPRESARIAL	CONSIDERACION	240000000	BOGOTA	050 00110 6	2874426	10,554,593.00

CONCEPTOS

CONCEPTO	VALOR	TOTAL
CONCEPTO DE DEPOSITO DE DINERO	12 000000	12,000,000.00
CONCEPTO DE DEPOSITO DE DINERO	12 000000	12,000,000.00

DEPOSITO DE DINERO

RECIBO DE DEPÓSITO DE DINERO

RECIBO DE DEPÓSITO DE DINERO

Cito 0126 - 201 - 178 Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 e-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá D C Colombia