



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 887**

51 Int. Cl.:

C07C 233/59 (2006.01) **C07C 233/60** (2006.01)
C07C 233/62 (2006.01) **C07C 235/82** (2006.01)
C07C 255/29 (2006.01) **C07C 255/60** (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01) **C07C 321/28** (2006.01)
C07D 295/182 (2006.01) **C07D 309/12** (2006.01)
C07D 335/06 (2006.01) **C07D 215/227** (2006.01)
C07D 317/58 (2006.01) **C07D 231/12** (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01) **C07D 213/74** (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01) **C07D 213/64** (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) **C07D 333/20** (2006.01)
C07D 213/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01967682 .4**

96 Fecha de presentación : **14.09.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1318140**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2003**

54 Título: **Nuevos derivados de amida y su uso terapéutico.**

30 Prioridad: **14.09.2000 JP 2000-280540**
20.12.2000 JP 2000-386813

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2011

73 Titular/es:
mitsubishi tanabe pharma corporation
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es: **Nakamura, Mitsuharu;**
Kamahori, Takao;
Ishibuchi, Seigo;
Naka, Yoichi;
Sumichika, Hiroshi y
Itoh, Katsuhiko

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de amida y su uso terapéutico.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un derivado de amida que muestra una acción antagonista del receptor de C5a y es de utilidad para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similares, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades alérgicas tales como asma y similares, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesión orgánica severa (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis y pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión por isquemia, trauma, quemadura, invasión quirúrgica y similares, una de sus formas ópticamente activas una de sus sales farmacéuticamente aceptables y su uso farmacéutico.

Técnica previa

15 Cuando el sistema del complemento está activado, la proteína del sistema del complemento se enzimoliza y se producen fragmentos que tienen diversas actividades fisiológicas. Uno de los fragmentos, componente del complemento C5a, es una glicoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 11.000, consiste en 74 aminoácidos y tiene una fuerte acción que induce la inflamación. C5a tiene una amplia gama de acciones tales como contracción de la musculatura blanda, promoción de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, migración de leucocitos, desgranulación de leucocitos, producción de especies de oxígeno reactivo, refuerzo de la producción de anticuerpos, inducción de la producción de citoquinas, TNF (factor de necrosis tumoral) y leucotrienos, y similares y se dice que es una sustancia causante de enfermedades tales como enfermedades autoinmunes (por ejemplo, reumatismo y lupus eritematoso sistémico y similares), sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades alérgicas (por ejemplo, asma y similares), aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, lesiones orgánicas severas (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis, pancreatitis y similares) debido a la activación de leucocitos causada por reperfusión por isquemia, trauma, quemadura, invasión quirúrgica y similares, y otros [Annu. Rev. Immunol., vol. 12, pp. 775-808 (1994), Immunopharmacology, vol. 38, pp. 3-15 (1997), Curr. Pharm. Des., vol. 5, pp. 737-755 (1999) e IDrugs, vol. 2, pp. 686-693 (1999)].

30 Conforme a ello, se espera que un compuesto molecular pequeño no peptídico que tiene una acción antagonista del receptor C5a sea un novedoso fármaco antiinflamatorio de tipo no esteroide. Además, se puede esperar que sea un fármaco preventivo o terapéutico de enfermedades infecciosas causadas por bacterias o virus que invada a través de un receptor C5a.

35 En cuanto al antagonista de C5a, por ejemplo, se han publicado las siguientes solicitudes de patente. El documento JP-A-10-182648 revela compuestos relacionados con TAN-2474 que tienen una acción antagonista de C5a. Además, la memoria descriptiva del documento WO-A-94/07815 revela derivados peptídicos que tienen una acción antagonista del receptor C5a, la memoria descriptiva del documento WO-A-99/00406 revela derivados peptídicos cíclicos que tienen una acción antagonista del receptor C5a. El documento US-A-5.491.152 revela derivados bicíclicos de amida que son de utilidad en el tratamiento de aterosclerosis.

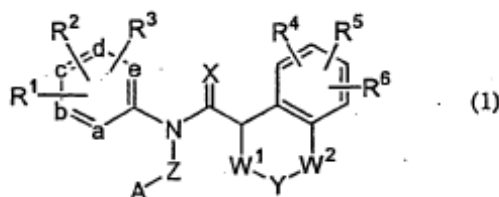
Hasta ahora, sin embargo, no se ha desarrollado una droga farmacéutica que prevenga o trate enfermedades o síndromes debidos a la inflamación causada por C5a al inhibir la acción de C5a.

40 Descripción de la invención

En vista de la situación antes mencionada, los presentes inventores realizaron intensos estudios con el fin de hallar un compuesto no peptídico que tuviera una acción antagonista del receptor C5a. Como resultado, hallaron que un derivado de amida de acuerdo con la presente invención muestra una acción antagonista del receptor C5a, que dio como resultado la culminación de la presente invención.

45 Conforme a ello, la presente invención proporciona lo siguiente.

1. Un derivado de amida representado por la fórmula (1)



en donde

5 R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alqueno que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquino que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo ariloxi, grupo arilalquilo, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxycarbonilo, grupo carboxilo, grupo acilamino, grupo sulfamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo haloalquilo o dos cualesquiera de R^1 , R^2 y R^3 en combinación con el átomo de carbono adyacente pueden formar un anillo,

10 a, b, c, d y e son cada uno átomo de carbono o 1 ó 2 de a, b, c, d y e son átomos de nitrógeno (siempre que el átomo de nitrógeno aquí pueda estar unido con átomo de oxígeno óxido de amina y el resto son átomos de carbono,

15 R^4 , R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alqueno que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquino que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo ariloxi, grupo arilalquilo, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxycarbonilo, grupo carboxilo, grupo acilamino, grupo sulfamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo haloalquilo o grupo haloalquilo,

20 A es grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes,

W^1 y W^2 son iguales o diferentes y cada uno es un enlace o alquileo (C_n) que opcionalmente tiene sustituyentes, en donde n es un número entero de 1 a 3,

X es átomo de oxígeno o átomo de azufre,

30 Y es un enlace, átomo de oxígeno, $-CO-$, $-N(R^7)-$, en donde R^7 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, $-SO_m-$, en donde m es un número entero de 0 a 2, $-CON(R^8)-$, en donde R^8 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tienen sustituyentes o $-N(R^9)CO-$, en donde R^9 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes),

Z es grupo alquileo que opcionalmente tiene sustituyentes y

35 los sustituyentes opcionales están seleccionados de grupo alquilo, grupo alqueno, grupo alquino, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo arilalquilo, grupo heteroarilo, grupo heteroarilalquilo, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo arilalquilo, grupo aciloxi, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcoxycarbonilo, grupo carboxilo, grupo acilamino, grupo sulfamoilo, grupo haloalquilo, grupo haloalquilo, grupo oxo (siempre que, cuando sustituye un átomo de nitrógeno divalente, forme óxido de amina), tetrahidropiran-2-iloxi, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO(CH_2)_lO-$, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO-$, $R^{13}O(CH_2)_jO-$, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO(CH_2)_l-$, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_k-$, $R^{13}O(CH_2)_j-$, en donde j, k y l son cada uno, de modo independiente, un número entero de 2 a 10, R^{13} es átomo de hidrógeno, grupo alquilo, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo heteroarilo, grupo arilalquilo, grupo heteroarilalquilo o grupo haloalquilo, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

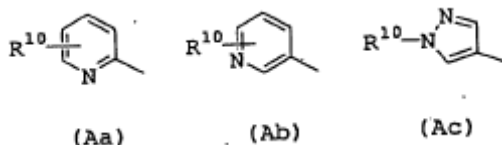
2. El derivado de amida anterior, en donde, en la fórmula (1),

50 R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alqueno que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquino que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcoxycarbonilo, grupo carboxilo, grupo tetrazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo sulfamoilo o grupo haloalquilo,

55 a, b, c, d y e son cada uno átomo de carbono o 1 ó 2 de a, b, c, d y e son átomos de nitrógeno y el resto son átomos de carbono,

- R^4 , R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alqueno que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquino que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcoxicarbonilo, grupo carboxilo, grupo tetrazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo sulfamoilo o grupo haloalquilo,
- A es grupo cicloalquilo, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes,
- W^1 y W^2 son iguales o diferentes y cada uno es un enlace o alqueno (C_n) que opcionalmente tiene sustituyentes, en donde n es un número entero de 1 a 3,
- X es átomo de oxígeno o átomo de azufre,
- Y es un enlace, átomo de oxígeno, $-CO-$, $-N(R^7)-$, en donde R^7 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, $-SO_m-$, en donde m es un número entero de 0 a 2, $-CON(R^8)-$, en donde R^8 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes o $-N(R^9)CO-$, en donde R^9 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes,
- Z es un grupo alqueno que opcionalmente tiene sustituyentes, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los sustituyentes opcionales se definen como en el punto 1 anterior.
3. El derivado de amida del punto anterior 2, en donde a, b, c, d y e en la fórmula (1) son todos átomos de carbono, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo alcoxi, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
5. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo alcoxi que tiene 2 a 4 átomos de carbono, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo metoxi, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde R^4 , R^5 y R^6 en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carboxilo, grupo haloalquilo o grupo haloalquiloxi y en donde los sustituyentes opcionales se definen como en el punto 1 anterior, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde R^4 , R^5 y R^6 en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carboxilo o grupo haloalquilo y en donde los sustituyentes opcionales se definen como en el punto 1 anterior, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde Z de la fórmula (1) es $-CH_2-$, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde A de la fórmula (1) es grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes y en donde los sustituyentes opcionales se definen como en el punto 1 anterior, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde A de la fórmula (1) es grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo piridilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo pirazolilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo tiazolilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo oxazolilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo tienilo que opcionalmente tiene sustituyentes y en donde los sustituyentes opcionales se definen como en el punto 1 anterior, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde A de la fórmula (1) es grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (Aa) – (Ac)



5 en donde R¹⁰ es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alqueno que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo, grupo alcoxí que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcoxycarbonilo, grupo carboxilo, grupo tetrazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo sulfamoilo o grupo haloalquilo y en donde los sustituyentes opcionales se definen como en el punto 1 anterior, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde X de la fórmula (1) es átomo de oxígeno, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 14. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde -W¹-Y-W²- de la fórmula (1) es -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O,

una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

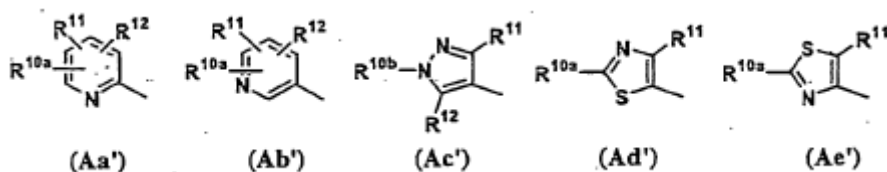
20 15. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde R¹, R² y R³ de la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo alcoxí que tiene 2 a 4 átomos de carbono,

a, b, c, d y e son cada uno átomo de carbono o b o d es átomo de nitrógeno y el resto son átomos de carbono,

R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo metoxi, átomo de halógeno o grupo hidroxilo,

Z es -CH₂-,

25 A es grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (Aa') – (Ae')



30 en donde R^{10a}, R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes; grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxí que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo ariloxi, grupo arilalquilo, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo alquiltio, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo haloalquilo, grupo haloalquilo, R¹³O(CH₂)_jO(CH₂)_kO(CH₂)_lO-, en donde j, k y l son cada uno, de modo independiente, un número entero de 2 a 10, R¹³ es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo haloalquilo o R¹³O(CH₂)_jO(CH₂)_kO-, en donde j, k y R¹³ son como se definieron con anterioridad, R^{10b} es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo haloalquilo, grupo haloalquilo, R¹³O(CH₂)_jO(CH₂)_kO(CH₂)_l-, en donde j, k, l y R¹³ son como se definieron con anterioridad o R¹³O(CH₂)_jO(CH₂)_k-, en donde j, k y R¹³ son como se definieron con anterioridad,

X es átomo de oxígeno,

$-W^1-Y-W^2-$ es $-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_3$

y en donde los sustituyentes opcionales se definen como en el punto 1 anterior,

una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 16. El derivado de amida de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 15 anteriores, en donde el derivado de amida está seleccionado del grupo que consiste en

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etilfenil)indan-1-carboxamida,

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

- 10 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida,

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxiindan-1-carboxamida,

N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

- 15 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxicroman-4-carboxamida,

N-[(1,3-dioxaindan-5-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida,

N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida y

N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-4-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida,

- 20 una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. El derivado de amida del punto 1 anterior, en donde el derivado de amida es

N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 18. El derivado de amida de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 15 anteriores, en donde el derivado de amida está seleccionado del grupo que consiste en

N-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-fenoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(6-dimetilaminopiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-etoxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

- 30 N-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-8-fluoro-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

- 35 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(2,4-dimetiltiazol-5-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

- N-(4-butilfenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoksi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoksi-N-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etoxifenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-metilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(2-metiliazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 10 N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-(2-tolilmetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-diclorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-nitrofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(3-tolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 15 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-tolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2-fluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-fluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(2-metoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 20 N-[(2-clorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-etoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-oxacroman-6-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 25 N-[(2,3-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-trifluorometilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2-bromofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 30 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(2,3,4-trimetoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[[1-bencilpirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,
 35 N-[[1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,
 N-[[1-[(4-clorofenil)metil]pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,

- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5 N-({1-[(4-bromofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-({1-[(3-clorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 10 N-({1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilfenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(5-metilpiridin-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 15 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-metilpiridina-2-il)metil-1-il]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridina-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 20 8-fluoro-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-({1-[(6-dimetilaminopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 25 N-({1-[3-(dimetilaminofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[(2-etil-4-trifluorometiltiazol-5-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-isopropilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 30 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-metilpirazol-4-metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-propilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[(1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-(3-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[(1-(4-fluorobencil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 35 N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[(1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-(2-piperidinoetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 40 N-[(1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[(1-heptilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-(3-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 45 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

- N-[(1-butilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-metilbutil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[2-(2-piridil)etil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-dodecilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-nonilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 10 N-[[1-(2-butoxietil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-morfolinopiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 15 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-morfolinopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 20 5-hidroxi-N-[(1-isopropilpirazol-4-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 25 N-({1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-benciloxi-N-({1-[2-(2-butoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-({1-[2-(2-butoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida y
- 30 N-({1-[2-(2-etoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
19. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amida o cualquiera de los puntos 1 a 18 anteriores, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un aditivo farmacéuticamente aceptable.
- 35 20. Un fármaco que comprende el derivado de amida de cualquiera de los puntos 1 a 18 anteriores, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo para usar en la prevención y la terapia de una enfermedad seleccionada de una enfermedad autoinmune, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad alérgica, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesión orgánica severa debido a una activación de leucocitos causada por reperusión por isquemia, trauma, quemadura o invasión quirúrgica.
- 40 21. El fármaco del punto 20 anterior, en donde la enfermedad autoinmune es reumatismo o lupus eritematoso sistémico.
- 45 22. Un antagonista del receptor C5a que comprende el derivado de amida de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 18 anteriores, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de un ingrediente activo.

23. El antagonista del receptor C5a del punto 22 anterior, que se usa en combinación con un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad autoinmune, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad alérgica, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesión orgánica severa debido a una activación de leucocitos causada por perfusión por isquemia, trauma, quemadura o invasión quirúrgica.
24. Un fármaco combinado con un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad autoinmune, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad alérgica, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesión orgánica severa debido a una activación de leucocitos causada por perfusión por isquemia, trauma, quemadura o invasión quirúrgica, que comprende el derivado de amida de cualquiera de los puntos 1 a 18 anteriores, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de un ingrediente activo.
- La "acción antagonista del receptor C5a" implica una acción que inhibe una reacción que causa algunos cambios fisiológicos (por ejemplo, aumento de Ca^{2+} intracelular, y similares) por unión, por medio de un receptor C5a, de "sustancias que se unen con un receptor C5a" con células que expresan el receptor C5a.
- En la presente memoria descriptiva, cada símbolo es como se define a continuación.
- En $\text{R}^1 - \text{R}^{13}$, R^{10a} y R^{10b} , el grupo alquilo es alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 18, con preferencia 1 a 12 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, isopentilo, pentilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpentilo, hexilo, 2-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, hexadecilo, octadecilo y similares.
- En $\text{R}^1 - \text{R}^6$ y R^{10} , el grupo alqueno es alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 18, con preferencia 2 a 12, con mayor preferencia, 2 a 8 átomos de carbono, tales como vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo, 4-metil-3-pentenilo, 2-octenilo, 2-dodecenilo, y similares.
- En $\text{R}^1 - \text{R}^6$ y R^{10} , el grupo alquino es alquino de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 18, con preferencia 2 a 12, con mayor preferencia, 2 a 5, átomos de carbono, tales como etinilo, 2-propinilo, 2-butenilo, 5-pentinilo, 2-octinilo, 2-dodecinilo y similares.
- En $\text{R}^1 - \text{R}^6$, $\text{R}^{10} - \text{R}^{13}$, $\text{R}^{10a} - \text{R}^{10b}$ y A, el grupo cicloalquilo, por ejemplo, es cicloalquilo que tiene con preferencia 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.
- En $\text{R}^1 - \text{R}^6$, $\text{R}^{10} - \text{R}^{12}$ y R^{10a} , el grupo alcoxi es, por ejemplo, alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene con preferencia 1 a 18 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, pentiloxi, 3-metilbutoxi, neopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, deciloxi, hexadeciloxi, octadeciloxi y similares, y otros.
- En $\text{R}^1 - \text{R}^6$ y R^{10} , el grupo aciloxi es, por ejemplo, alcanoiloxi que tiene 2 a 9 átomos de carbono, tales como acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, 2-metilbutiriloxi, 2,2-dimetilbutiriloxi, 3,3-dimetilbutiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi, nonanoiloxi y similares, cicloalquilcarboniloxi que tiene 4 a 8 átomos de carbono, tales como ciclopentilcarboniloxi, ciclohexilcarboniloxi y similares, arilcarboniloxi que tiene 7 a 11 átomos de carbono, tales como benzoiloxi, naftoiloxi y similares, y otros.
- En $\text{R}^1 - \text{R}^6$, $\text{R}^{10} - \text{R}^{12}$ y R^{10a} , el átomo de halógeno es cloro, bromo, flúor o yodo.
- En $\text{R}^1 - \text{R}^6$ y R^{10} , el grupo acilo es, por ejemplo, alcanoil que tiene 1 a 8, con preferencia 2 a 8, átomos de carbono, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, hexanoilo, octanoilo y similares, cicloalquilcarbonilo que tiene 4 a 8 átomos de carbono (resto cicloalquilo es el mismo que el cicloalquilo antes mencionado), tales como ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares, aroilo que tiene 7 a 11 átomos de carbono, tales como benzoilo, toluoilo, naftoilo y similares, heteroarilcarbonilo tales como nicotinoilo, tenoilo, furoilo y similares, y otros.
- En $\text{R}^1 - \text{R}^6$, $\text{R}^{10} - \text{R}^{12}$ y R^{10a} , el grupo alquiltio es alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 18, con preferencia 1 a 12, átomos de carbono, tales como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, butiltio secundario, butiltio terciario, pentiltio, 3-metilbutiltio, neopentiltio, 1-etilpentiltio, hexiltio, 2-etilbutiltio, heptiltio, octiltio, deciltio, hexadeciltio, octadeciltio y similares.
- En $\text{R}^1 - \text{R}^6$ y R^{10} , el grupo alquilsulfonilo es grupo alquilsulfonilo, en donde el resto alquilo es como se define en el "grupo alquilo" mencionado con anterioridad (alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 18, con preferencia 1 a 12 átomos de carbono). Sus ejemplos incluyen grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo propilsulfonilo, y similares.

En $R^1 - R^6$, $R^{10} - R^{12}$ y R^{10a} , el grupo alquilamino es grupo alquilamino en donde el resto alquilo es como se definió para el “grupo alquilo” antes mencionado. Sus ejemplos incluyen grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino y similares.

5 En $R^1 - R^6$, $R^{10} - R^{12}$ y R^{10a} , el grupo dialquilamino es aquel en donde cada resto alquilo es como se definió para el “grupo alquilo” antes mencionado y el alquilo respectivo puede ser igual o diferente. Sus ejemplos incluyen grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo etilmetilamino, grupo butilmetilamino y similares.

10 El grupo amino cíclico en $R^1 - R^6$, $R^{10} - R^{12}$, R^{10a} y A es un grupo amino cíclico saturado de 3 a 8 miembros que puede contener uno o varios átomos de oxígeno y átomos de azufre como átomos constituyentes del anillo, además de átomo de carbono y átomo de nitrógeno. Sus ejemplos incluyen aziridinilo, azetidino, piperidino, piperidilo, piperazino, piperazinilo, azepinilo, morfolino, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, heptametileno y similares.

15 En $R^1 - R^6$, el grupo sulfamoilo es grupo sulfamoilo opcionalmente mono- o disustituido con alquilo inferior que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen sulfamoilo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo y similares.

En $R^1 - R^6$, $R^{10} - R^{13}$, R^{10a} y R^{10b} , el grupo haloalquilo es alquilo sustituido con uno o varios átomos de halógeno que es el “átomo de halógeno” antes mencionado, en donde el resto alquilo es como se definió para el “grupo alquilo” antes mencionado. Sus ejemplos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorometilo y triclorometilo y similares;

20 En el grupo haloalquilo para $R^4 - R^6$, R^{11} , R^{12} , R^{10a} y R^{10b} , “haloalquilo” es como se definió para el haloalquilo antes mencionado. Ejemplos de grupo haloalquilo incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

25 En $R^1 - R^6$, $R^{11} - R^{13}$, R^{10a} , R^{10b} y A, el grupo arilo es, por ejemplo, arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y similares. El arilo puede tener uno o varios sustituyentes en donde la posición de sustitución no está particularmente limitada. Los sustituyentes pueden formar un anillo, pueden estar condensados con arilo y pueden estar parcialmente reducidos.

30 En $R^1 - R^6$, $R^{11} - R^{13}$, R^{10a} , R^{10b} y A, el heteroarilo es un grupo de anillo de 5 a 14 miembros que contiene uno o varios heteroátomos tales como átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de azufre y similares como átomos constituyentes del anillo, además de átomo de carbono, puede ser monocíclico o policíclico y puede estar parcialmente reducido. Sus ejemplos incluyen piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, indolinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, fenazinilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, imidazotienilo, 1,3-dioxindanilo, 4-oxacromanilo y similares. Estos grupos heteroarilo opcionalmente tienen uno o varios sustituyentes, donde la posición de sustitución no está particularmente limitada. En el caso de un policíclico, cualquier anillo puede estar sustituido. El enlace puede estar presente en cualquier anillo, de ser posible.

35 Cuando dos cualesquiera de R^1 , R^2 y R^3 en combinación con el átomo de carbono adyacente forman un anillo, puede estar condensado con arilo (el “arilo” aquí es como se definió con anterioridad); o parcialmente reducido. Además, el anillo puede contener uno o varios heteroátomos tales como átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de azufre y similares para formar heteroarilo (el “heteroarilo” aquí es como se define con anterioridad) y un anillo en donde el heteroarilo está parcialmente reducido también está comprendido.

En $R^1 - R^6$ y R^{10} , el grupo alcoxycarbonilo es aquel en el que el resto alcoxi es como se definió para el “grupo alcoxi” antes mencionado. El grupo alcoxycarbonilo se ejemplifica por medio de grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo propoxycarbonilo, grupo isopropoxycarbonilo, grupo butoxycarbonilo terciario, y similares.

45 En $R^1 - R^6$, el grupo acilamino es aquel en el que el grupo acilo es como se definió para el “acilo” antes mencionado. Además, alquilsulfonilamino y arilsulfonilamino también están comprendidos en acilamino, en donde el “alquilo” y el “arilo” aquí son como se definieron con anterioridad. Ejemplos del grupo acilamino incluyen acetamida, benzamida y similares.

50 En W^1 , W^2 y Z, el grupo alquileo es alquileo que tiene 1 a 10, con preferencia 1 ó 2 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, octametileno, nonametileno, decametileno, y similares.

55 En $R^1 - R^6$, R^{11} , R^{12} , R^{10a} , R^{10b} y R^{13} , el arilalquilo es aquel en donde el resto arilo es como se definió para el “grupo arilo” antes mencionado y el resto alquilo es alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 12, con preferencia 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de arilalquilo incluyen bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-(1-naftil)etilo, 2-naftilmetilo, 2-(2-naftil)etilo y similares. El resto arilo de arilalquilo puede tener uno o varios sustituyentes, donde la posición de sustitución no está limitada en particular.

En $R^1 - R^6$, R^{11} , R^{12} , R^{10a} , R^{10b} y R^{13} , el grupo heteroarilalquilo es aquel en el que el resto heteroarilo es como se definió para el "grupo heteroarilo" antes mencionado y el resto alquilo es alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 12, con preferencia 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de heteroarilalquilo incluyen 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, piridilmetilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 2-furilmetilo, 3-furilmetilo, 2-pirrolilmetilo, 3-pirrolilmetilo, 3-pirazolilmetilo, 4-pirazolilmetilo, 5-pirazolilmetilo, 2-imidazolilmetilo, 4-imidazolilmetilo, 5-imidazolilmetilo, 2-oxazolilmetilo, 4-oxazolilmetilo, 5-oxazolilmetilo, 3-isoxazolilmetilo, 4-isoxazolilmetilo, 5-isoxazolilmetilo, 2-tiazolilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 5-tiazolilmetilo, 3-isotiazolilmetilo, 4-isotiazolilmetilo, 5-isotiazolilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo, 2-(4-piridil)etilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(3-tienil)etilo, 2-(2-tiazolil)etilo, (4-tiazolil)etilo, 2-(5-tiazolil)etilo y similares. El resto heteroarilo de grupo heteroarilalquilo puede tener uno o varios sustituyentes, donde la posición de sustitución no está limitada en particular.

En $R^1 - R^6$, el grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes es un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por alquilo inferior que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de ello incluyen carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo y similares.

En $R^1 - R^6$, R^{11} , R^{12} y R^{10a} , el grupo ariloxi es aquel en el que el resto arilo es como se definió para el "grupo arilo" antes mencionado. Ejemplos del grupo ariloxi incluyen fenoxi y similares.

En $R^1 - R^6$, R^{11} , R^{12} y R^{10a} , el grupo arilalquilo es aquel en el que el resto arilalquilo es como se definió para el "arilalquilo" antes mencionado. Ejemplos de grupo arilalquilo incluyen benciloxi y similares.

En la presente invención, el sustituyente del "que opcionalmente tiene sustituyentes" está seleccionado del grupo alquilo, grupo alquenilo, grupo alquinilo, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo arilalquilo, grupo heteroarilo, grupo heteroarilalquilo, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo arilalquilo, grupo aciloxi, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcocarbonilo, grupo carboxilo, grupo acilamino, grupo sulfamoilo, grupo haloalquilo, grupo haloalquilo, grupo oxo (siempre que, cuando sustituye un átomo de nitrógeno divalente, forme óxido de amina), tetrahidropirán-2-ilo, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO(CH_2)_lO-$, en donde j, k, l y R^{13} son como se definieron con anterioridad, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO-$, en donde j, k y R^{13} son como se definieron con anterioridad, $R^{13}O(CH_2)_jO-$, en donde j y R^{13} son como se definieron con anterioridad, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO(CH_2)_l-$, en donde j, k, l y R^{13} son como se definieron con anterioridad, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_k-$, en donde j, k y R^{13} son como se definieron con anterioridad, $R^{13}O(CH_2)_j-$, en donde j y R^{13} son como se definieron con anterioridad), que son como se definieron con anterioridad. Estos sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con los sustituyentes mencionados en la presente. Además, los sustituyentes sustituidos están opcionalmente sustituidos también por los sustituyentes mencionados en la presente.

Como el derivado de amida (1), una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención, se prefiere, por ejemplo, derivado de amida (1), en donde R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquenilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquinilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcocarbonilo, grupo carboxilo, grupo tetrazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo sulfamoilo o grupo haloalquilo,

a, b, c, d y e son cada uno átomo de carbono o uno o dos de a, b, c, d y e son átomos de nitrógeno y el resto son átomos de carbono,

R^4 , R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquenilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquinilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcocarbonilo, grupo carboxilo, grupo tetrazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo sulfamoilo o grupo haloalquilo,

A es átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo amino cíclico,

W^1 y W^2 son iguales o diferentes y cada uno es un enlace o alquileo (C_n) que opcionalmente tiene sustituyentes, en donde n es un número entero de 1 a 3,

X es átomo de oxígeno o átomo de azufre,

Y es un enlace, átomo de oxígeno, $-CO$ y $-N(R^7)-$, en donde R^7 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, $-SO_m-$, en donde m es un número entero de 0 a 2, $-CON(R^8)$, en donde R^8 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes o $-N(R^9)CO-$, en donde R^9 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes y

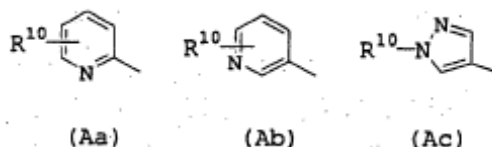
Z es un enlace o grupo alquileo que opcionalmente tiene sustituyentes, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En este momento, a, b, c, d y e son con preferencia todos los átomos de carbono.

5 R^1 , R^2 y R^3 de la fórmula (1) son con preferencia iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo alcoxi, con mayor preferencia, átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo alcoxi que tiene 2 a 4 átomos de carbono, con mayor preferencia aún, átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo metoxi.

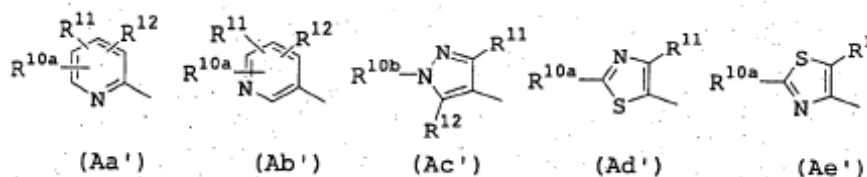
Como R^1 , se prefiere grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo alcoxi que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Como R^2 y R^3 , se prefiere átomo de hidrógeno.

10 Como R^4 , R^5 y R^6 de la fórmula (1), son preferentemente iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carboxilo, grupo haloalquilo o grupo haloalquiloxi, con mayor preferencia, átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que
 15 opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carboxilo o grupo haloalquilo.

20 Como A de la fórmula (1), se prefiere grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, con mayor preferencia, grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo piridilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo pirazolilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo tiazolilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo oxazolilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo tienilo que opcionalmente tiene sustituyentes, con mayor preferencia aún, grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en las siguientes formulaciones (Aa)–(Ac),



25 en donde R^{10} es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alqueno que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquínilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo,
 30 grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcocarbonilo, grupo carboxilo, grupo tetrazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo sulfamoilo o grupo haloalquilo o grupo fenilo opcionalmente que tiene sustituyentes o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en (Aa')–(Ae')



35 en donde R^{10a} , R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que
 40 opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo ariloxi, grupo arilalquiloxi, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo alquiltio, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo haloalquilo, grupo haloalquiloxi, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO(CH_2)_lO-$, en donde j, k, l y R^{13} son como se definieron con anterioridad o $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO-$, en donde j, k y R^{13} son como se definieron con anterioridad, R^{10b} es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene
 45 sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo haloalquilo, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO(CH_2)_l-$, en donde j, k, l y R^{13} son como se definieron con anterioridad o $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_k-$, en donde j, k y R^{13} son como se definieron con anterioridad.

Como $-W^1-Y-W^2$ de la fórmula (1), se prefieren $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_2O-$.

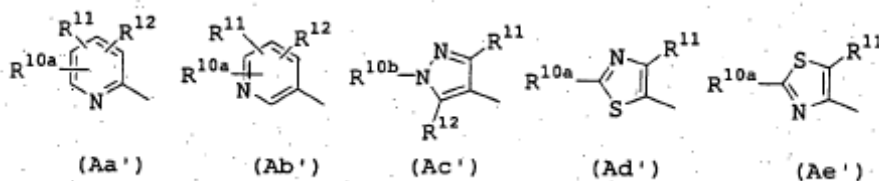
Es preferible que a, b, c, d y e de la fórmula (1) sea con preferencia todos los átomos de carbono, o que b (o d) sea átomo de nitrógeno y el resto sean átomos de carbono.

5 El caso en el que R^1 , R^2 y R^3 de la fórmula (1) sean iguales o diferentes y cada uno sea átomo de hidrógeno, se prefiere el grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo alcoxi que tiene 2 a 4 átomos de carbono,

a, b, c, d y e son cada uno átomo de carbono o b o d es átomo de nitrógeno y el resto son átomos de carbono,

R^4 , R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo metoxi, átomo de halógeno o grupo hidroxilo, Z es $-CH_2-$,

10 A es grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (Aa')-(Ae')



15 en donde R^{10a} , R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo ariloxi, grupo arilalquilo, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo alquiltio, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo haloalquilo, grupo haloalquilo, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO(CH_2)_l-$, en donde j, k, l y R^{13} son como se definieron con anterioridad o $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO-$, en donde j, k y R^{13} son como se definieron con anterioridad,

20 R^{10b} es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo haloalquilo, grupo haloalquilo, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO(CH_2)_l-$, en donde j, k, l y R^{13} son como se definieron con anterioridad o $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_k-$, en donde j, k y R^{13} son como se definieron con anterioridad,

X es átomo de oxígeno y

$-W^1-Y-W^2$ es $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$.

Como X de la fórmula (1), se prefiere átomo de oxígeno.

Como $-W^1-Y-W^2$ de la fórmula (1), se prefiere $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$.

30 Como Z de la fórmula (1), se prefiere $-CH_2-$.

Los ejemplos preferidos del derivado de amida (1) son los siguientes:

$N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida$,

$N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etilfenil)indan-1-carboxamida$,

$N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida$,

35 $N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida$,

$N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida$,

$N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida$,

$N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxiindan-1-carboxamida$,

$N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida$,

40 $N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxicroman-4-carboxamida$,

- N-[(1,3-dioxaindan-5-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida,
 N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida y
 N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-4-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida, más aún,
- 5 N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida, y,
 además,
 N-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-fenoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(6-dimetilaminopiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 10 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-etoxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-8-fluoro-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 15 N-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(6-metoxipiridinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-dimetiltiazol-5-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-butilfenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 20 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-N-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etoxifenil)-7-metoxi-N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-
 metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 25 N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-metilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-(2-tolilmetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 30 N-[(2,4-diclorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-nitrofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(3-tolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-tolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2-fluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 35 N-[(4-fluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi
 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

- N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(2-metoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2-clorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5 N-[(4-etoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-oxacroman-6-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida,
 N-[(2,3-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 10 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-oxacroman-6-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2-bromofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(2,3,4-trimetoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[[1-bencilpirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 15 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,
 N-[[1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,
 20 N-[[1-[(4-clorofenil)metil]pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-[(4-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-
 1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,
 25 N-[[1-[(4-bromofenil)metil]pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,
 N-[[1-[(3-clorofenil)metil]pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,
 30 N-[[1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-[(4-metilfenil)metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-
 1-carboxamida,
 35 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-
 tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-[(6-metilpiridina-2-il)metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-
 tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 40 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-[(4-metilpiridina-2-il)metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-
 tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 8-fluoro-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-
 carboxamida,

- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-({1-[(6-dimetilaminopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5 N-({1-[3-(dimetilaminofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[(2-etil-4-trifluorometiltiazol-5-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-isopropilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 10 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-propilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida
- N-[[1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[[1-(3-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[[1-(4-fluorobencil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 15 N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[[1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piperidinoetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[[1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 20 N-[(1-heptilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 25 N-[(1-butilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-metilbutil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 30 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[2-(2-piridil)etil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-[(1-dodecilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-nonilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- N-({1-(2-butoxi)etil)pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 35 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-morfolinopiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 40 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-morfolinopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

5-hidroxi-N-[(1-isopropilpirazol-4-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

5 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-{{1-(2-tienilmetil)pirazol-4-il}metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-{{1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]pirazol-4-il}metil}-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

10 5-benciloxi-N-{{1-[2-(2-butoxietoxi)-etil]pirazol-4-il}metil}-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-{{1-[2-(2-butoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil}-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

N-{{1-[2-(2-etoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil}-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida.

15 La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (1) se ejemplifica con preferencia por medio de una sal con ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares, una sal con ácido orgánico tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido ascórbico, y
20 similares, una sal con un metal alcalino (litio, sodio, potasio y similares), una sal con metal alcalinotérreo (calcio, magnesio y similares), una sal con metal tales como aluminio y similares, sal con base orgánica tales como piperidina, piperazina, morfolina, dietanolamina, etilendiamina y similares.

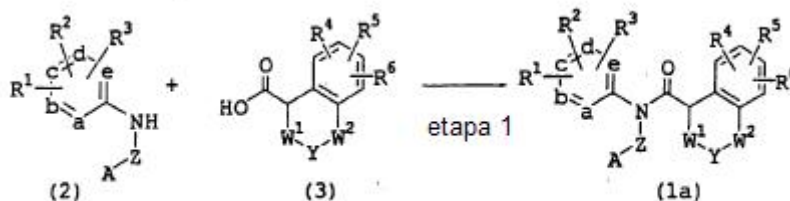
La presente invención comprende solvatos (por ejemplo, hidrato) del compuesto de la fórmula (1) antes mencionada o una de sus sales.

25 El compuesto de la presente invención también comprende cualquier forma de un enantiómero ópticamente puro, un diastereómero y una mezcla de ellos.

Como el compuesto de la presente invención se puede producir por medio de los siguientes métodos, el método de producción no está limitado a ellos. Los métodos ejemplificados aquí se pueden usar solos o en combinación y también se puede combinar un método convencional. De ser necesario, cada compuesto se protege o desprotege
30 por medio de un método convencional.

El compuesto (1a), en donde X de la fórmula (1) es átomo de oxígeno, se puede producir por medio de los siguientes métodos 1-3.

Método 1: método de producción 1 del compuesto (1a)



35 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y Z son como se definieron con anterioridad.

Para la etapa 1, se puede usar un método de amidación conocido o método de síntesis de péptidos y similares. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, carbodiimida (N,N-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y similares), difenilfosforilazida, carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio (reactivo Bop), sistema de yoduro de 2-cloro-N-metilpiridinio-tributilamina (método de Mukaiyama), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metilpoliestireno y similares, en un disolvente inerte o sin disolvente con preferencia de -20 °C a 80 °C. En la etapa 1, puede estar presente un agente neutralizante de ácidos [por ejemplo, base orgánica (por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, dimetilnilina y similares), base inorgánica (por ejemplo, hidrógeno-carbonato de sodio,

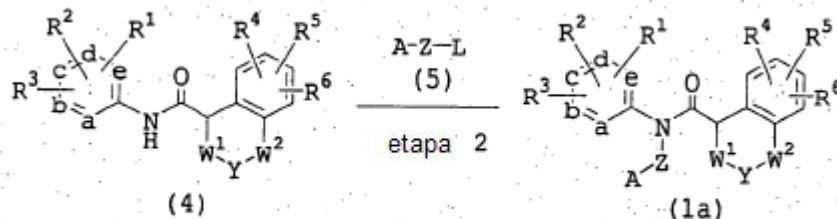
carbonato de potasio, hidróxido de sodio y similares)] y otros. En general, la reacción de la etapa 1 se completa dentro de las 24 h.

El compuesto (1a) en la etapa 1 también se puede producir convirtiendo el compuesto (3) en un derivado reactivo diferente. Cuando el derivado reactivo del compuesto (3) es haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de ácido, bromuro de ácido y similares) o anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido de ácido simétrico, anhídrido de ácido mixto de alquilo inferior, carbonato, anhídrido de ácido mixto de fosfato de alquilo y similares), la reacción con compuesto (2) se lleva a cabo en general en un disolvente inerte o sin disolvente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Por otra parte, cuando se usa el llamado éster activo (éster 4-nitrofenílico, éster 4-clorobencílico, éster 4-clorofenílico, éster pentafluorofenílico, éster de succinimida, éster de benzotriazol, éster fenílico de 4-dimetilsulfonio y similares) como el derivado reactivo del compuesto (3), la reacción se lleva a cabo en general en un disolvente inerte o sin disolvente a una temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a la temperatura de reflujo del disolvente.

El disolvente inerte para usar en la amidación antes mencionada se ejemplifica por medio de hidrocarburos tales como hexano, benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y similares, éteres tales como tetrahidrofurano (de ahora en más, abreviado como THF), dioxano y similares, ésteres tales como acetato de etilo y similares, cetonas tales como acetona, metiletilcetona y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y similares, amidas tales como N,N-dimetilformamida (de ahora en más abreviada como DMF), dimetilacetamida (de ahora en más abreviada como DMA) y similares, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, agua y un disolvente mixto y similares.

Método 2: método de producción 2 del compuesto (1a):

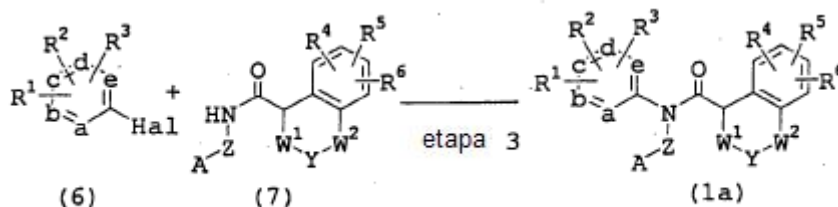


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , a, b, c, d, e, A, W^1 , W^2 , Y y Z son como se definen con anterioridad y L es un grupo saliente tales como átomo de halógeno, metansulfonioxi o para-toluensulfonioxi y similares.

El compuesto (1a) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5).

En la etapa 2, la reacción se lleva a cabo en un disolvente que no inhiba la reacción, en presencia de un agente neutralizante de ácidos [por ejemplo, base orgánica (por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, dimetilanimilina y similares), base inorgánica (por ejemplo, hidruro de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio y similares)] y similares de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a la temperatura de reflujo del disolvente. El disolvente para usar en la etapa 2 se ejemplifica por medio de hidrocarburos tales como hexano, benceno, tolueno y similares, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y similares, éteres tales como THF, dioxano y similares, ésteres tales como éster de ácido acético y similares, cetonas tales como acetona, metiletilcetona y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y similares, amidas tales como DMF, DMA y similares, acetonitrilo, DMSO, agua o un disolvente mixto y similares.

Método 3: método de producción 3 del compuesto (1a)

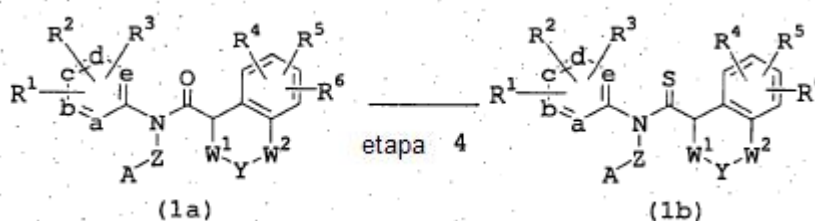


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , a, b, c, d, e, A, W^1 , W^2 , Y y Z son como se definieron con anterioridad y Hal es átomo de yodo, átomo de bromo o átomo de cloro.

Al hacer reaccionar el compuesto (7) con el compuesto (6), se puede producir el compuesto (1a).

- La etapa 3 se lleva a cabo en un disolvente que no inhibe la reacción en presencia de un agente neutralizante de ácidos tales como una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, dimetilnilina y similares) o una base inorgánica (por ejemplo, hidruro de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio y similares) y, de ser necesario, un catalizador tales como cobre, yoduro de cobre y similares a una temperatura de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente. El disolvente para usar en la etapa 3 se ejemplifica por medio de hidrocarburos tales como hexano, benceno, tolueno y similares, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y similares, éteres tales como THF, dioxano y similares, ésteres tales como éster de ácido acético y similares, cetonas tales como acetona, metiletilcetona y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y similares, amidas tales como DMF, DMA y similares, nitrobenzono, acetonitrilo, DMSO, agua o un disolvente mixto y similares.

Método 4: método de producción del compuesto (1b), en donde X de la fórmula (1) es átomo de azufre



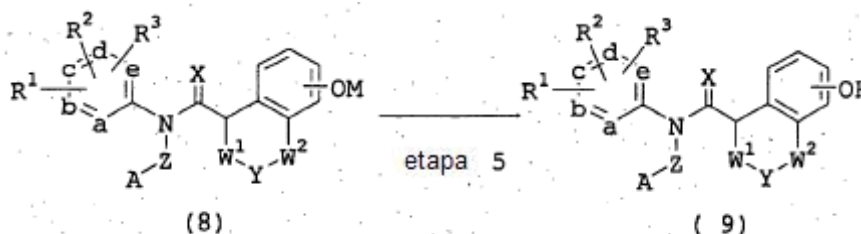
en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, a, b, c, d, e, A, W¹, W², Y y Z son como se definieron con anterioridad.

El compuesto (1b) se puede producir a partir del compuesto (1a) por medio de las vías antes mencionadas (etapa 4).

- 15 La etapa 4 se lleva a cabo en un disolvente que no inhibe la reacción en presencia de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiaz-2,4-difosfetan-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson), pentasulfuro de difósforo y similares.

El disolvente por usar en la etapa 4 se ejemplifica por medio de benceno, tolueno, xileno, THF, piridina y similares. La reacción se lleva a cabo a una temperatura general de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente. Como el tiempo de reacción varía según la temperatura de reacción, es en general de 1 h – 24 h.

- 20 Método 5: método de producción del compuesto (9), en donde R⁴ de la fórmula (1) es grupo hidroxilo y R⁵ y R⁶ son átomos de hidrógeno



en donde R¹, R², R³, a, b, c, d, e, A, W¹, W², X, Y y Z son como se definieron con anterioridad y M es un grupo protector de hidroxilo.

- 25 El compuesto (9) se puede producir eliminando el grupo M del compuesto (8) 8etapa 5).

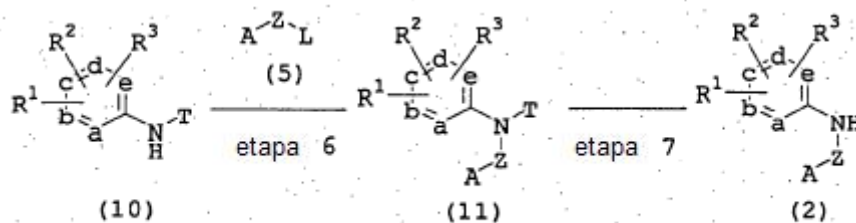
El grupo protector M se ejemplifica por medio de metilo, bencilo, bencilo sustituido, benciloxicarbonilo y similares.

El grupo protector se puede eliminar por medio de un método convencional tales como hidrólisis, tratamiento con ácido, hidrogenólisis con el catalizador de metal (paladio sobre carbón, níquel Raney y similares), según el tipo de grupo protector y similares.

- 30 Método de síntesis del compuesto de material de partida

El compuesto (2) para ser el material de partida del método 1 se puede producir por medio de los siguientes métodos 6 – 8.

Método 6: método de producción del compuesto (2)



en donde T es grupo protector de amino tales como acetilo, t-butoxicarbonilo y similares y R^1 , R^2 , R^3 , a, b, c, d, e, A, Z y L son como se definieron con anterioridad.

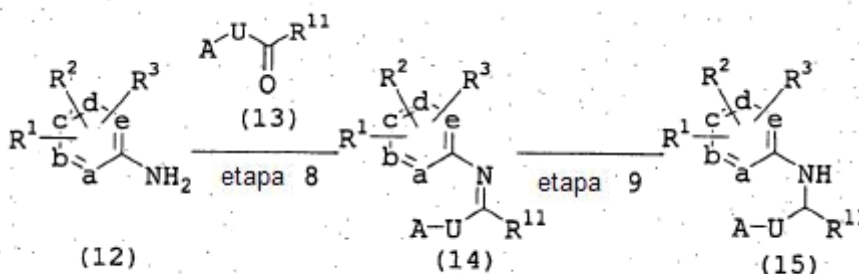
5 El compuesto (10) y el compuesto (5) se hacen reaccionar en un disolvente apropiado en presencia de una base para dar el compuesto (11), y luego se elimina un grupo protector para dar el compuesto (2) (etapas 6 y 7).

10 El disolvente por usar en la etapa 6 se ejemplifica por medio de metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, cloruro de metileno, cloroformo, THF, dioxano, benceno, tolueno, xileno, DMF, DMSO y similares. La base por usar se ejemplifica por medio de hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, diisopropilamina, piridina y similares. Como la temperatura de la reacción varía según el disolvente, es en general de 0°C – 140°C y como el tiempo de reacción varía según la temperatura de reacción, es en general de 1 h a 24 h.

Esta reacción también se puede llevar a cabo sin el grupo protector T (cuando T es átomo de hidrógeno), pudiendo producir el compuesto (2).

15 En la etapa 7, el grupo protector se puede eliminar por medio de un método convencional tales como hidrólisis, tratamiento con ácido y similares de acuerdo con un método convencional, según el tipo de grupo protector.

Método 7: método de producción del compuesto (15) en donde, en compuesto (2), $-\text{Z}-\text{A}$ es $-\text{CH}(\text{R}^{11})-\text{U}-\text{A}$ (U es alquileo que opcionalmente tiene sustituyentes, R^{11} es átomo de hidrógeno, alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, arilo o heteroarilo y A es como se definió con anterioridad:



20 en donde R^1 , R^2 , R^3 , a, b, c, d, e, A, R^{11} y U son como se definieron con anterioridad.

El compuesto (12) y el compuesto (13) se someten a condensación con deshidratación sin disolvente o en un disolvente apropiado para dar el compuesto (14), cuyo compuesto luego se reduce en un disolvente apropiado, pudiendo producir el compuesto (15) (etapas 8 y 9).

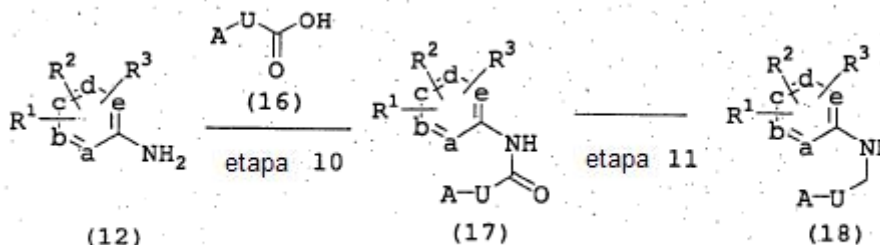
25 La reacción de condensación con deshidratación del compuesto (12) y el compuesto (13) en la etapa 8 se puede llevar a cabo en presencia de un agente de deshidratación o eliminando toda el agua del sistema de reacción con una trampa de Dean-Stark.

30 Como el agente de deshidratación por usar para esta reacción, se puede utilizar un agente de deshidratación convencional. Los ejemplos del agente de deshidratación incluyen sulfato de magnesio anhidro, tamices moleculares y similares. El disolvente por usar para la reacción puede ser, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, xileno y similares. Como la temperatura de reacción varía según el disolvente, es en general de 0°C a 150°C y como el tiempo de reacción varía según la temperatura de reacción, es en general de 1 h – 24 h.

35 El agente de reducción por usar para la etapa 9 se ejemplifica por medio de borhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio, ácido fórmico, formiato de sodio y similares. Cuando se usa triacetoxiborhidruro de sodio o cianoborhidruro de sodio como agente de reducción, se puede omitir la eliminación de agua usando el agente de deshidratación o la trampa de Dean-Stark en la etapa 8.

El disolvente por usar para la reacción incluye, por ejemplo, agua, metanol, etanol, propanol, THF, dioxano, 1,2-dicloroetano, ácido acético y similares y se puede usar un disolvente mixto. Como la temperatura de reacción varía según el disolvente, es en general de 0 °C a 80 °C y como el tiempo de reacción varía según la temperatura de reacción, es en general de 1 h a 24 h.

- 5 Método 8: método de producción del compuesto (18), en donde, en el compuesto (2), -Z-A es -CH₂-U-A, en donde A y U son como se definieron con anterioridad



en donde R¹, R², R³, a, b, c, d, e, A y U son como se definieron con anterioridad.

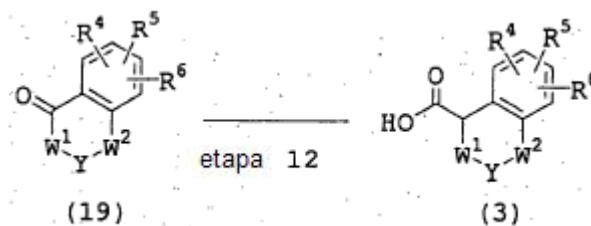
- 10 El compuesto (12) o una de sus sales y el compuesto (16) o uno de sus derivados reactivos se hacen reaccionar sin disolvente o en un disolvente apropiado para dar el compuesto (17), cuyo compuesto se hace reaccionar luego con un agente de reducción en un disolvente apropiado, pudiendo producir el compuesto (18) (etapas 10 y 11).

La reacción del compuesto (12) o una de sus sales con el compuesto (16) en la etapa 10 se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 1.

- 15 El agente de reducción por usar para la reducción en la etapa 11 se ejemplifica por medio de hidruro de litio y aluminio, borano y similares. El disolvente por usar para la reducción es, por ejemplo, THF, éter dietílico, hexano y similares; o un disolvente mixto de ellos. Como la temperatura de reacción varía según el disolvente, es en general de 0 °C a 65 °C y como el tiempo de reacción varía según la temperatura de reacción, es en general de 1 h a 24 h.

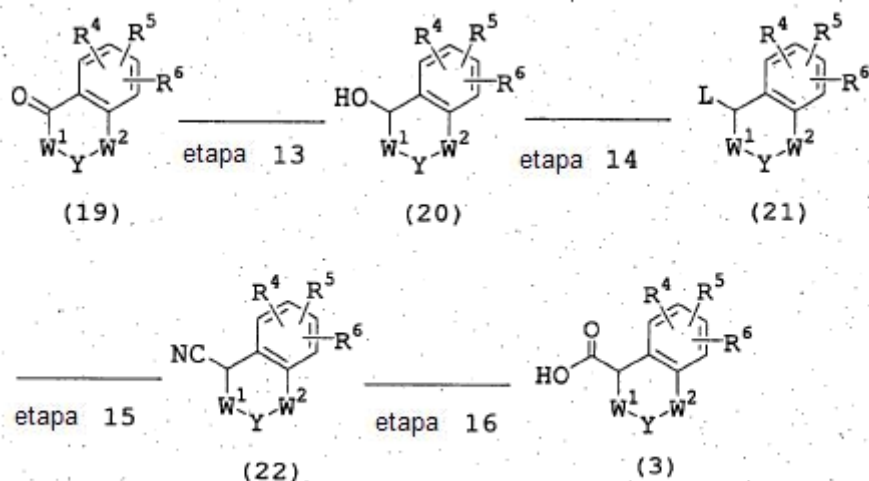
El compuesto (3) para ser el material de partida se puede producir por medio de los siguientes métodos 9 – 10.

Método 9: método de producción 1 del compuesto (3)



- 20 El compuesto (3) por usar en el Método 1 se puede producir a partir del compuesto (19) en donde R⁴, R⁵, R⁶, W¹, W² e Y son como se definieron con anterioridad de acuerdo con el método descrito en una referencia (Synthetic Communications, 12(10), 763 – 770, 1982) (etapa 12).

Método 10: método de producción 2 del compuesto (3)



en donde R^4 , R^5 , R^6 , W^1 , W^2 , Y y L son como se definieron con anterioridad.

El compuesto (3) se puede producir a partir del compuesto (19) por medio de las etapas 13–16.

5 El agente de reducción para la reducción en la etapa 13 es, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borhidruro de sodio, borhidruro de litio, diborano y similares. El disolvente por usar en la etapa 13 es, por ejemplo, agua, metanol, etanol, propanol, éter, THF, dioxano, ácido acético y similares o uno de sus disolventes mixtos. Como la temperatura de reacción varía según el disolvente, es en general de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y como el tiempo de reacción varía según la temperatura de reacción, es en general de 1 h a 24 h.

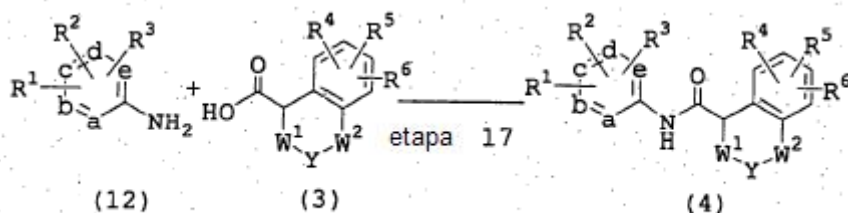
10 Cuando L del compuesto (21) en la etapa 14 es átomo de cloro, la reacción se lleva a cabo en general en un disolvente inerte o sin disolvente en presencia de cloruro de tionilo, cloruro de metansulfonilo, cloruro de para-toluensulfonilo o trifenilfosfina, de ser necesario, en copresencia de una base orgánica tales como trietilamina y similares, de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. El disolvente por usar es entonces, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, DMF y similares; o un disolvente mixto de ellos, y similares.

15 Cuando L del compuesto (21) es metansulfonilo o paratoluensulfonilo, la reacción se lleva a cabo en general en un disolvente inerte o sin disolvente en presencia de cloruro de metansulfonilo o cloruro de para-toluensulfonilo en copresencia de una base orgánica tales como trietilamina y similares de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. El disolvente para usar aquí es, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, éter, DMF o un disolvente mixto de ellos, y similares.

20 La etapa 15 se lleva a cabo en un disolvente que no inhiben la reacción en presencia de cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de tetraetilamonio y similares a una temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a la temperatura de reflujo del disolvente. El disolvente por usar en la etapa incluye agua, metanol, etanol, propanol, éter, DMF, DMSO, acetona, acetonitrilo y un disolvente mixto y similares.

25 La etapa 16 se lleva a cabo en un disolvente que no inhibe la reacción en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, y similares) o un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y similares) a una temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a la temperatura de reflujo del disolvente. El disolvente por usar en la etapa 16 es, por ejemplo, agua, metanol, etanol, propanol, etilenglicol, etilenglicolmonometiléter, DME, ácido acético, ácido fórmico; o un disolvente mixto de ellos, y similares.

Método 11: método de producción del compuesto (4), que es un material de partida del Método 2



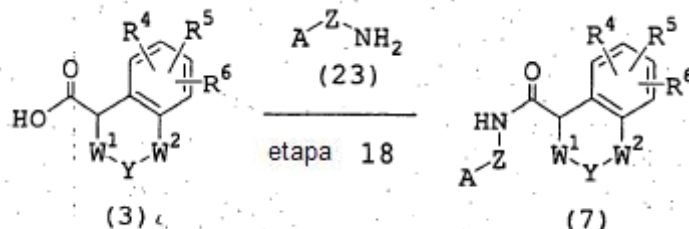
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 son como se definieron con anterioridad.

30 El compuesto (4) se puede producir a partir del compuesto (12) y el compuesto (3).

Es decir, el compuesto (4) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (12) o una de sus sales con el compuesto (3) o uno de sus derivados reactivos sin disolvente o en un disolvente apropiado (etapa 17).

La reacción del compuesto (3) con el compuesto (12) o una de sus sales en la etapa 17 se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 1.

- 5 Método 12: método de producción del compuesto (7), que es un material de partida del método 3



en donde R^4 , R^5 , R^6 , A, W^1 , WZ, Y y Z son como se definieron con anterioridad.

El compuesto (7) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (3) con el compuesto (23) o una de sus sales (etapa 18).

- 10 Es decir, haciendo reaccionar el compuesto (23) o una de sus sales y el compuesto (3) o uno de sus derivados reactivos sin disolvente o en un disolvente apropiado, se puede producir el compuesto (7).

La reacción del compuesto (3) y el compuesto (23) o una de sus sales en la etapa 18 se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 1.

- 15 El producto obtenido en cada uno de los pasos anteriormente mencionados, puede ser aislado y purificado mediante un método convencional.

- Una parte de los compuestos de la fórmula (1) en la presente invención puede ser convertida en una sal en la medida de lo necesario mediante un tratamiento en un disolvente adecuado (metanol, y etanol y similares), con un ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido metano sulfúrico, ácido etanosulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido málico, ácido mandélico, ácido paratoluensulfónico, ácido acético, ácido succínico, ácido malónico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido gálico, ácido pícrico, ácido carbónico, ácido ascórbico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico y similares) y metal alcalino (litio, sodio, potasio y similares), metal alcalino térreo (calcio, magnesio y similares), metal tal como aluminio y similares, o una base orgánica (piperidina, piperazina, morfolina, dietanolamina, etilendiamina, y similares).

- 25 Cuando el cristal del compuesto obtenido de la presente invención no es un solvato y similar, es posible convertir el compuesto de la presente invención en un solvato para lo cual se trata el compuesto con agua, con un disolvente que contiene agua u otro disolvente.

- El compuesto de la fórmula (1) de la presente invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno de sus solvatos muestran una acción antagonista del receptor C5a y son útiles como un fármaco preventivo o terapéutico de enfermedades en las cuales interviene en el C5a, por ejemplo, enfermedades o síndromes debidos a la inflamación causada por C5a (por ejemplo, enfermedades autoinmunes tales como reumatismo y lupus eritematoso sistémico y similares; sepsis; síndrome de distrés respiratorio en adultos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades alérgicas tales como asma y similares; aterosclerosis; infarto cardíaco, infarto cerebral; psoriasis; enfermedad de Alzheimer; lesión orgánica grave (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis y pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión isquémica, trauma, quemaduras, invasión quirúrgica y similares. Además, son útiles como un fármaco preventivo o terapéutico de enfermedades infecciosas causadas por bacterias o virus que invaden un receptor de C5a.

- 40 Cuando el compuesto de la presente invención de la fórmula (1), sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos se utilizan para la prevención o el tratamiento anteriormente mencionados, se lo administra por lo general sistemática o tópicamente y por vía oral o parenteral. La dosis para pacientes varía en función de la edad, peso corporal, sexo, condiciones de salud general, efecto del tratamiento, dieta, tiempo de administración, método de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos, la condición de la enfermedad bajo tratamiento y similares. Es por lo general deseable utilizar un intervalo de 0,1 mg a 500 mg por dosis para un adulto mediante administración oral una a varias veces por día, o en el intervalo de 0,01 mg a 200 mg para un adulto por administración parenteral (preferentemente administración intravenosa) de una a varias veces por día.

Dado que la dosis puede variar en función de diversos factores como los mencionados con anterioridad, si bien una dosis inferior al intervalo anteriormente mencionado puede ser suficiente, puede ser necesaria una dosis fuera del intervalo mencionado.

5 El compuesto de la fórmula (1) de la presente invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno de sus solvatos puede utilizarse oral o parenteralmente, por ejemplo por inhalación, administración rectal, administración tópica y similar en forma de una composición o preparación farmacéutica (por ejemplo, polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, jarabe, elixir, suspensión, solución y similares), en donde por lo menos un compuesto de la presente invención puede ser utilizado solo o ser utilizado en forma de una mezcla conjunta con un vehículo farmacéuticamente aceptable (excipiente, aglutinante, disgregante, corrector, emulsionante, diluyente y/o auxiliares de disolución, y similares).

15 Es posible preparar una composición farmacéutica de acuerdo con un método general. En la presente memoria descriptiva, la expresión parenteral designa la inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, goteo, y similares. Una composición para inyecciones, tal como una suspensión estéril para inyecciones y una suspensión oleosa pueden prepararse mediante un agente de dispersión, agente de humectación, agente de suspensión, adecuados, de acuerdo con un método conocido en la especialidad.

20 Como ejemplo de composición sólida para la administración oral se indica un comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo y similar. En la composición sólida anteriormente mencionada, es posible mezclar uno o más compuestos activos con por lo menos un aditivo tales como sacarosa, lactosa, manitol, maltitol, glucosa, almidón de maíz, talco, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, dextrano, almidones, polivinilpirrolidona, aluminosilicato de magnesio, dextrano, almidones, agar, arginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, acacia, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéridos sintéticos o semisintéticos.

25 Además, la composición anteriormente mencionada puede comprender otros aditivos tales como agentes lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, etc.), agentes de conservación (por ejemplo, parabenos, sorbinas, etc.), agentes antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico, α -tocoferol, cisteína, etc.), agentes de desintegración (por ejemplo, croscarmelosa cálcica, etc.), agentes de estabilización (por ejemplo lactosa, etc.), agentes de disolución (por ejemplo ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), aglutinantes, espesantes, endulzantes, saborizantes, perfumes y similares.

30 Cuando sea necesario, el comprimido y la píldora pueden recubrirse con una película de recubrimiento gástrica o entérica tal como una sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato y similares, o es posible recubrírseles con dos o más capas. Además, pueden incluir una cápsula de material absorbible tal como gelatina.

35 La composición líquida para administración oral incluye una solución, suspensión, jarabe, elixir farmacéuticamente aceptables, y similares, y puede contener un diluyente inactivo de uso general (agua purificada, etanol). Esta composición puede contener, además del diluyente inactivo, agentes auxiliares tales como agente de humectación, agente de suspensión, endulzante, saborizante, perfume y conservante. Otras composiciones para la administración oral son por ejemplo un agente de rociado que contiene una o más sustancias activas y formulado mediante un método de por sí conocido.

40 La composición para inyecciones para administración parenteral puede incluir una solución, suspensión y emulsión estéril, acuosa o no acuosa. Los ejemplos de solución y suspensión acuosas incluyen agua destilada para inyecciones y soluciones fisiológicas salinas. Los ejemplos de la solución y suspensión insolubles en agua incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceite de oliva, etanol, polisorbato 80 y similares. La composición mencionada arriba puede además contener agentes auxiliares tales como conservantes, humectantes, emulsionantes, dispersantes, estabilizantes (por ejemplo, lactosa y similares) y auxiliares de disolución (por ejemplo, aminoácidos tales como arginina, ácido glutámico, ácido aspártico, y similares). Ellos pueden ser esterilizados por ejemplo mediante filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, por la adición de un microbicida o irradiación.

45 La composición para inyecciones puede utilizarse mediante la producción de una composición estéril sólida, y disolviéndose por ejemplo el producto liofilizado en agua estéril o en un solvente estéril para su inyección antes de su uso.

50 Otras composiciones para la administración parenteral incluyen soluciones externas, ungüentos, linimentos, supositorios y similares, que contienen una o varias sustancias activas y formuladas mediante un método convencional.

55 El supositorio para administración rectal puede producirse mezclando el fármaco con un vehículo adecuado no irritante, que es una sustancia sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura del intestino y que se derrite en el recto de manera de liberar el fármaco, tal como manteca de cacao y los polietilenglicoles.

El derivado de amida (1), una forma ópticamente activa de él o una sal farmacéuticamente aceptable de él de la presente invención son útiles como un ingrediente activo de un antagonista del receptor de C5a, cuyo antagonista

del receptor de C5a puede utilizarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias y virus que invaden por intermedio de un receptor C5a, y puede utilizarse en combinación con uno o varios fármacos preventivos o terapéuticos de enfermedades autoinmunes, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad alérgica, aterosclerosis, infarto del miocardio, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, o lesión orgánica grave debido a la activación de leucocitos causada por la reperfusión isquémica, lesiones externas, quemaduras o invasión quirúrgica.

Se prevé que el compuesto de la fórmula (1) de la presente invención, la forma ópticamente activa de él o una sal farmacéuticamente aceptable de él mostrará un tratamiento con un efecto superior mediante la utilización combinada con un agente para la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similares, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades alérgicas tales como asma y similares, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, o lesiones orgánicas graves (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis, pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por la reperfusión isquémica, trauma, quemaduras, invasión quirúrgica y similares. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "utilización combinada" se refiere a una composición combinada del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como: reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similares; sepsis; síndrome de distrés respiratorio en adultos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades alérgicas tales como asma y similares; aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, o lesiones orgánicas graves (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis, pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión isquémica, trauma, quemaduras, invasión quirúrgica y similares, y su utilización como un potenciador para la acción de un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similares; sepsis, síndrome de distrés respiratorio en los adultos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades alérgicas tales como asma y similares, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesiones orgánicas graves (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis, pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión isquémica, trauma, quemadura, invasión quirúrgica y similares, lo que incluye la utilización combinada y el uso simultáneo, en el que dos o más compuestos de ingredientes activos se utilizan simultáneamente o se utiliza de una manera escalonada con o sin mezclado. El fármaco farmacéutico de la presente invención que se caracteriza por el uso combinado del compuesto representado por la fórmula anteriormente mencionada (1), su forma ópticamente activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente para la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similares; sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades alérgicas tales como asma y similares, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesiones orgánicas graves (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis, pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión isquémica, trauma, quemadura, invasión quirúrgica y similares, no se limita particularmente en términos de modo de uso de ellos siempre y cuando el compuesto representado por la fórmula (1), su forma ópticamente activa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similares; sepsis, síndrome de distrés respiratorio en los adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades alérgicas tales como asma y similares; aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesiones orgánicas graves (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis, pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión de isquemia, trauma, quemaduras, invasión quirúrgica y similares, se combinan entre sí. Por ejemplo, (A), el compuesto representado por la fórmula (1), su forma ópticamente activa o su sal farmacéuticamente aceptable, y (B) un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similares; sepsis, síndrome de distrés respiratorio de los adultos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades alérgicas tales como asma y similares; aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral; psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesiones orgánicas graves (por ejemplo, pulmonía, neumonía, nefritis, hepatitis, pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión isquémica, trauma, quemadura, invasión quirúrgica y similares, pueden formularse en forma de preparaciones para administrar en términos generales o una composición en la que pueden haberse combinado de antemano. El fármaco farmacéutico combinado de la presente invención puede ser por ejemplo un agente simple obtenido mezclando el compuesto representado por la fórmula (1), su forma ópticamente activa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente para la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similares; sepsis, síndrome de distrés respiratorio de los adultos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades alérgicas tales como asma y similares; aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesión orgánica grave (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis, pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión isquémica, trauma, quemadura invasión quirúrgica y similares de acuerdo con los métodos de producción conocidos para preparaciones farmacéuticas para los cuales utilizan, cuando se desee un diluyente, excipiente o similar farmacéuticamente aceptable, o preparación de ellos obtenidos utilizando, cuando se desee, un diluyente o excipiente o similar farmacéuticamente aceptables, o una preparación combinada en un recipiente que incluye su respectiva preparación (conjunto, kit, paquete). Por ejemplo, el fármaco farmacéutico combinado de la presente invención puede utilizarse como un empaque de preparación de combinación con las mismas preparaciones o preparaciones diferentes de una preparación que contiene el compuesto representado por la fórmula (1), o su forma

ópticamente aceptable activa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso y similares; sepsis; síndrome de distrés respiratorio en los adultos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades alérgicas tales como asma y similares; aterosclerosis; infarto cardíaco; infarto cerebral; psoriasis; enfermedad de Alzheimer, o lesiones orgánicas graves (por ejemplo neumonía, nefritis, hepatitis, pancreatitis y similares) debido a la activación de leucocitos causada por reperfusión isquémica, trauma, quemaduras, invasión quirúrgica y similares, o como una composición que contiene el compuesto representado por la fórmula (1) o su forma ópticamente activa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similares; sepsis; síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades alérgicas tales como asma y similares; aterosclerosis; infarto cardíaco, infarto cerebral; psoriasis, enfermedad de Alzheimer, lesiones orgánicas graves (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión isquémica, trauma, quemaduras invasión quirúrgica y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención, su forma ópticamente activa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se utiliza como una composición de combinación, la relación de la composición es opcional, y la cantidad de compuesto de la presente invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables por mezclar puede determinarse en función del tipo de los diversos agentes farmacéuticos por mezclar para su combinación, y de factores tales como la titulación y similares. Cuando se utiliza como un fármaco combinado, la dosis de la composición de la presente invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el agente farmacéutico por combinar con ellos pueden determinarse como sea adecuado a partir del intervalo generalmente empleado. Es preferible administrar en una dosis más pequeña que la dosis para uso individual de cada agente farmacéutico, a fin de obtener un efecto sinérgico.

Los ejemplos de agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similares, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades alérgicas tales como asma y similares; aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, o lesiones orgánicas graves (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis, pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión isquémica, trauma, quemaduras, invasión quirúrgica y similares incluyen agentes antirreumáticos (compuesto de oro, penicilamina, bucilamina, lobenzarita, actarita, salazosulfapiridina, etc.); agentes inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, brequinar sódico, desoxiespergualina, mozoribina, 2-morfolinoetilmicofenolato, ciclosporina, rapamicina, tacrolimus hidrato, leflunida, OKT-3, anticuerpo anti-TNF- α , anticuerpo anti-IL (interleuquina)-6 y FTY720 (EP627406-B1), etc.); fármacos esteroides (prednizolona, metilprednizolona, dexametazona, hidrocortizona, etc.) o agentes antiinflamatorios no esteroides (aspirina, indometacina, indometacina farnesilato, diclofenac sódico, alclofenac, anfenac sódico, ibuprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno sódico, naproxeno, pranoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, fenilbutazona, cetofenilbutazona, piroxicam, tenoxicam, ampiroxiam, etc.), bactericidas (gentamicina, tobramicina, cefotaxima, ceftazidima, vancomicina, eritromicina, imipenem, metronidazol, etc.); mejoradores del metabolismo de la circulación cerebral (meclofenoxato, idebenona, nicergolina, propentofilina, citocromo C, citicolina, ifenprodilo, benciclano, cinepazida, ozagrel, nozofenona, ibidilast, pentoxifilina, propentofilina, vincopocetina, brovincamina, dihidroergotoxina, moxisilita, dilazep, nicardipina, cinarizina, flunarizina, nilvadipina, etc.), inhibidores de la agregación antiplaquetaria (ticlopidina, aspirina, beraprost, dipiridamol, cilostazol, ozagrel, sarpogrelato, etc), anticoagulantes (heparina, warfarina, etc.), agentes trombolíticos (uroquinasa, activador de plasminógeno tisular, etc.), agentes antialérgicos (ácido cromogilíco, pranlukast, ozagrel, seratrodast, tranilast, amlexanox, repirinast, tazanolast, pemirolast, ibudilast, suprastast, cetotifeno, azelastina, oxatomida, terfenadina, mequitazina, epinastina, astemizol, ramatrobano, zafirlukast, etc.), inhibidores de enzimas proteolíticas (gabexato, nafamosutat, aprotinina, etc.), inhibidores de acetilcolinesterasa (aricept, etc.), y similares.

Ejemplos

La presente invención se explica específicamente a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de preparación, Ejemplos, Ejemplos de formulación y Ejemplos de ensayo, que no se construyen como limitativos.

^1H -RMN se midió a 300 MHz. El desplazamiento químico de ^1H RMN se midió usando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno y se expresó como valor delta relativa (δ) en partes por millón (ppm). Para la constante de acoplamiento, se muestra una multiplicidad obvia usando s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), sept (septeto), m. (multiplete), dd (doble doblete), brs (singulete amplio) y similares en hertz (Hz). La cromatografía en capa fina fue fabricada por Merck y la cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice fabricado por Fujisilya chemical;

Ejemplo de preparación 1

A una solución de 4-dimetilaminobenzaldehído (11 g) en tolueno (200 mL) se añadieron 4-isopropilnilina (10 g) y tamices moleculares 4A (20 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Los tamices moleculares 4A se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2,00 mL) y se añadió borhidruro de sodio (2,3 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de destilar el metanol, se añadió agua al

residuo y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó para dar (4-dimetilaminofenilmetil)(4-isopropilfenil)amina (13,6 g).

Punto de fusión: 71–73 °C

Ejemplo de preparación 2

- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 1 usando 4-dimetilaminobenzaldehído (10,0 g) y 4-metoxianilina (8,25 g) como material de partida, se obtuvo (4-dimetilaminofenilmetil)(4-metoxifenil)amina (5 g).

Punto de fusión: 92–94 °C

Ejemplo de preparación 3

- 10 A una solución de ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico (2,34 g) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se añadieron cloruro de tionilo (1,83 mL) y varias gotas de DMF y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (20 mL) al residuo. A esta solución se añadió una solución de 4-isopropilfenilamina (2,29 mL) en cloruro de metileno (20 mL) bajo enfriamiento con hielo. La temperatura de la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre anhidro sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y éter y hexano se añadieron al residuo. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar N-(4-isopropilfenil)-etilpirazol-4-carboxamida (3,76 g) (punto de fusión: 141,0 °C). A este compuesto (3,75 g) se añadió complejo de borano-THF/1 mol/solución de L-THF (complejo de BH₃·THF/solución 1 M de THF) (29 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (60 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se añadió a hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (1,95 g).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,21 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,81 (1H, sept, 6,9Hz), 3,57–3,78 (1H, brs), 4,14 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,15 (2H, s), 6,62 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,36 (1H, s), 7,47 (1H, s).

Ejemplo de preparación 4

- 30 Se disolvieron ácido 6-cloronicotínico (3,15 g), 4-isopropilfenilamina (2,73 mL) y trietilamina (5,6 mL) en DMF (150 mL). 1-Hidroxibenzotriazol monohidrato (de ahora en más abreviado como HOBt·H₂O) (3,22 g) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (de ahora en más abreviada como WSCI·HCl) (4,03 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día y la mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y se añadió éter al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar N-(4-isopropilfenil)-6-cloropiridin-3-carboxamida (4,72 g).

- 35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 2,91 (1H, sept, 6,9Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,72–7,87 (1H, m), 8,15 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 8,84 (1H, d, J = 2,4Hz).

- 40 N-(4-Isopropilfenil)-6-cloropiridin-3-carboxamida (1,00 g) se disolvió en THF (10 mL) y se añadió metóxido de sodio (0,21 g). La mezcla se agitó a 50 °C durante un día. Después de enfriar, la mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-(4-isopropilfenil)-6-metoxipiridin-3-carboxamida (0,76 g).

- 45 Un complejo de BH₃-THF / solución 1 M de THF (6,3 mL) se añadió a N-(4-isopropilfenil)-6-metoxipiridin-3-carboxamida (0,76 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar (4-isopropilfenil)[(6-metoxipiridin-3-il)metil]amina (0,62 g).

- 50 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,20 (6H, d, J = 6,9Hz), 2,80 (1H, sept, 6,9Hz), 3,73–3,87 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,59 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo de preparación 5

A una solución de 7-metoxitetralona (22,3 g) en nitrometano (5 mL) se añadió yoduro de zinc (0,65 g). Mientras se agitaba la mezcla, se añadió cianuro de trimetilsililo (50 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h y la mezcla de reacción se dividió en agua y cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en un disolvente mixto de ácido acético (200 mL) y ácido clorhídrico concentrado (200 mL). A ello se añadió cloruro de estaño (106 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante un día. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y se añadió éter al residuo. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (8,1 g). Punto de fusión: 126–127 °C.

Ejemplo de preparación 6

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 5 usando 5-hidroxi-1-tetralona (20 g) como material de partida, se obtuvo ácido 5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (18,5 g). Este compuesto (18,5 g) se disolvió en un disolvente mixto de DMF (105 mL) y tolueno (42 mL). A ello se añadieron bromuro de bencilo (25,8 mL) y carbonato de potasio (54 g) y la mezcla se agitó a 50–60 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y metanol (100 mL), se añadieron 1,4-dioxano (100 mL) y 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (116 mL) al residuo. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (20,4 g). Punto de fusión: 145–146 °C.

Ejemplo de preparación 7

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 5 usando 4-cromanona (5,1 g) como material de partida, se obtuvo ácido croman-4-carboxílico (4,1 g). Punto de fusión: 94,3 °C

Ejemplo de preparación 8

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 5 usando 6-metoxi-4-cromanona (6,1 g) en forma de un material de partida, se obtuvo ácido 6-metoxicroman-4-carboxílico (1,2 g). Punto de fusión: 97,4 °C.

Ejemplo de preparación 9

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 5 usando 6-metoxi-1-indanona (5,6 g) como material de partida, se obtuvo ácido 6-metoxiindan-1-carboxílico (2,6 g). Punto de fusión: 101,1 °C.

Ejemplo de preparación 10

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 6 usando 4-hidroxi-1-indanona (5 g) en forma de un material de partida, se obtuvo ácido 4-benciloxiindan-1-carboxílico (1,4 g). Punto de fusión: 133,4 °C.

Ejemplo de preparación 11

A una solución de ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (2 g) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (1 mL) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y THF (5 mL) se añadió al residuo. Esta solución se añadió a una solución de 4-isopropilnilina (1,53, g) y trietilamina (4,6 mL) en THF (10 mL) bajo enfriamiento con hielo. La temperatura se elevó hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el hexano se añadió al residuo. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (2,78 g). Punto de fusión: 163,1 °C.

Ejemplo de preparación 12

Se disolvieron ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,62 g), 4-isopropilnilina (0,41 g) y trietilamina (0,84 mL) en DMF (20 mL) y se añadieron HOBt·H₂O (0,48 g) y WSCI·HCl (0,61 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día y la mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el éter se añadió al residuo. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,70 g). Punto de fusión: 168–169 °C.

Ejemplo de preparación 13

A una solución de pirazol-4-carboxilato de etilo (13,0 g), 4-dimetilaminopiridina (0,57 g) y trietilamina (15,5 mL) en tetrahidrofurano (80 mL) se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (24,3 g) en tetrahidrofurano (20

mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-(terc-butiloxicarbonil)pirazol-4-carboxilato de etilo (22,1 g).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,67 (9H, s), 4,33 (2H, q, J = 7,1Hz), 8,06 (1H, s), 8,56 (1H, s).

(1-terc-butiloxicarbonil)pirazol-4-carboxilato de etilo (17,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (150 mL), y se añadió 1 mol/L de solución de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (142 mL) a -78°C durante 40 min. La temperatura de reacción se elevó hasta 0°C durante 1,5 h, y se añadieron sucesivamente metanol-éter (1:9) (100 mL), solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio tetrahidratado (sal de Rochelle) (70 mL), agua (330 mL) y éter (1 L) sucesivamente a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se pasó a través de Celite y el filtrado se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-(tertbutiloxicarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (5,92 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,64 (9H, s), 4,61 (2H, s), 7,69 (1H, s), 8,03 (1H, s).

15 Ejemplo de preparación 14

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 11 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (5,48 g) y 4-isopropilanilina (3,90 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (5,94 g). Punto de fusión: $170,4^\circ\text{C}$.

20 Ejemplo de preparación 15

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 11 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,51 g) y 5-amino-2-isopropilpiridina (1,17 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (2,18 g). Punto de fusión: $155,7^\circ\text{C}$.

Ejemplo de preparación 16

25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 11 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,06 g) y 5-amino-2-isopropilpiridina (0,50 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,08 g). Punto de fusión: $157,4^\circ\text{C}$.

Ejemplo de preparación 17

30 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 11 usando ácido 5-benciloxi-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (2,30 g) y 5-amino-2-isopropilpiridina (1,04 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-8-fluoro-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (2,83 g). Punto de fusión: $184,0^\circ\text{C}$.

Ejemplo de preparación 18

35 A una solución de ácido 8-nitrocroman-4-carboxílico (3,0 g) y 4-isopropilanilina (2,0 g) en dimetilformamida (30 mL) se añadieron hidrato de N-hidroxibenzotriazol (2,0 g) y hidrócloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-(4-isopropilfenil)-8-nitrocroman-4-carboxamida (4,1 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, J = 6,9Hz), 2,20-2,40 (1H, m), 2,50-2,70 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 3,80-3,95 (1H, m), 4,30-4,60 (2H, m), 6,90-7,60 (7H, m), 7,75-7,90 (1H, m).

Ejemplo de preparación 19

45 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 18 usando ácido 4-benciloxiindan-1-carboxílico (0,8 g) y 2,4-dimetoxianilina (0,5 g) como materiales de partida, se obtuvo 4-benciloxi-N-(2,4-dimetoxifenil)indan-1-carboxamida (0,96 g). Punto de fusión: $129,7^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,40-2,60 (2H, m), 2,90-3,20 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,00-4,20 (1H, m), 5,12 (2H, s), 6,40-6,50 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,10-7,60 (6H, m), 7,73 (1H, brs), 8,24 (1H, d, J = 8,6Hz).

50 Ejemplo de preparación 20

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 18 usando ácido 5-benciloxi-8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,34 g) y 5-amino-2-isopropilpiridina (0,62 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,75 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,55–1,80 (1H, m), 1,85–2,00 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,40–2,55 (1H, m), 2,55–2,75 (1H, m), 2,95–3,10 (2H, m), 3,80–3,90 (1H, m), 5,10 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,00–7,50 (8H, m), 7,95–8,10 (1H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,4H).

Ejemplo de preparación 21

- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 18 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (20,0 g) y 5-amino-2-metoxipiridina (8,72 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (23,9 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 1,62–1,69 (1H, m), 1,96–2,05 (3H, m), 2,64–2,69 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,81–3,85 (1H, m), 5,11 (2H, s), 6,71–6,89 (3H, m), 7,05–7,10 (1H, m), 7,30–7,49 (5H, m), 7,92–7,96 (1H, m), 8,39–8,40 (1H, m), 10,20 (1H, s).

- 15 Ejemplo de preparación 22

Se disolvieron ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (5,0 g) y (R)-(+)-1-fenilamina (3,13 mL) en metanol (50 mL) y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar cristales crudos (7,33 g). Esto se recristalizó en un disolvente mixto de metanol y éter isopropílico. Los cristales obtenidos se dividieron en acetato de etilo y 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar ácido (R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,65 g).

Pureza óptica > 99,9% e.e.

Condiciones de análisis

Columna: CHIRALCEL OD (DAICEL)

- 25 Disolvente de desarrollo: hexano/isopropanol/ácido acético = 97/3/3

Velocidad de flujo: 0,5 mL/min

Detección UV: 254 nm

Tiempo de retención: 21,5 min

Ejemplo de preparación 23

- 30 Se disolvieron ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (5,0 g) y (S)-(-)-1-fenilamina (3,2 mL) en metanol (50 mL) y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar cristales crudos (7,33 g). Esto se recristalizó en un disolvente mixto de metanol y éter isopropílico. Los cristales obtenidos se dividieron en acetato de etilo y 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar ácido (S)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,96 g).

35

Pureza óptica > 99,9% e. e.

Condiciones de análisis

Columna: CHIRALCEL OD (DAICEL)

Disolvente de desarrollo: hexano/isopropanol/ácido acético = 97/3/3

- 40 Velocidad de flujo: 0,5 mL/min

Detección UV: 254 nm

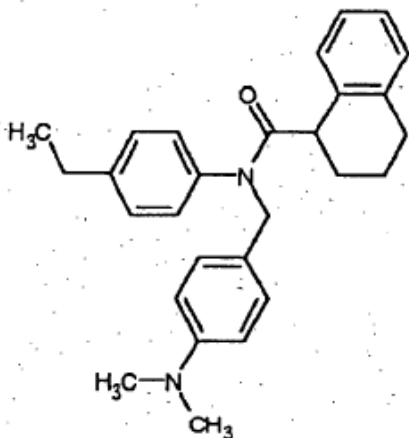
Tiempo de retención: 26 min

Ejemplo de preparación 24

- 45 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 11 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (2,82 g) y 2-amino-5-metilpiridina (1,08 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(5-metilpiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (2,00 g).

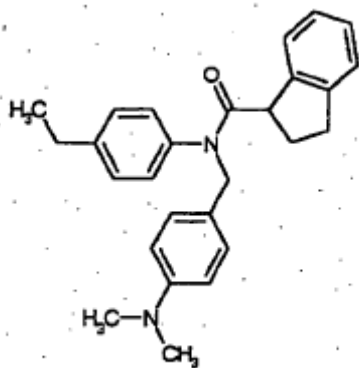
MS (ESI) m/z: 373 [MH]⁺

Ejemplo 1



5 A una solución de ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,0 g) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,68 mL) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió THF (6 mL) al residuo. Esta solución se añadió a una solución de [(4-dimetilaminofenil)metil](4-etilfenil)amina (1,2 g) y trietilamina (2 mL) en THF (6 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano para dar N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,28 g). Punto de fusión: 109–110 °C

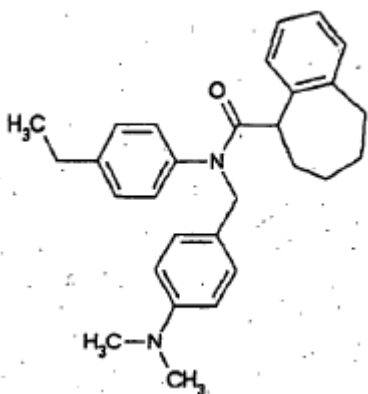
Ejemplo 2



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido indan-1-carboxílico (0,46 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-etilfenil)amina (0,6 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etilfenil)indan-1-carboxamida (0,15 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,00–2,20 (1H, m), 2,25–2,63 (2H, q, J = 7,3Hz), 2,65–2,85 (1H, m), 2,93 (6H, s), 3,00–3,15 (1H, m), 3,96 (1H, t, J = 7,9Hz), 4,73 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,94 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,64 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,97 (2H, d, J = 7,9Hz), 7,00–7,20 (8H, m).

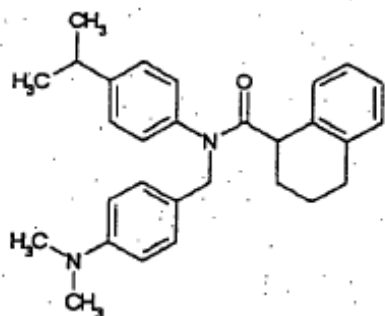
Ejemplo 3



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-carboxílico (0,54 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-etilfenil)amina (0,6 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etilfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-carboxamida (0,2 g).

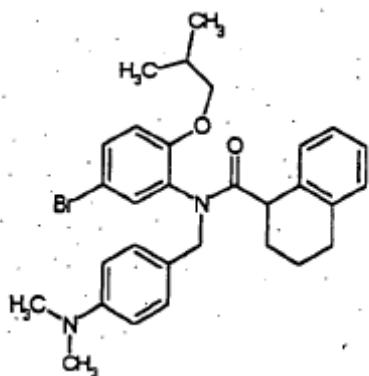
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,20–2,05 (6H, m), 2,10–2,30 (1H, m), 2,56 (3H, q, J = 7,3Hz), 2,92 (6H, s), 3,69 (1H, d, J = 7,9Hz), 4,78 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,55–6,65 (4H, m), 6,90–7,30 (8H, m).

Ejemplo 4



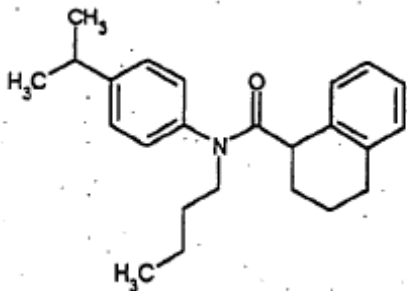
10 A una solución de ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (3,3 g) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (2,1 mL) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el cloruro de metileno (10 mL) se añadió al residuo. Esta solución se añadió a una
 15 solución de [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (5,1 g) en cloruro de metileno (10 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en éter isopropílico para dar N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (4,38 g). Punto de fusión: 121 °C

20 Ejemplo 5



- 5 A una solución de ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,24 g) en cloruro de metileno (3 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,15 mL) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el THF (2 mL) se añadió al residuo. Esta solución se añadió a una solución de (5-bromo-2-isobutoxifenil)[(4-dimetilaminofenil)metil]amina (0,5 g) e hidruro de sodio (0,07 g) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar N-(5-bromo-2-isobutoxifenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,3 g). Punto de fusión: 176-178 °C.

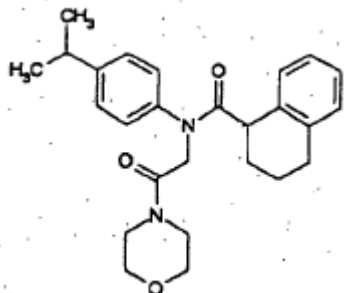
10 Ejemplo 6



- 15 Se disolvieron N-(4-Isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g) y bromuro de butilo (0,22 mL) en DMF (3 mL) y se añadió hidruro de sodio (0,08 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-butil-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,53 g).

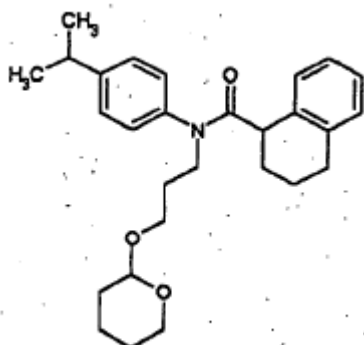
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,26 (6H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,20-1,65 (5H, m), 1,80-2,10 (3H, m), 2,63 (1H, dt, $J = 16,5\text{Hz}$, 4,6Hz), 2,75-3,00 (2H, m), 3,65-3,80 (3H, m), 6,95-7,30 (8H, m).

20 Ejemplo 7



- 25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6 usando N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g) y cloruro de 2-morfolino-2-oxoetil (0,33 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-(2-morfolino-2-oxoetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,43 g). Punto de fusión: 180 °C.

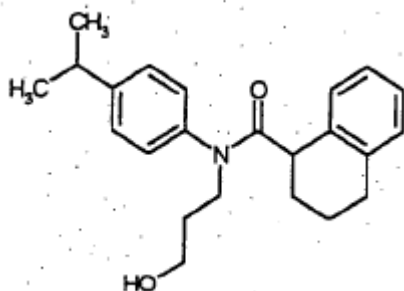
Ejemplo 8



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6 usando N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,75 g) y bromuro de 3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propilo (0,52 mL) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,9 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (6H, d, J = 7,3Hz), 1,40–2,10 (13H, m), 2,63 (1H, dt, J = 16,5Hz, 4,6Hz), 2,75–3,05 (2H, m), 3,35–3,50 (2H, m), 3,70–4,00 (4H, m), 4,12 (1H, dd, J = 14,5Hz, 7,3Hz), 6,95–7,30 (8H, m).

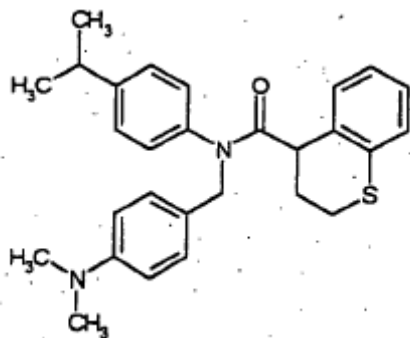
Ejemplo 9



10 La N-(4-Isopropilfenil)-N-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,24 g) se disolvió en un disolvente mixto (7 mL) de ácido acético:THF:agua (4:2:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-(3-hidroxipropil)-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,12 g).

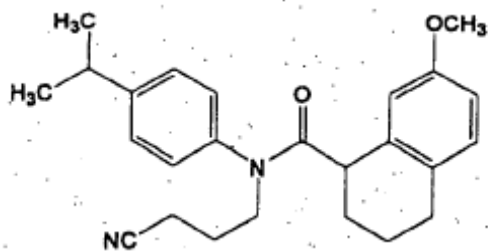
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (6H, d, J = 6,6Hz), 1,40–2,10 (6H, m), 2,65 (1H, dt, J = 16,5Hz, 4,6Hz), 2,75–3,05 (2H, m), 3,60–3,90 (4H, m), 3,95–4,15 (4H, m), 6,95–7,30 (8H, m).

Ejemplo 10



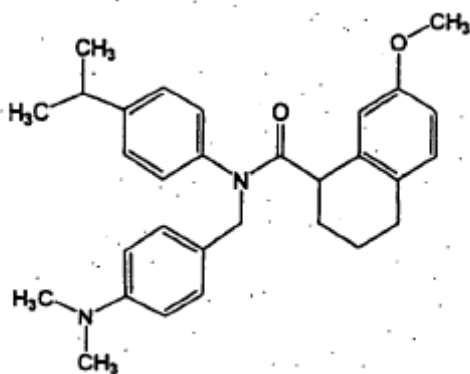
20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido tiocroman-4-carboxílico (0,55 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,63 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)tiocroman-4-carboxamida (0,3 g). Punto de fusión: 118 °C.

Ejemplo 11



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,56 g) y (3-cianopropil)(4-isopropilfenil)amina (1,79 20 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(3-cianopropil)-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,56 g). Punto de fusión: 74-75 °C.

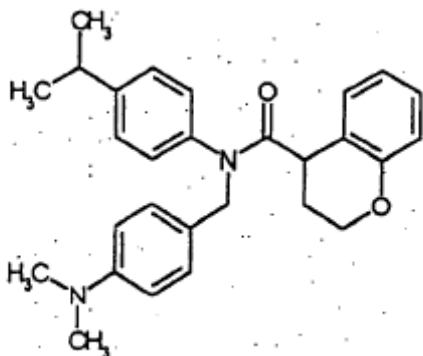
Ejemplo 12



10 A una solución de ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,0 g) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (2,1 mL) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y cloruro de metileno (10 mL) se añadió al residuo. Esta solución se añadió a una
 15 solución de [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (1,3 g) en cloruro de metileno (10 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó
 con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,7,3 g).

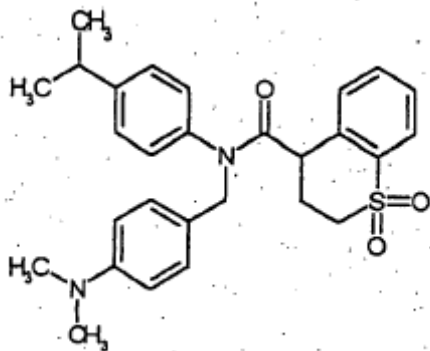
20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,43-1,45 (1H, m), 1,86-2,01 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,54-2,79 (1H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,68 (1H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 3,68 (3H, s), 4,59 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$), 6,51 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,66 (2H, dd, $J = 2,6, 8,5\text{Hz}$), 6,91-6,99 (2H, m), 7,17 (2H, dd, $J = 8,7, 14\text{Hz}$).

Ejemplo 13



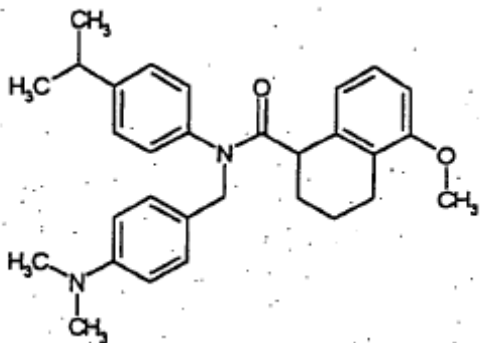
Por medio de la reacción y el tratamiento en la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido croman-4-carboxílico (0,5 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,63 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (0,25 g). Punto de fusión: 110–112 °C.

5 Ejemplo 14



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 1,1-dioxotocroman-4-carboxílico (0,26 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,31 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,1-dioxotocroman-4-carboxamida (0,07 g). Punto de fusión: 185–187 °C.

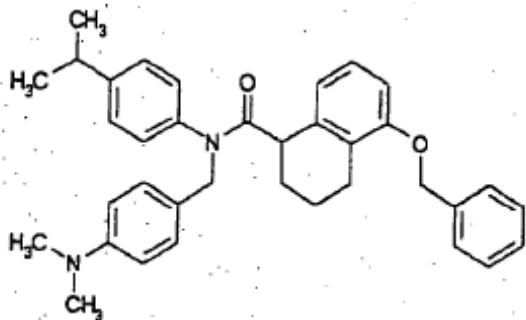
Ejemplo 15



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (2,0 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (1,91 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,48 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,43–1,45 (1H, m), 1,86–2,01 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,63 (1H, t, $5,9\text{Hz}$), 2,80–2,99 (1H, m), 2,70–3,00 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,68 (1H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 3,77 (3H, s), 4,73 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$), 4,95 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$), 6,66 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,68 (2H, s), 6,97 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,04–7,30 (5H, m)

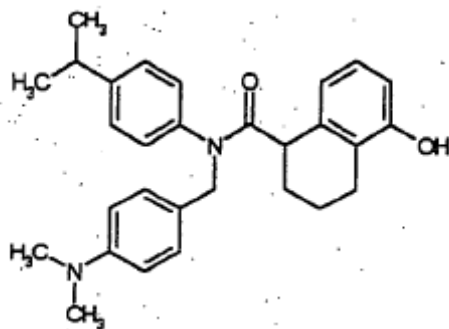
20 Ejemplo 16



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (2,0 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (1,91 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-((4-dimetilaminofenil)metil)-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g).

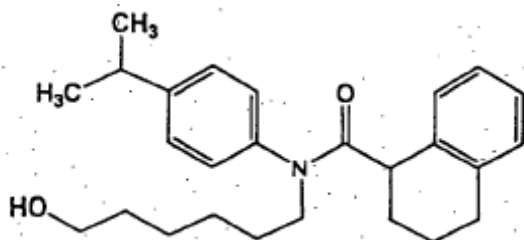
- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,39–1,53 (1H, m), 1,79–2,08 (3H, m), 2,68–2,78 (2H, m), 2,83–2,92 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,73 (1H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 4,72 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$), 4,93 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 6,61–6,74 (4H, m), 6,94–7,20 (7H, m), 7,28–7,44 (5H, m).

Ejemplo 17



- 10 Se disolvió 5-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,75 g) en metanol (60 mL) y se añadió formiato de paladio al 10% (1,5 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Se añadió agua al residuo y los cristales crudos precipitados se recrystalizaron en acetato de etilo para dar N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g), Punto de fusión: 200–202 °C.

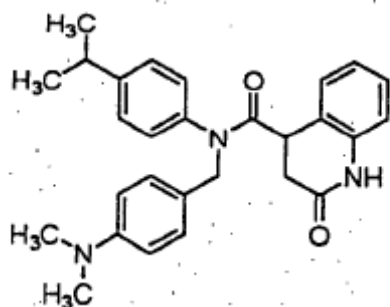
15 Ejemplo 18



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,1 g) y (4-isopropilfenil)[6-(tetrahidropiran-2-iloxi)hexil]amina (2,0 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[6-(tetrahidropiran-2-iloxi)hexil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,0 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo N-(6-hidroxi)hexil)-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,64 g).

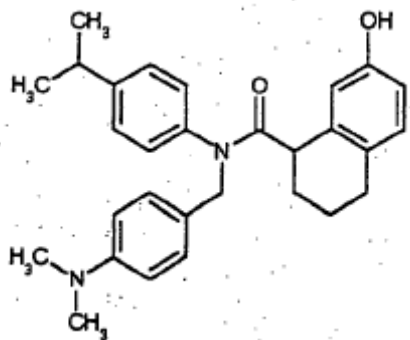
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (6H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,20–2,10 (13H, m), 2,63 (1H, dt, $J = 16,5\text{Hz}$, 4,6H,z), 2,75–3,05 (2H, m), 3,59 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 3,65–3,80 (3H, m), 6,95–7,30 (8H, m).

25 Ejemplo 19



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-carboxílico (0,5 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,7 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-carboxamida (0,6 g). Punto de fusión: 170 °C.

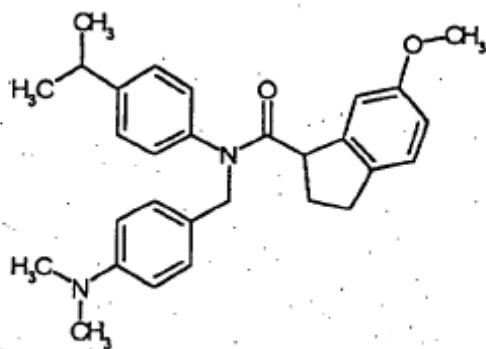
5 Ejemplo 20



La N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (3,2 g) se disolvió en cloruro de metileno (60 mL) y tribromuro de boro (0,72 mL) se añadió bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se dividió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,36 g). Punto de fusión: 214–217 °C.

10

Ejemplo 21



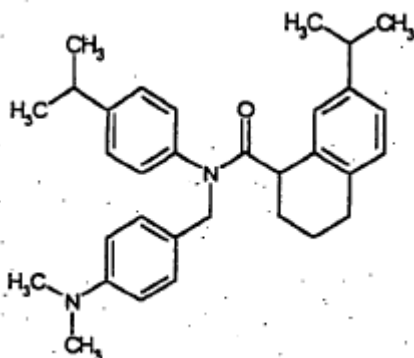
15

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 6-metoxiindan-1-carboxílico (0,5 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,7 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxiindan-1-carboxamida (0,53 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,00–2,20 (1H, m), 2,30–2,50 (1H, m), 2,60–2,75 (1H, m), 2,80–3,10 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,74 (3H, s), 3,93 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 4,68 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,98 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,60–6,75 (4H, m), 6,90–7,20 (7H, m).

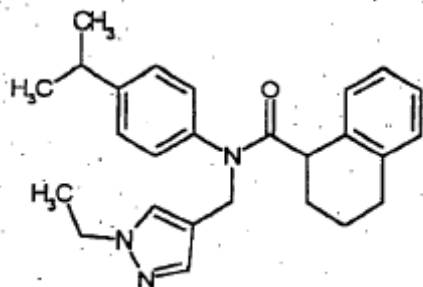
20

Ejemplo 22



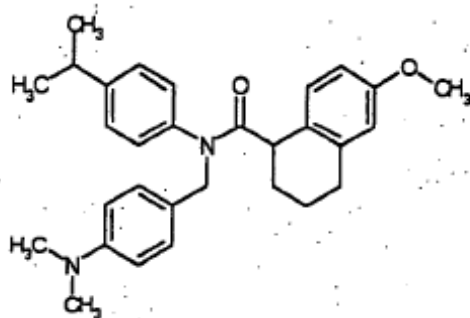
- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,0 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (1,07 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-isopropil-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,53 g). Punto de fusión: 123–125 °C.

Ejemplo 23



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,5 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,57 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,12 g). Punto de fusión: 75–76 °C.

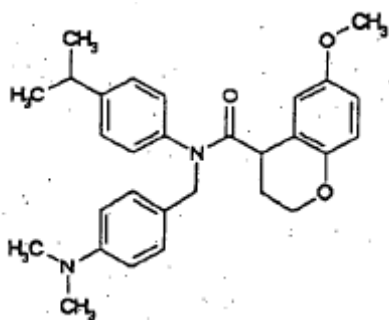
Ejemplo 24



- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,54 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,7 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,36 g).

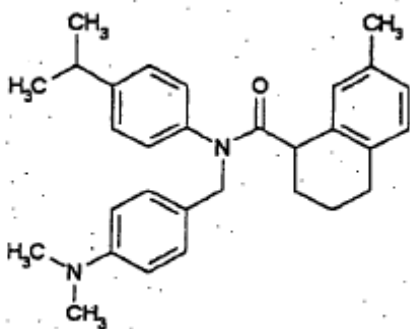
- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,23 (6H, d, J = 6,6Hz), 1,35–1,55 (1H, m), 1,75–2,10 (3H, m), 2,55–2,70 (1H, m), 2,75–3,00 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,60–3,70 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,70 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,50–6,75 (4H, m), 6,90–7,20 (7H, m).

Ejemplo 25



- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 6-metoxicroman-4-carboxílico (0,54 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,7 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxicroman-4-carboxamida (0,3 g). Punto de fusión: 82–84 °C.

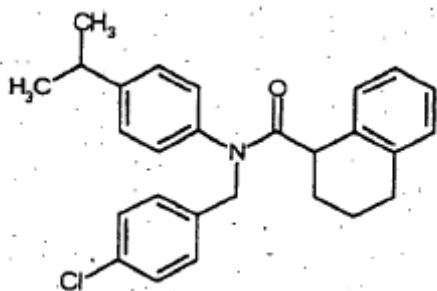
Ejemplo 26



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,0 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (1,40 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,53 g).

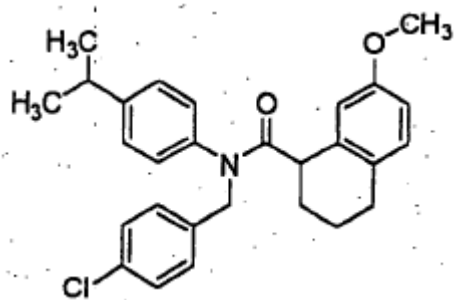
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,43–1,45 (1H, m), 1,86–2,01 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,54–2,79 (1H, m), 2,70–3,00 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,69 (1H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 4,70 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$), 4,98 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$), 6,65 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,80 (1H, s), 6,91 (2H, s), 6,96 (2H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,15 (4H, dd, $J = 6,6, 8,6\text{Hz}$).

- 15 Ejemplo 27



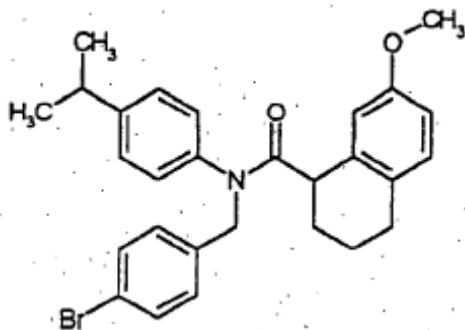
- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,0 g) y [(4-clorofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (1,3 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-clorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,1 g). Punto de fusión: 122–123 °C.

Ejemplo 28



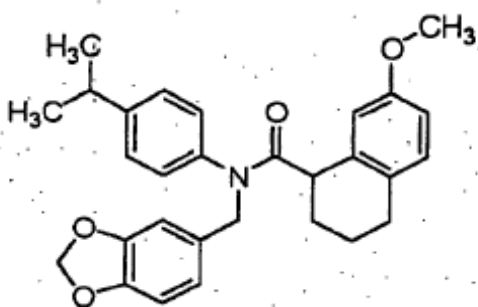
5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,0 g) y [(4-clorofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (1,5 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-clorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,58 g). Punto de fusión: 87-88 °C.

Ejemplo 29



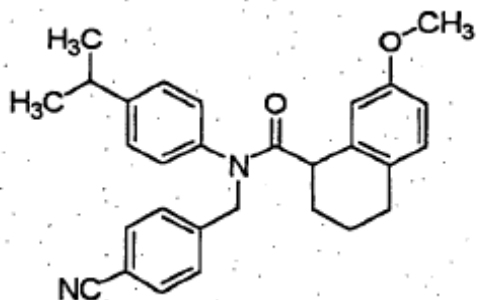
10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,5 g) y [(4-bromofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (2,21 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-bromofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,526 g). Punto de fusión: 85 °C.

Ejemplo 30



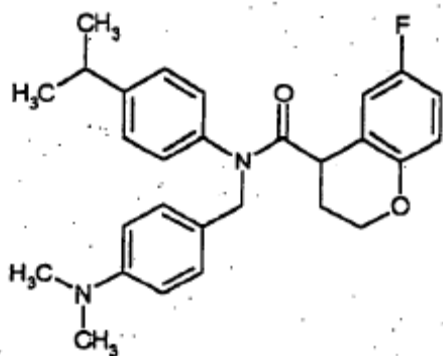
15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico (1,0 g) y [(1,3-dioxindan-5-il)metil](4-isopropilfenil)amina (1,3 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1,3-dioxindan-5-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,3 g). Punto de fusión: 97-98 °C.

Ejemplo 31



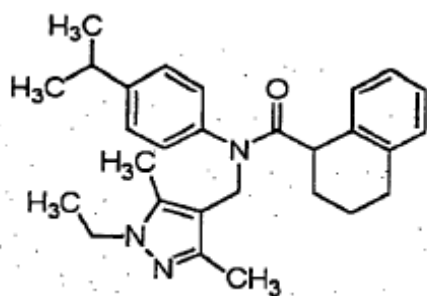
5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,63 g) y [(4-cianofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,83 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-cianofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,63 g). Punto de fusión: 137-138 °C.

Ejemplo 32



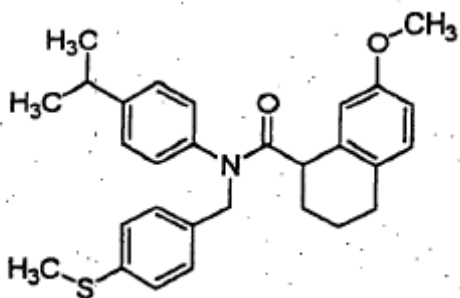
10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 6-fluorocroman-4-carboxílico (1,96 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (2,68 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-6-fluoro-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (2,89 g). Punto de fusión: 95-98 °C.

Ejemplo 33



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,5 g) y [(1-etil-3,5-dimetilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,65 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etil-3,5-dimetilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,31 g). Se añadió ácido oxálico a este compuesto. Por recristalización en acetato de etilo, se obtuvo N-[(1-etil-3,5-dimetilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 1/2 oxalato 1/2 hidrato (0,03 g), Punto de fusión: 142-143 °C.

20 Ejemplo 34

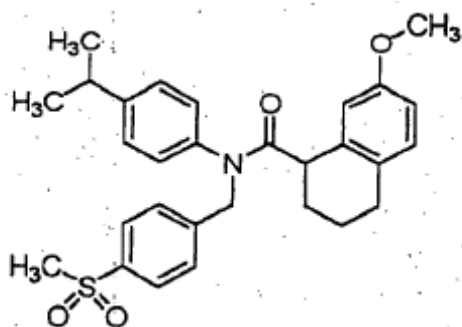


5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,5 g) y (4-isopropilfenil)[(4-metiltiofenil)metil]amina (2,0 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-metiltiofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,4 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, J = 7,3Hz), 1,43–1,45 (1H, m), 1,86–2,01 (3H, m), 2,25 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,53–2,61 (1H, m), 2,71–2,97 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,72 (1H, t, J = 8,6Hz), 4,70 (1H, d, J = 14Hz), 5,04 (1H, d, J = 14Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,7Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,7, 8,6Hz), 6,93–6,99 (3H, m), 7,16–7,22 (6H, m).

Ejemplo 35

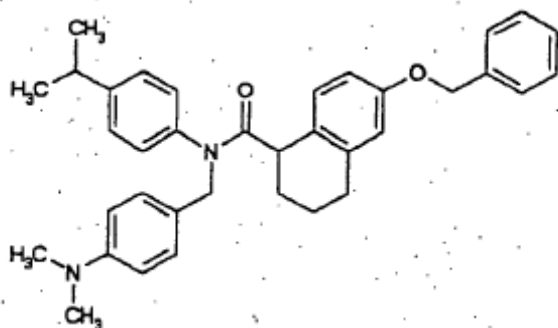


10

La N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-metiltiofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,0 g) se disolvió en ácido acético (10 mL) y se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 3,0% (5,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar cristales crudos. Los cristales se recrystalizaron en acetato de etilo para dar N-(4-isopropilfenil)-N-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,61 g). Punto de fusión: 131–132 °C.

15

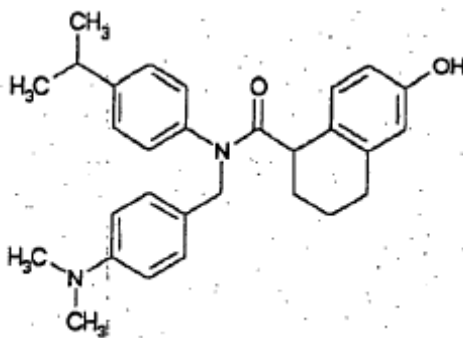
Ejemplo 36



20

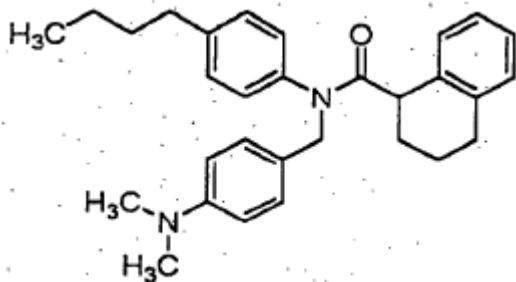
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 6-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,1 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (1,05 g) como materiales de partida, se obtuvo 6-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,23 g). Punto de fusión: 107–109 °C.

Ejemplo 37



- 5 A una solución de 6-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,75 g) en metanol (8,6 mL) se añadieron paladio sobre carbón al 10% (0,09 g) y formiato de amonio (0,44 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó. Los cristales crudos obtenidos se recrystalizaron en un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano para dar N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-6-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,23 g). Punto de fusión: 169–171 °C.

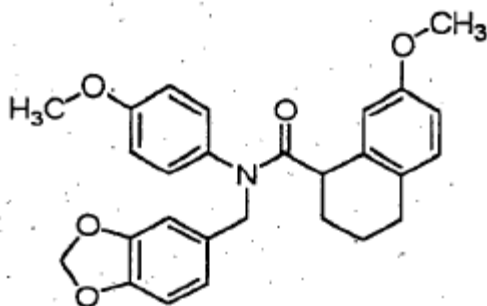
Ejemplo 38



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,45 g) y (4-butilfenil)[(4-dimetilaminofenil)-metil]amina (0,6 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-butilfenil)N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,35 g).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,20–1,70 (5H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,50–2,70 (1H, m), 2,75–3,00 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,70–3,80 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,64 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,90–7,20 (10H, m).

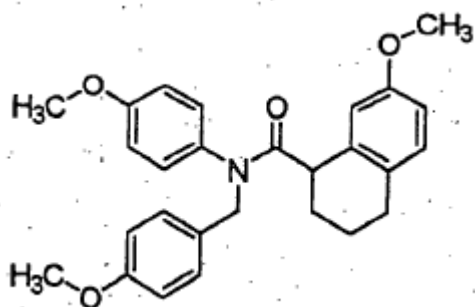
Ejemplo 39



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,75 g) y [(1,3-dioxaindan-5-il)metil](4-metoxifenil)amina (0,93 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1,3-dioxaindan-5-il)metil]-N-(4-metoxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,15 g).

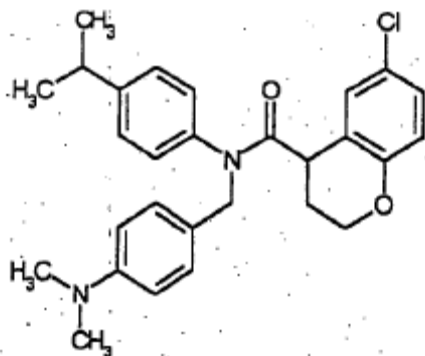
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,43–1,45 (1H, m), 1,86–2,01 (3H, m), 2,52–2,63 (1H, m), 2,70–2,90 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,72 (1H, t, J = 8,6Hz), 4,63 (1H, d, J = 14Hz), 5,00 (1H, d, J = 14Hz), 5,93 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,61–6,99 (9H, m).

- 25 Ejemplo 40



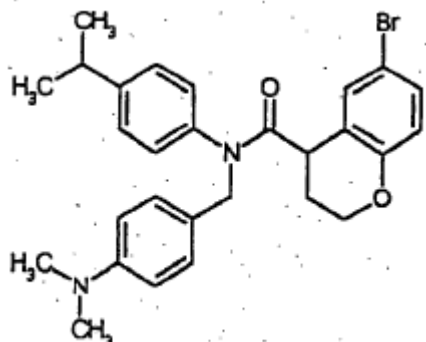
5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-carboxílico (1,5 g) y [(4-metoxifenil)metil](4-metoxifenil)amina (0,88 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-metoxifenil)metil]-N-(4-metoxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-carboxamida (0,72 g). Punto de fusión: 89-90 °C.

Ejemplo 41



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 6-clorocroman-4-carboxílico (0,66 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,83 g) como materiales de partida, se obtuvo 6-cloro-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (0,36 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,80-2,00 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,65-3,75 (1H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,73 (1H, d, J = 13,8Hz), 4,88 (1H, d, J = 13,8Hz), 6,60-7,30 (11H, m).

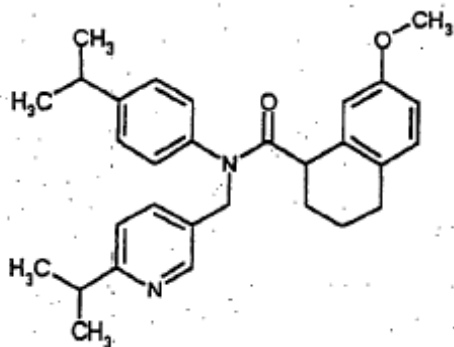
Ejemplo 42



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 6-bromocroman-4-carboxílico (0,54 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,57 g) como materiales de partida, se obtuvo 6-bromo-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (0,52 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,81-1,95 (1H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 2,81-2,98 (1H, m), 2,93 (6H, s), 3,71 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,91-4,03 (1H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 4,71 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,60-6,72 (3H, m), 6,91-7,25 (8H, m).

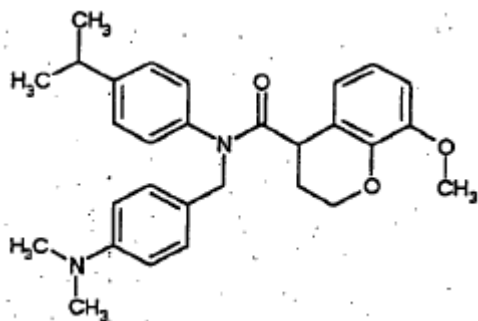
Ejemplo 43



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,31 g) y (4-isopropilfenil)[(6-isopropilpiridin-3-il)metil]amina (0,46 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-isopropilpiridin-3-il)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,12 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,19 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37 (6H, d, J = 6,9Hz) 1,28–1,45 (1H, m), 1,78–1,97 (3H, m), 2,47–2,71 (2H, m), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,50 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,70 (3H, s), 3,61–3,75 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,13 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,71 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,28–7,41 (4H, m), 8,01 (1H, dd, J = 3,6, 8,1Hz), 8,40 (1H, dd, J = 1,8, 8,4Hz), 8,61 (1H, d, J = 1,5Hz).

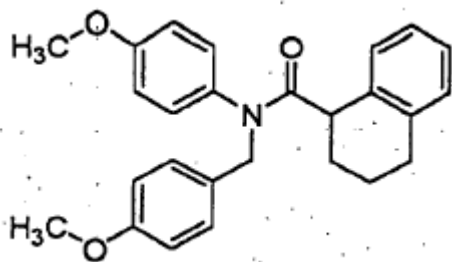
Ejemplo 44



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 8-metoxicroman-4-carboxílico (0,64 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,83 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-8-metoxicroman-4-carboxamida (0,69 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,90–2,00 (1H, m), 2,15–2,30 (1H, m), 2,80–3,00 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,77 (1H, t, J = 6,3Hz), 3,84 (3H, s), 4,00–4,20 (1H, m), 4,50–4,65 (1H, m), 4,71 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,55–7,25 (11H, m).

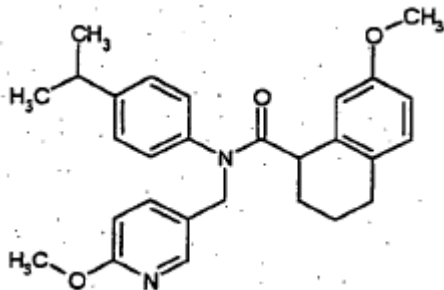
Ejemplo 45



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,70 g) y [(4-metoxifenil)metil](4-metoxifenil)amina (0,97 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-metoxifenil)metil]-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,33 g).

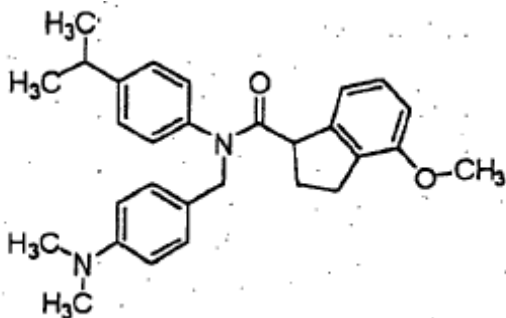
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47–1,52 (1H, m), 1,86–2,03 (3H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,76 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,94 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,80–7,16 (12H, m).

Ejemplo 46



- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,50 g) y (4-isopropilfenil)[(6-metoxipiridin-3-il)metil]amina (0,62 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida. Esto se disolvió en éter y se añadió ácido clorhídrico 4 N/dioxano. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar monohidrocloruro de N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,47 g). Punto de fusión: 114–117 °C

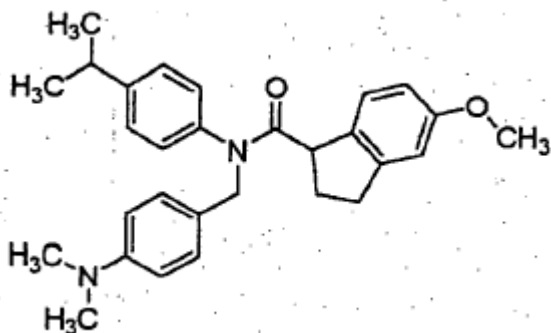
Ejemplo 47



- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-metoxiindan-1-carboxílico (0,20 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,27 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-4-metoxiindan-1-carboxamida (0,24 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 2,08–2,09 (1H, m), 2,31–2,38 (1H, m), 2,63–2,72 (1H, m), 2,86–2,92 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,79 (3H, s), 3,94–4,00 (1H, m), 4,71 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,93 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,63–6,68 (3H, m), 6,75 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,95–6,98 (3H, m), 7,01–7,18 (4H, m).

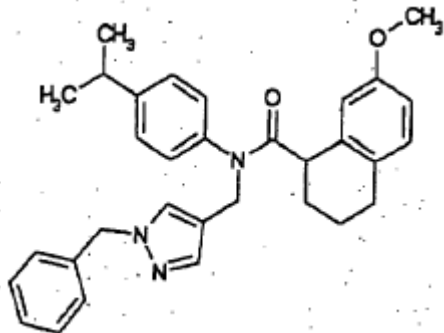
Ejemplo 48



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-metoxiindan-1-carboxílico (0,50 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,80 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-5-metoxiindan-1-carboxamida (1,00 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, $J = 6,9$), 2,08–2,09 (1H, m), 2,31–2,38 (1H, m), 2,63–2,77 (1H, m), 2,86–2,93 (1H, m), 2,93 (6H, s), 3,76 (3H, s), 3,90 (1H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 4,71 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,92 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,63–6,73 (4H, m) 6,95–7,02 (3H, m), 7,01 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,17 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$).

Ejemplo 49

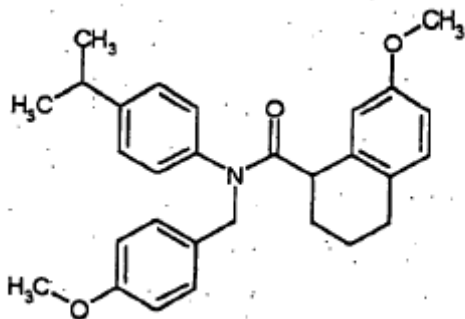


5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,5 g) y ((1-bencilpirazol-4-il)metil)(4-isopropilfenil)amina (2,22 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,64 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,37–1,53 (1H, m), 2,07 (3H, m), 2,52–2,66 (1H, m), 2,69–2,83 (1H, m), 2,91 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,60–3,73 (1H, m), 3,65 (3H, s), 4,58 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,85 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 6,45 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,67 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4\text{Hz}$), 6,95 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,03 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,13–7,45 (9H, m).

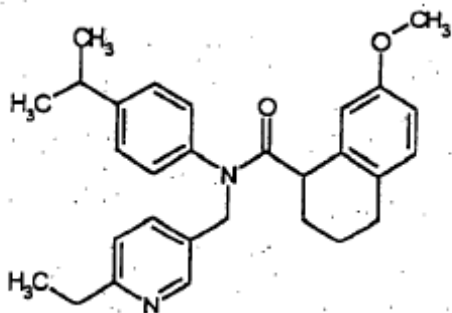
Ejemplo 50



15

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,31 g) y (4-isopropilfenil)[(4-metoxifenil)metil]amina (0,38, g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[(4-metoxifenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,37 g). Punto de fusión: 83–85 °C.

20 Ejemplo 51

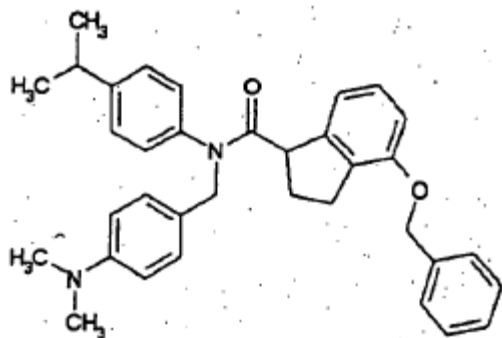


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,58 g) y [(6-etilpiridin-3-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,71 g) como materiales

de partida, se obtuvo N-[(6etilpiridin-3-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,69 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,7Hz), 1,40–1,57 (1H, m), 1,70–2,05 (3H, m), 2,50–2,64 (1H, m), 2,71–2,95 (4H, m), 3,70 (3H, s), 3,64–3,79 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,96 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,4Hz).

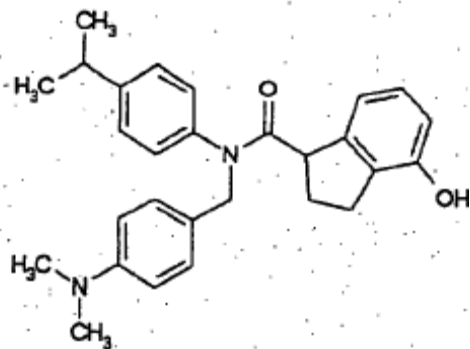
Ejemplo 52



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-benciloxiindan-1-carboxílico (0,7 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,7 g) como materiales de partida, se obtuvo 4-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida (1,5 g).

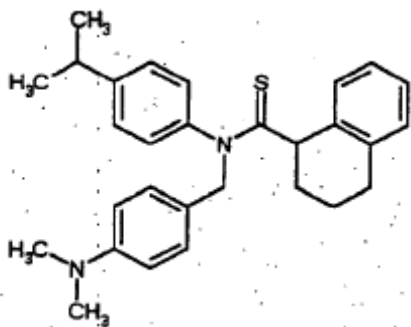
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, J = 6,9Hz), 2,00–2,20 (1H, m), 2,30–2,45 (1H, m), 2,65–2,80 (1H, m), 2,85–3,00 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,05–3,20 (1H, m), 3,95–4,05 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 13,8Hz), 4,94 (1H, d, J = 13,8Hz), 5,06 (2H, s), 6,60–6,80 (4H, m), 6,90–7,45 (12H, m).

Ejemplo 53



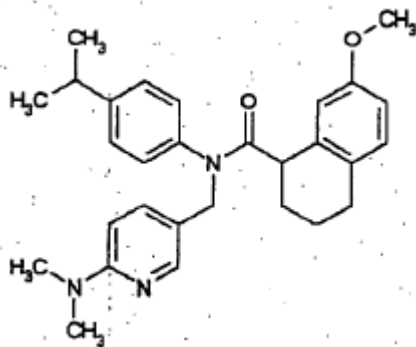
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 37 usando 4-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida (1,19 g) como material de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida (0,57 g). Punto de fusión: 158–160 °C.

Ejemplo 54



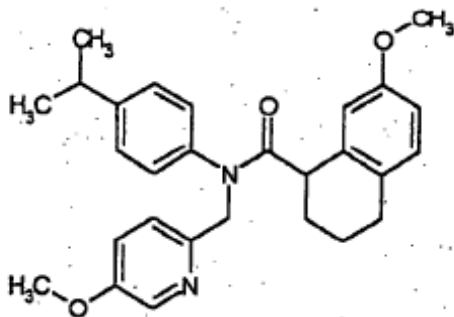
5 A una solución de N-[(4.-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,79 g) en tolueno (10 mL) se añadió reactivo de Lawesson (0,9 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[(4.-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carbotoioamida (0,19 g). Punto de fusión: 123-125 °C.

Ejemplo 55



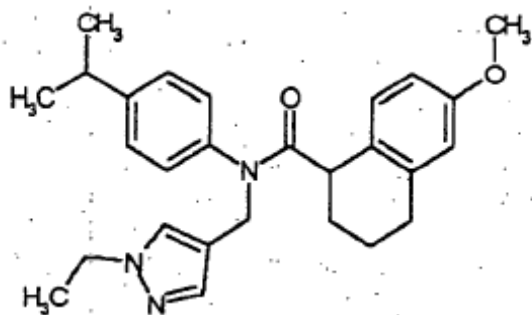
10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,31 g) y [(6-dimetilaminopiridin-3-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,24 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(6-dimetilaminopiridin-3-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida. Esto se disolvió en éter y se añadieron 4 mol / ácido L-clorhídrico / dioxano (0,30 mL). El disolvente se evaporó. Los cristales crudos obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo-hexano para dar hidrocloreuro de N-[(6-dimetilaminopiridin-3-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 1/2 hidrato (0,43 g). Punto de fusión: 158-160 °C.

Ejemplo 56



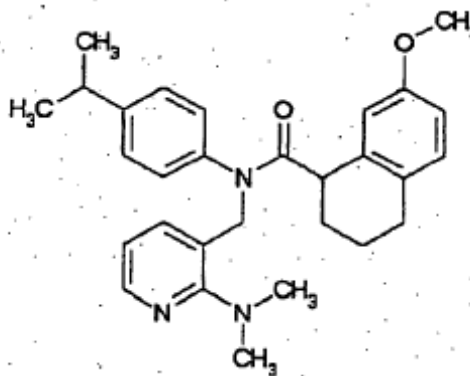
20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,31 g) y (4-isopropilfenil)[(5-metoxipiridin-2-il)metil]amina (0,38 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida. Esto se disolvió en éter y se añadieron 4 moles / ácido L-clorhídrico / dioxano (0,40 mL). El disolvente se evaporó y el éter se añadió al residuo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración para dar hidrocloreuro de N-(4-isopropilfenil)-N-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 1/2 hidrato (0,54 g). Punto de fusión: 108-110 °C.

25 Ejemplo 57



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4 usando ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,31 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,45 g). Punto de fusión: 111-113 °C

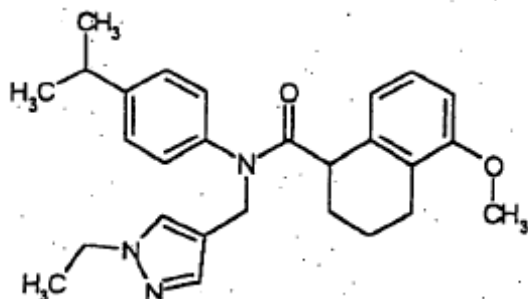
Ejemplo 58



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,31 g) y [(2-dimetilaminopiridin-3-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,40 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(2-dimetilaminopiridin-3-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,58 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,17 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,31-1,48 (1H, m), 1,70-2,05 (3H, m), 2,48-2,68 (2H, m), 2,89 (1H, sept, J = 6,9Hz) 3,04 (6H, s), 3,60-3,76 (4H, m), 4,93 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,12 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,72 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,14 (1H, dd, J = 6,0, 7,3Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,4Hz), 8,07 (1H, dd, J = 1,3, 5,8Hz).

Ejemplo 59

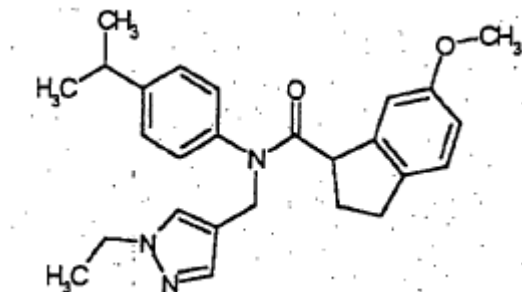


20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 122 usando ácido 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,31 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,52 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37-1,52 (1H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,67-2,05 (3H, m), 2,57-2,71 (2H, m), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,70 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,77 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,58 (1H, d, J =

13,9Hz), 4,84 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,98–7,10 (3H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,33 (1H, s), 7,41 (1H, s).

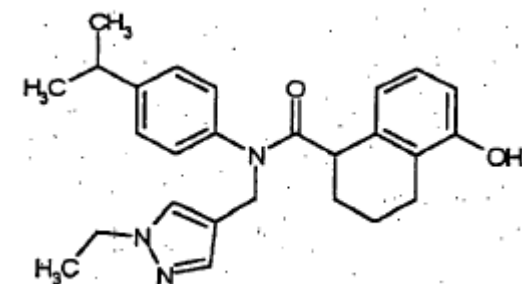
Ejemplo 60



- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 6-metoksiindan-1-carboxílico (0,29 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoksiindan-1-carboxamida (0,35 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,03–2,15 (1H, m), 2,26–2,39 (1H, m), 2,61–2,73 (1H, m), 2,87–3,03 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,93 (1H, t, J = 8,1Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,66 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,79 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 7,00–7,10 (3H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,32 (1H, s), 7,40 (1H, s).

Ejemplo 61

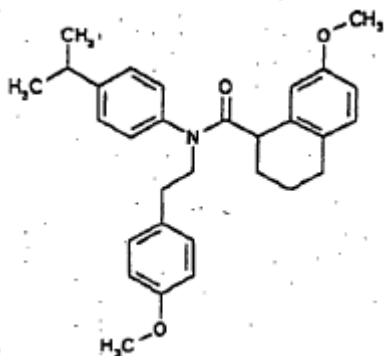


- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,56 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,39–1,55 (1H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,78–2,09 (3H, m), 2,68–2,80 (2H, m), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,72 (1H, t, J = 6,2Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,58 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,84 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,03 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,98–7,12 (3H, m), 7,20–7,42 (9H, m).

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 37 usando 5-benciloxi-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g), N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g). Punto de fusión: 212–215 °C.

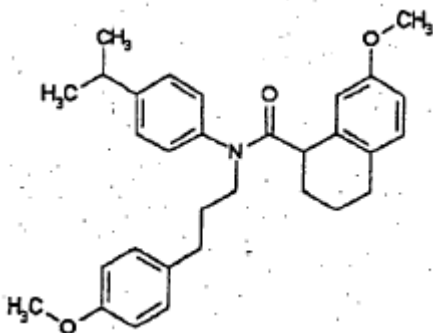
25 Ejemplo 62



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6 usando N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,49 g) y 1-metansulfoniloxi-2-(4-metoxifenil)etano (0,38 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalencarboxamida (0,15 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,57 (1H, m), 1,78–2,09 (3H, m), 2,51–2,63 (1H, m), 2,69–2,97 (4H, m), 3,65–4,15 (9H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,75–6,88 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,06–7,29 (6H, m).

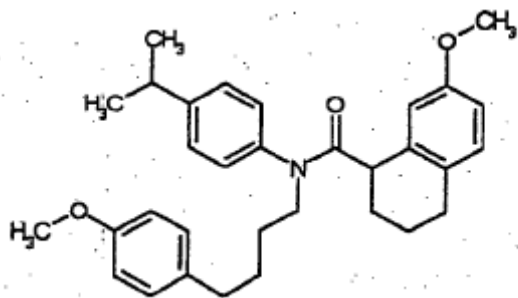
Ejemplo 63



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6 usando N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,49 g) y 1-metansulfoniloxi-3-(4-metoxifenil)propano (0,40 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[3-(4-metoxifenil)propil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (0,41 g).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,53 (1H, m), 1,81–2,09 (5H, m), 2,51–2,64 (3H, m), 2,70–2,85 (1H, m), 2,93 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,68–3,87 (9H, m), 6,57 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,14–7,33 (4H, m).

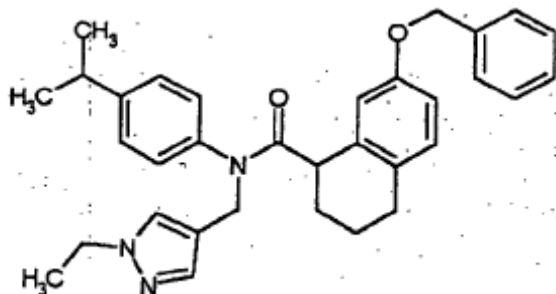
Ejemplo 64



20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6 usando N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,49 g) y 1-metansulfoniloxi-4-(4-metoxifenil)butano (0,43 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[4-(4-metoxifenil)butil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,25 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,40–1,68 (5H, m) 1,80–2,05 (3H, m), 2,50–2,62 (3H, m), 2,71–2,83 (1H, m), 2,93 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,64–3,88 (9H, m), 6,56 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,67 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4\text{Hz}$), 6,80 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,95 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,05 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,13 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,24 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$).

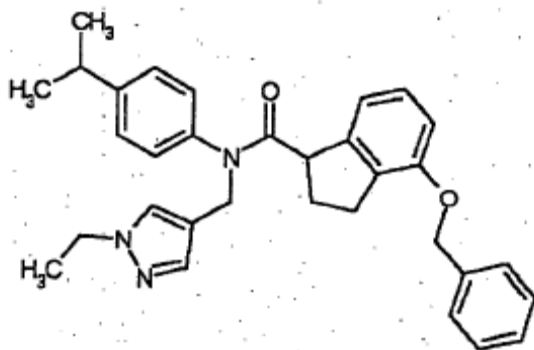
Ejemplo 65



5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4 usando ácido 7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,56 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 7-benciloxi-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)amina (0,61 g). Punto de fusión: 100–101 °C.

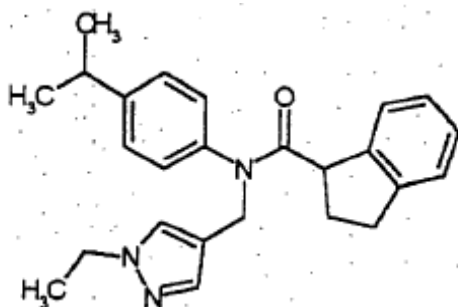
10 Ejemplo 66



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4 usando ácido 4-benciloxiindan-1-carboxílico (0,54 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 4-benciloxi-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida (0,79 g).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,45 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,04–2,18 (1H, m), 2,24–2,39 (1H, m), 2,65–2,80 (1H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,06–3,20 (1H, m), 3,98 (1H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 4,12 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,65 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,79 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 5,06 (2H, s), 6,67 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,70 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,00–7,10 (3H, m), 7,20–7,43 (9H, m).

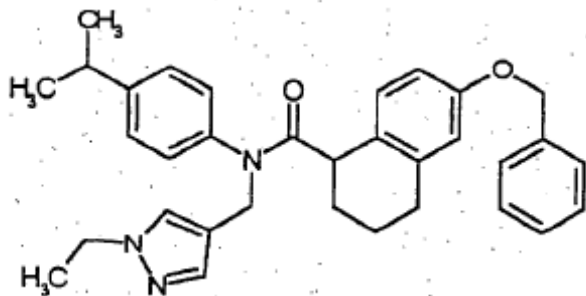
Ejemplo 67



20

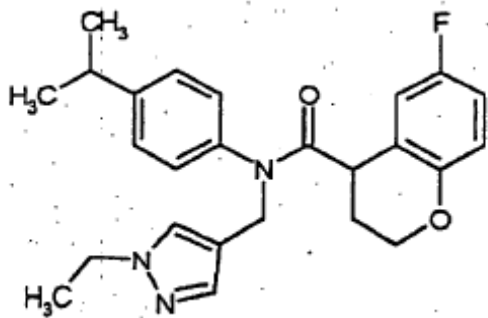
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4 usando ácido indan-1-carboxílico (0,24 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida (0,23 g)). Punto de fusión: 83–84 °C.

Ejemplo 68



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4 usando ácido 6-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico (0,56 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 6-benciloxi-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (0,65 g). Punto de fusión: 122-124 °C

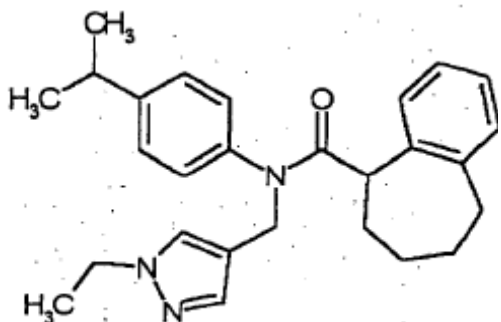
Ejemplo 69



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 6-fluorocroman-4-carboxílico (0,29 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-6-fluoro-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (0,42 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,84-1,97 (1H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,94 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,72 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,89-4,00 (1H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,35-4,45 (1H, m), 4,62 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,79 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,55 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,69-6,83 (2H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,21-7,31 (3H, s), 7,40 (1H, s).

Ejemplo 70

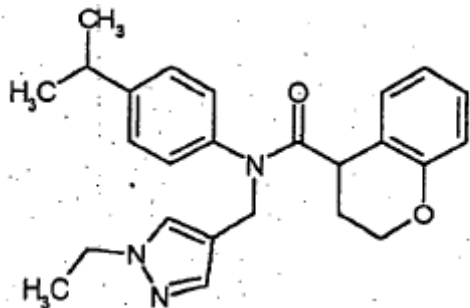


20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-carboxílico (0,29 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-carboxamida (0,36 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,22 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,60-1,74 (4H, m), 1,79-1,91 (1H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,12-2,24 (1H, m), 2,48-2,60 (1H, m), 2,85 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,66 (1H, dd, J = 1,5, 9,6Hz), 4,14 (2H, q,

J = 7,3Hz), 4,63 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,61–6,77 (2H, m), 6,93–7,13 (6H, m), 7,32 (1H, s), 7,45 (1H, s).

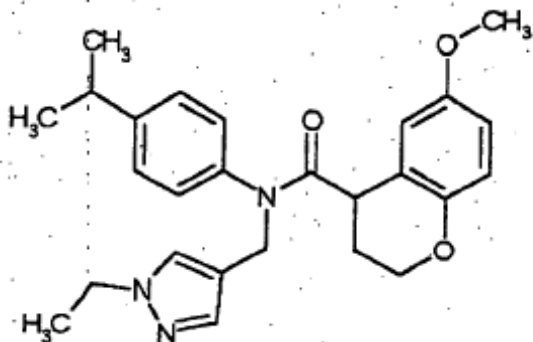
Ejemplo 71



- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido croman-4-carboxílico (0,27 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (0,52 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,86–1,98 (1H, m), 2,10–2,22 (1H, m), 2,94 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,76 (1H, t, J = 6,2Hz) 3,92–4,03 (1H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,39–4,49 (1H, m), 4,62 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,80 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,74–6,89 (3H, m), 7,00–7,12 (3H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,32 (1H, s), 7,38 (1H, s).

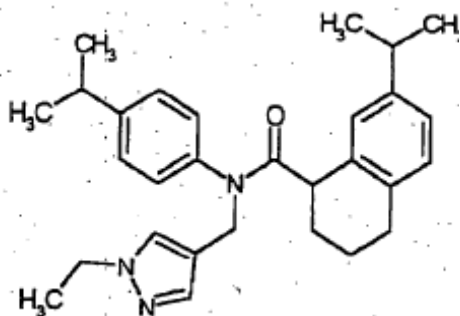
Ejemplo 72



- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 6-metoxicroman-4-carboxílico (0,31 g) s y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxicroman-4-carboxamida (0,39 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,85–1,97 (1H, m), 2,12–2,24 (1H, m), 2,94 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,67 (3H, s), 3,74 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,87–3,99 (1H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,33–4,45 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,40 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,62–6,76 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,32 (1H, s) 7,41 (1H, s).

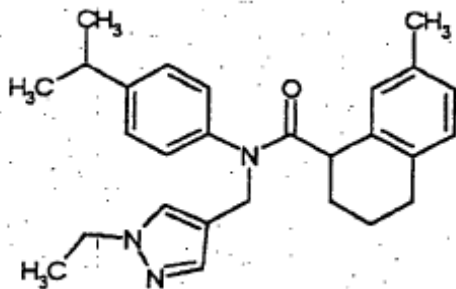
Ejemplo 73



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,33 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,46 g).

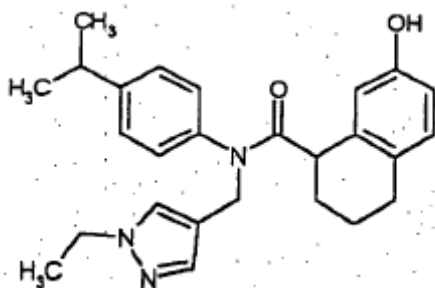
- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,17 (6H, dd, $J = 2,6, 6,9\text{Hz}$), 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,41–1,57 (1H, m), 1,46 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,82–2,07 (3H, m), 2,68–2,80 (2H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,71 (1H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 4,12 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,43 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 5,01 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,74 (1H, s), 6,95 (1H, d, $J = 0,8\text{Hz}$), 7,07 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,22 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,36 (1H, s), 7,46 (1H, s).

Ejemplo 74



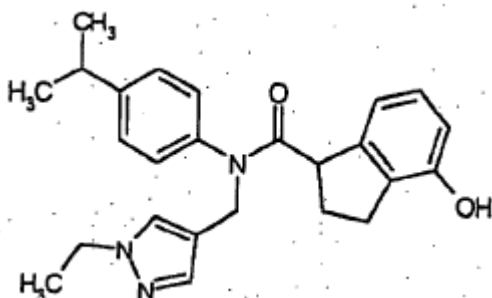
- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4 usando ácido 7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,29 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,41 g). Punto de fusión: 110–112 °C.

15 Ejemplo 75



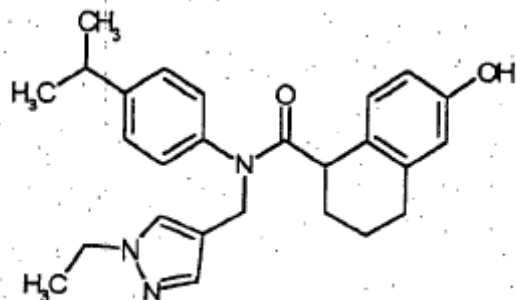
- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 37 usando 7-benciloxi-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,48 g), se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-7-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboximida (0,34 g). Punto de fusión: 169–170 °C.

Ejemplo 76



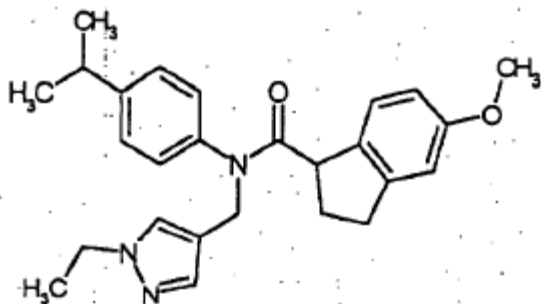
- 25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 37 usando 4-benciloxi-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida (0,70 g), se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-4-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida (0,51 g). Punto de fusión: 205–206 °C.

Ejemplo 77



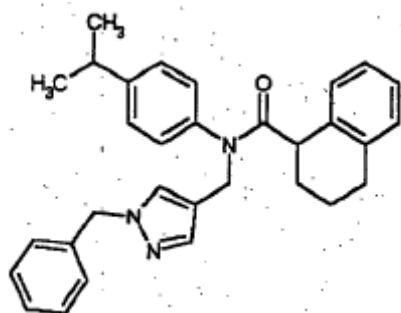
- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 37 usando 6-benciloxi-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,56 g), se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-6-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,42 g). Punto de fusión: 146–147 °C.

Ejemplo 78



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 4 usando ácido 5-metoxiindan-1-carboxílico (0,29 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-5-metoxiindan-1-carboxamida (0,47 g) Punto de fusión: 115–116 °C.

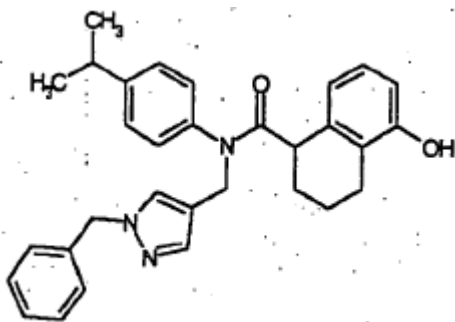
Ejemplo 79



- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,26 g) y [(1-bencilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,46 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,55 g).

- 20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,39–1,55 (1H, m), 1,82–2,0,2 (3H, m), 2,58–2,70 (1H, m), 2,78–2,98 (2H, m), 3,71 (1H, t, J = 6,2Hz), 4,61 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,26 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,4Hz), 6,98–7,13 (5H, m), 7,16–7,24 (4H, m), 7,28–7,43 (2H, m).

Ejemplo 80

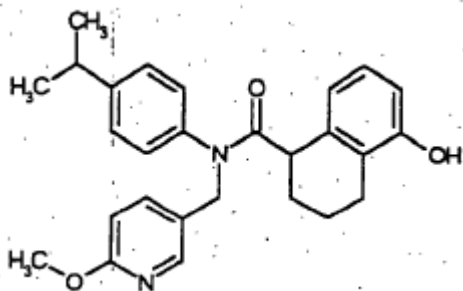


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,56 g) y [(1-bencilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,61 g) como materiales de partida, se obtuvo benciloxi-N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,67 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,53 (1H, m), 1,77–2,07 (3H, m), 2,67–2,77 (2H, m), 2,91 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,70 (1H, t, J = 6,2Hz), 4,58 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,84 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,02 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,93–7,07 (3H, m) 7,13–7,4,7 (14H, m).

10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 37 usando 5-benciloxi-N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g), se obtuvo N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,47 g). Punto de fusión: 130,1 °C.

Ejemplo 81

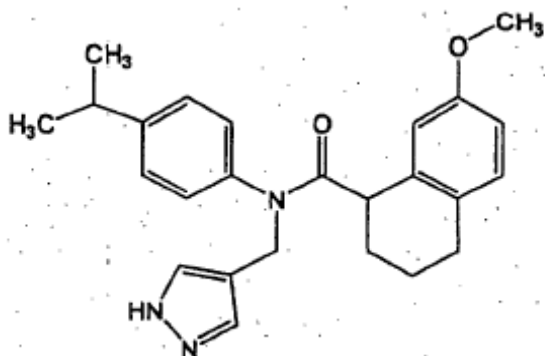


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,39 g) y (4-isopropilfenil)[(6-metoxipiridin-3-il)metil]amina (0,35 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,36 g).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,57 (1H, m), 1,78–2,10 (3H, m), 2,70–2,80 (1H, m), 2,90 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,74 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,93 (3H, s), 4,79 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,03 (2H, s), 6,62 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,67 (2H, m), 6,97–7,12 (3H, m), 7,17–7,47 (7H, m), 7,63 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,4Hz).

25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 37 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,36 g), se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,25 g): Punto de fusión: 157,9 °C.

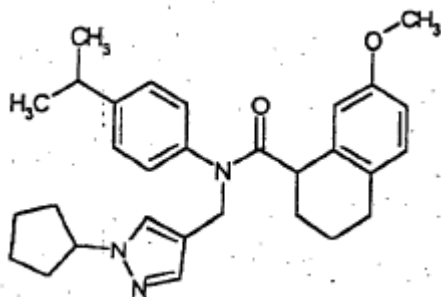
Ejemplo 82



5 1-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (3,98 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 mL) y cloruro de metansulfonilo (1,63 mL) se añadió bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se concentró y se dividió en agua y cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó para dar un residuo (4,20 g).
 10 Un sólido amorfo blanco (5,20 g) obtenido por reacción y tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 6 usando el residuo y N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (5,96 g) se disolvió en 4 moles/L-HCl/dioxano (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Acetato de etilo y hexano se añadieron al residuo. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar hidrocloreto de N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(pirazol-4-il)metil]-N-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (4,17 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,19 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,25-1,42 (1H, m), 1,78-1,98 (3H, m), 2,46-2,71 (2H, m), 2,91 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,60 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,66 (3H, s), 4,70 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,81 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,24 (2H, s), 6,42 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,83 (2H, s).

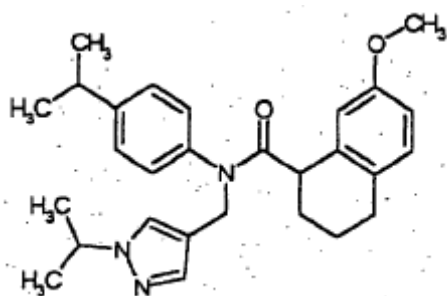
Ejemplo 83



20 Se disolvieron N-(4-Isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(pirazol-4-il)metil]1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,44 g) y bromuro de ciclopentilo (0,12 mL) en DMF (5 mL) e hidruro de sodio (0,09 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[(1-ciclopentilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,38 g).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38-1,57 (1H, m), 1,62-2,20 (11H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 2,70-2,84 (1H, m), 2,89 (1H, sept J = 6,9Hz), 3,66 (3H, s), 3,70 (1H, t, J = 6,2Hz), 4,50 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,60 (1H, quint, J = 6,9Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz) 6,94 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,34 (2H, s), 7,44 (2H, s).

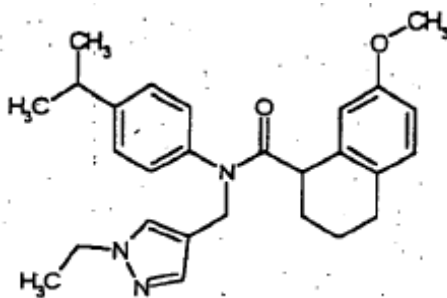
Ejemplo 84



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,44 g) y yoduro de isopropilo (0,11 mL) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-isopropilpirazol-4-il)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,26 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,36–1,53 (1H, m), 1,47 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,79–2,06 (3H, m), 2,52–2,65 (1H, m), 2,70–2,84 (1H, m), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,68 (3H, s), 3,70 (1H, t, J = 6,2Hz), 4,44 (1H, quint, J = 6,9Hz), 4,50 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,94 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,35 (2H, s), 7,44 (2H, s).

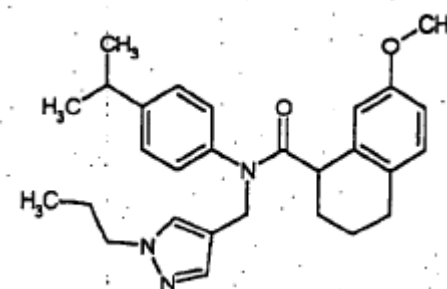
10 Ejemplo 85



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,44 g) y yoduro de etilo (0,09 mL) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,31 g). Esto se disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido oxálico (0,07 g). El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-oxalato (0,06 g).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,36–1,53 (1H, m), 1,32 (3H, t, J = 6,9Hz), 1,77–1,98 (3H, m), 2,47–2,70 (2H, m), 2,90 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,59 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,64 (3H, s), 4,07 (2H, q, J = 6,9Hz), 4,56 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,80 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,41 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,27 (1H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,53 (1H, s).

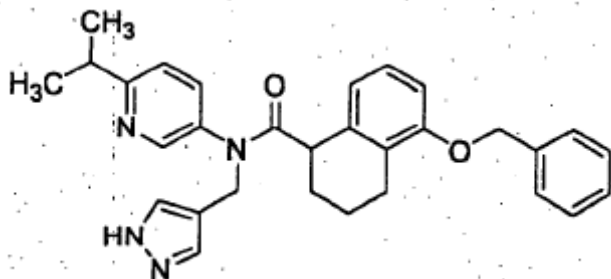
Ejemplo 86



25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,44 g) y yoduro de propilo (0,01 mL) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-propilpirazol-4-il)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,31 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,38–1,54 (1H, m), 1,77–2,04 (5H, m), 2,52–2,64 (1H, m), 2,70–2,84 (1H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,65–3,75 (1H, m), 3,68 (3H, s), 4,02 (2H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 4,07 (2H, q, $J = 6,9\text{Hz}$), 4,55 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,88 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,44 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,66 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4\text{Hz}$), 6,95 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,98 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,22 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,35 (1H, s), 1,40 (1H, s).

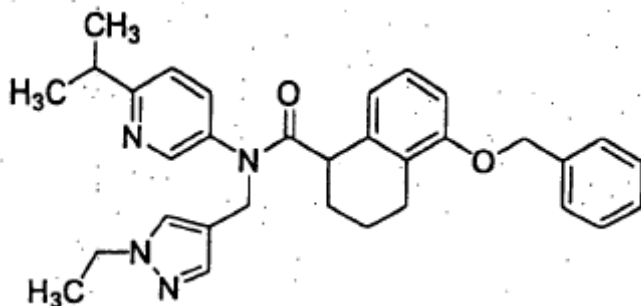
5 Ejemplo 87



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 82 usando 1-(terc-butiloxicarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (578 mg) y 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,17 g) como materiales de partida, se obtuvo hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (790 mg). Punto de fusión: 184,7 °C.

10

Ejemplo 88



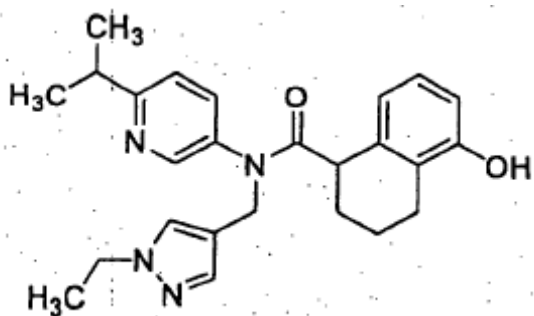
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,79 g) y yoduro de etilo (0,12 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-((1-etilpirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,43 g).

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,45 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,40–1,57 (1H, m), 1,75–2,07 (3H, m), 2,65–2,77 (2H, m), 2,72 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,64 (1H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 4,14 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,61 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,85 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 6,53 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,72 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,03 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,24–7,43 (8H, m), 8,39 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$).

20

Ejemplo 89

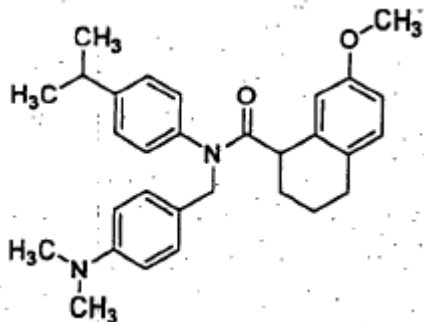


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 37 usando 5-benciloxi-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,43 g), se obtuvo N-

25

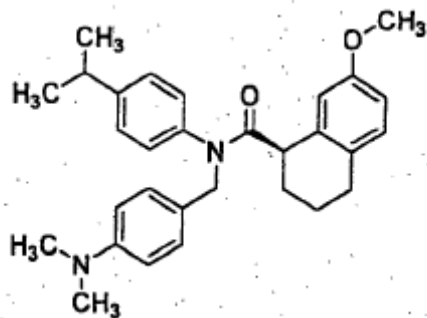
[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g).
Punto de fusión: 172,8 °C.

Ejemplo 90



- 5 A una solución de N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (29,9 g) en etanol (300 mL) se añadió 4 moles/L-HCl/dioxano (17,5 mL) a 0 °C. El sólido blanco precipitado se recolectó por filtración y se recristalizó en etanol:agua (2:3) para dar hidrocloreto de N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 1/2 hidrato (24,1 g). Punto de fusión: 146,9 °C.

10 Ejemplo 91



- 15 Ácido (R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,65 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (1,0 g) se hicieron reaccionar y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 12. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo. A ello se añadieron 4 moles/L-HCl/acetato de etilo (1 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido precipitado se recristalizó dos veces en etanol para dar hidrocloreto de (R)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 1/2 etanol (0,20 g).

Punto de fusión: 151-159 °C

Pureza óptica 99,8% e.e.

20 Condiciones de análisis

Columna: Chiralcel OD (DAICEL)

Disolvente de desarrollo: hexano/isopropanol = 85/15

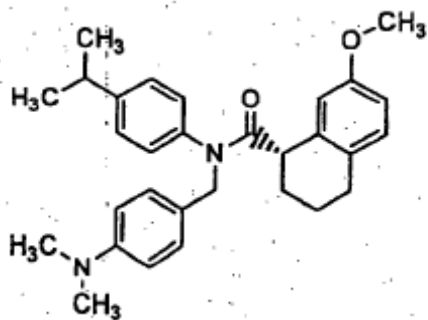
Velocidad de flujo: 0,5 mL/min

Detección UV: 254 nm

25 Tiempo de retención: 26 min

$[\alpha]_D = +113,5^\circ$ (24 °C, metanol, c = 1,0)

Ejemplo 92



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 91 usando ácido (S)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,95 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (1,48 g) como materiales de partida, se obtuvo hidrocloreuro de (S)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 1/2 etanol (1,09 g). Punto de fusión: 154–159 °C

Pureza óptica 99,5% e.e,

Condiciones de análisis

Columna: CHIRALCEL OD (DAICEL)

Disolvente de desarrollo: hexano/isopropanol = 85/15

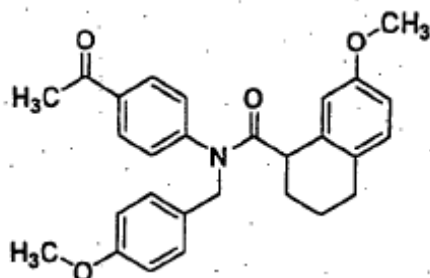
10 Velocidad de flujo: 0,5 mL/min

Detección UV: 254 nm

Tiempo de retención: 21,5 min

$[\alpha]_D = 113,1^\circ$ (20 °C, -metanol, c = 1,0)

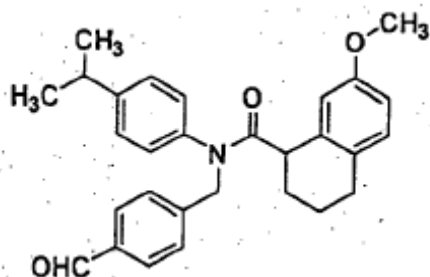
Ejemplo 93



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,63 g) y (4-acetilfenil)[(4-metoxifenil)metil]amina (0,78 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-acetilfenil)-7-metoxi-N-[(4-metoxifenil)metil]-1,2,3,4 (0,33 g).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,39–1,57 (1H, m) 1,81–2,08 (3H, m), 2,59 (3H, s), 2,70–2,85 (1H, m), 3,60–3,70 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,75 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,76–6,86 (2H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,10–7,22 (4H, m), 7,90–7,98 (2H, m).

Ejemplo 94



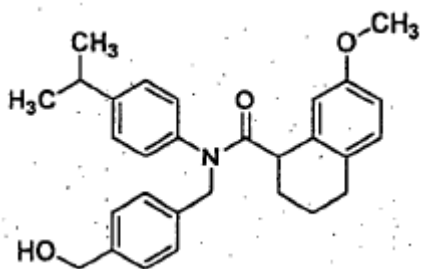
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,41 g), se obtuvo {[4-(dióximetil)fenil]metil}(4-isopropilfenil)amina (0,65 g) como materiales de partida. El residuo obtenido se disolvió en un disolvente mixto (15 mL) de metanol:1 mol/L de ácido clorhídrico (1:2) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[(4-formilfenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,42 g).

5

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,58 (1H, m), 1,85–2,10 (3H, m), 2,50–2,63 (1H, m), 2,70–2,85 (1H, m), 2,89 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,71 (3H, s), 3,75–3,84 (1H, m), 4,89 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,68 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,4Hz), 9,98 (1H, s).

Ejemplo 95



15

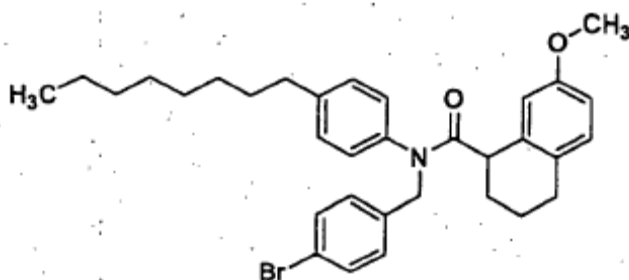
20

N-[(4-Formilfenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,42 g) se disolvió en un disolvente mixto (10 mL) de etanol: tetrahidrofurano (2: 1) y borhidruro de sodio (0,15 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[[4(hidroximetil)fenil]metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,25 g). Punto de fusión: 143,2 °C.

25

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,58 (1H, m), 1,82–2,10 (3H, m), 2,51–2,65 (1H, m), 2,72–2,87 (1H, m), 2,89 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,71 (3H, s), 3,68–3,79 (1H, m), 4,68 (2H, s), 4,75 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,08 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,68 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,92–7,06 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,26–7,37 (4H, m).

Ejemplo 96

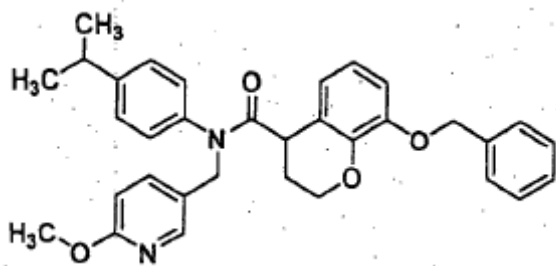


30

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,62 g) y [(4-bromofenil)metil](4-octilfenil)amina (1,12 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-bromofenil)metil]-7-metoxi-N-(4-octilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,15 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 4,5Hz), 1,20–1,38 (12H, m), 1,42–1,58 (1H, m), 1,82–2,08 (3H, m), 2,52–2,65 (3H, m), 2,71–2,85 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,67–3,81 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 14,1Hz), 5,00 (1H, d, J = 14,0Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,68 (1H, dd, J = 2,6, 8,4Hz), 6,91–7,01 (3H, m), 7,10–7,18 (4H, m), 7,37–7,45 (2H, m).

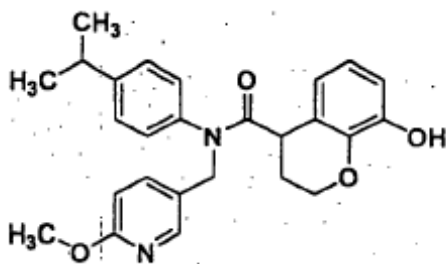
Ejemplo 97



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 8-(benciloxi)croman-4-carboxílico (0,47 g) y (4-isopropilfenil)[(6-metoxipiridin-3-il)metil]amina (0,43 g) como materiales de partida, se obtuvo 8-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]croman-4-carboxamida (0,61 g).

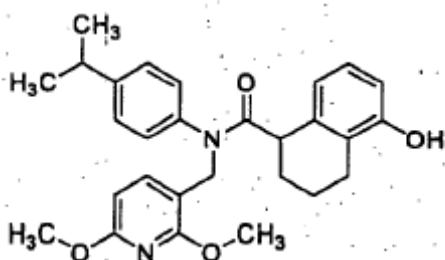
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,88–2,02 (1H, m), 2,1–2,24 (1H, m), 2,91 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,79 (1H, t, J = 6,3Hz), 3,92 (3H, s), 4,05–4,16 (1H, m), 4,51–4,61 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,12 (2H, s), 6,48–6,57 (1H, m) 6,65–6,75 (3H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,19–7,43 (7H, m), 7,60 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,4Hz).

10 Ejemplo 98



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando 8-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]croman-4-carboxamida (0,58 g) como material de partida, se obtuvo 8-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]croman-4-carboxamida (0,35 g). Punto de fusión: 141,2 °C.

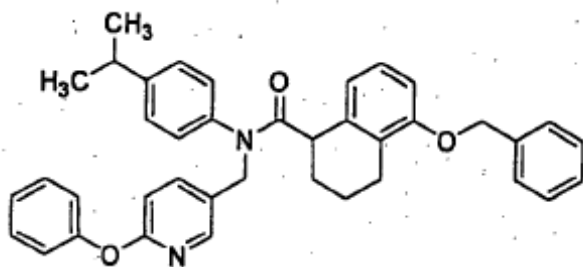
Ejemplo 99



20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,42 g) y [(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,43 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,71 g).

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando este compuesto (0,70 g), se obtuvo N-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,41 g). Punto de fusión: 190,5 °C.

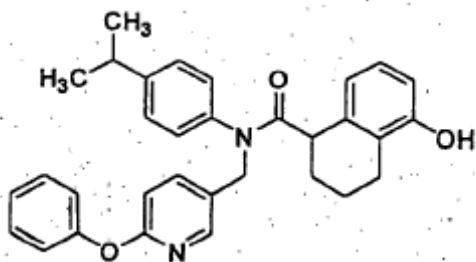
25 Ejemplo 100



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,42 g) y (4-isopropilfenil)[(6-fenoxipiridin-3-il)metil]amina (0,47 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-fenoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,42 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,38–1,55 (1H, m), 1,77–2,09 (3H, m), 2,67–2,87 (2H, m), 2,88 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,70–3,80 (1H, m), 4,82 (1H, d, $J = 14,2\text{Hz}$), 4,90 (1H, d, $J = 14,2\text{Hz}$), 5,01 (2H, s), 6,62 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,74 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,85 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,97–7,42 (15H, m), 7,71–7,79 (1H, m), 7,94 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$).

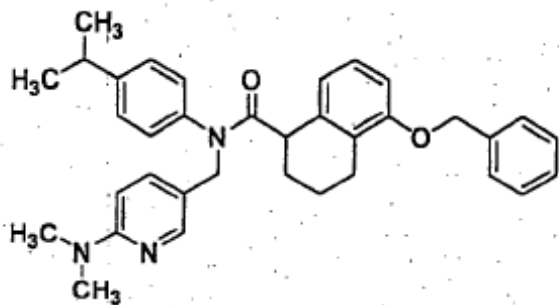
10 Ejemplo 101



15 A una solución de 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-fenoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,42 g) en metanol (3 mL) se añadieron paladio sobre carbón al 10% (0,05 g) y formiato de amonio (0,23 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-fenoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida. Este compuesto se disolvió en acetato de etilo y se añadieron 4 moles/ácido L-clorhídrico/dioxano (0,20 mL). El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar hidrocloreto de 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-fenoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,11 g).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,19 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,27–1,43 (1H, m), 1,73–2,00 (3H, m), 2,67–2,87 (2H, m), 2,89 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,51–3,71 (1H, m), 4,79 (1H, d, $J = 14,7\text{Hz}$), 4,92 (1H, d, $J = 14,7\text{Hz}$), 6,46 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,62 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,84–6,92 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,07–7,47 (9H, m), 7,70 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4\text{Hz}$), 7,91 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$).

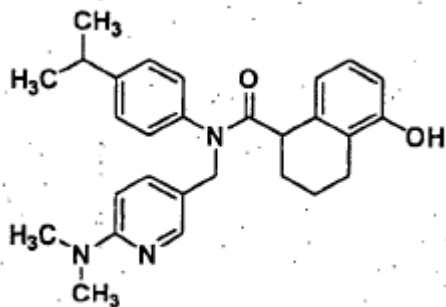
Ejemplo 102



25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,56 g) y [(6-dimetilaminopiridin-3-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,54 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(6-dimetilaminopiridin-3-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,38–1,53 (1H, m), 1,77–2,10 (3H, m), 2,61–2,78 (2H, m), 2,89 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,08 (6H, s), 3,67–3,77 (1H, m), 4,71 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 4,85 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 6,48 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,64 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,71 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,95–7,09 (3H, m), 7,19 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,23–7,44 (5H, m), 7,54 (1H, dd, $J = 2,4, 8,7\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$).

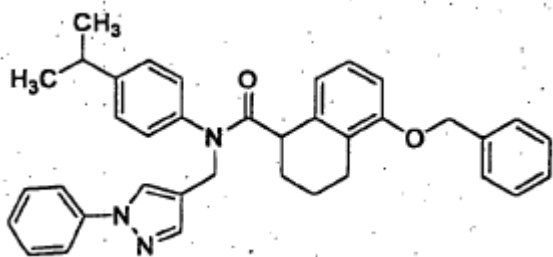
5 Ejemplo 103



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando 5-benciloxi-N-[(6-dimetilaminopiridin-3-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g) como material de partida, se obtuvo N-[(6-dimetilaminopiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g). Punto de fusión: 186,6 °C

10

Ejemplo 104



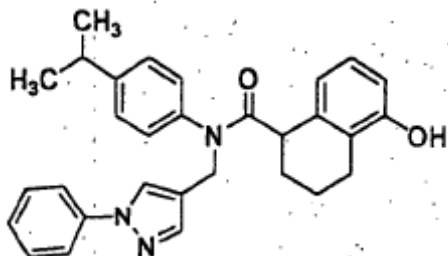
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,85 g) y (4-isopropilfenil)[(1-fenilpirazol-4-il)metil]amina (0,87 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-fenilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,21 g).

15

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,41–1,57 (1H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,65–2,84 (2H, m), 2,93 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,71–3,82 (1H, m), 4,70 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,92 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 6,60 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,71 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,00–7,16 (3H, m), 7,22–7,48 (10H, m), 7,58 (1H, s), 7,66 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,95 (1H, s).

20

Ejemplo 105

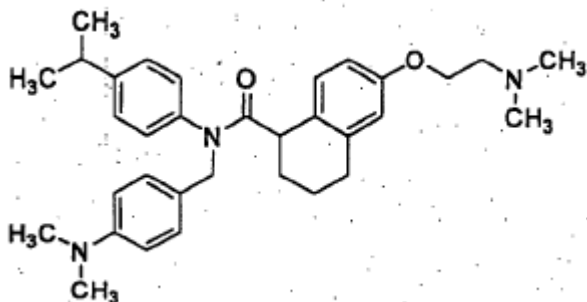


A una solución de 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-fenilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,04 g) en metanol (10 mL) se añadieron paladio sobre carbón al 10% (0,10 g) y formiato de amonio (0,59 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-fenilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g).

25

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,36–1,51 (1H, m), 1,78–2,08 (3H, m), 2,50–2,71 (2H, m), 2,93 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,70–3,81 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,94 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 6,36 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,42 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,75 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,21–7,33 (3H, m), 7,39–7,49 (2H, m), 7,53 (1H, brs), 7,59 (1H, s), 7,69 (2H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,01 (1H, s).

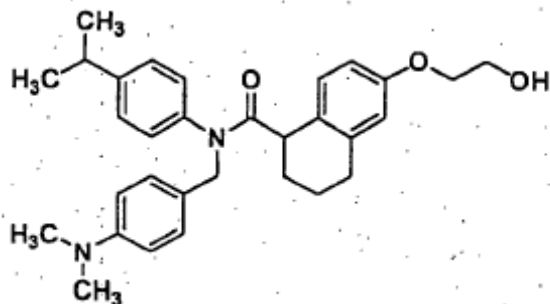
5 Ejemplo 106



A una solución de N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-6-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g) en dimetilformamida (10 mL) se añadieron hidrocloreuro de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (0,26 g) y carbonato de potasio (0,62 g) y la mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 6-[2-(dimetilamino)etoxi]N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 1/5 hidrato (0,1 g). Punto de fusión: 132,6 °C.

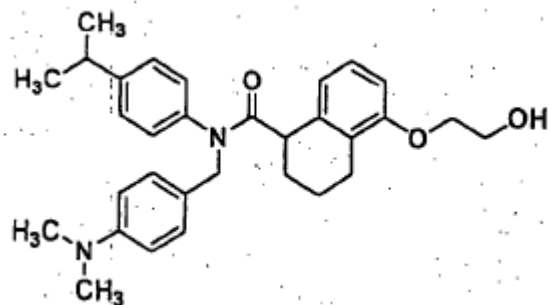
MS (ESI) m/z : 514 $[\text{MH}]^+$

15 Ejemplo 107



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-6-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g) y 2-bromoetanol (0,16 mL) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-6-(2-hidroxi)etoxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,28 g). Punto de fusión: 141,4 °C.

Ejemplo 108



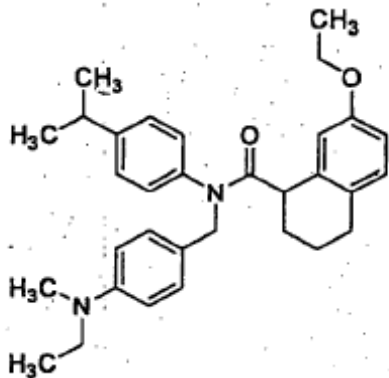
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g) y 2-

bromoetanol (0,32 mL) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,49 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,20–1,30 (6H, m), 1,35–1,50 (1H, m), 1,70–2,10 (3H, m), 2,60–2,70 (2H, m), 2,80–3,00 (1H, m), 2,94 (6H, s) 3,65–3,75 (1H, m), 3,85 4,00 (2H, m), 4,00–4,10 (2H, m), 4,72 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 4,91 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 6,60–6,70 (4H, m), 6,90–7,20 (7H, m).

5

Ejemplo 109



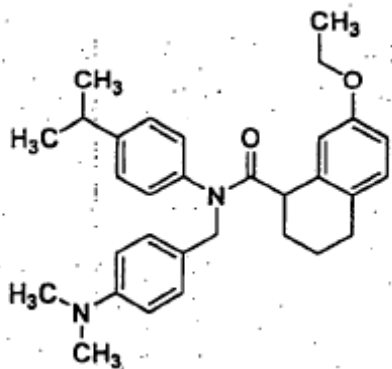
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g) y yoduro de etilo (0,14 mL) como materiales de partida, se obtuvo 7-etoxi-N-[(4-(etilmetilamino)fenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,1 g).

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,12 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,23 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,37 (3H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,30–1,55 (1H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,50–2,65 (1H, m), 2,70–3,00 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,39 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,60–3,70 (1H, m), 3,75–4,00 (2H, m), 4,53 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 5,08 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 6,45–6,70 (4H, m), 6,85–7,20 (7H, m)

15

Ejemplo 110



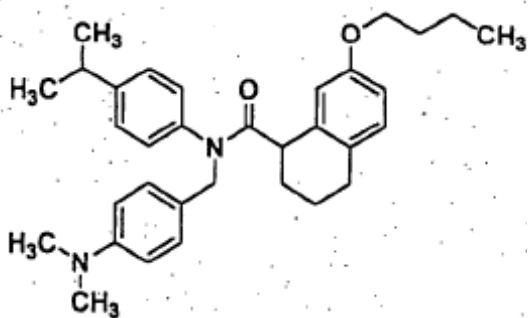
N-[(4-Dimetilaminofenil)metil]-7-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g) y yoduro de etilo (0,14 mL) se disolvieron en dimetilformamida (5 mL) e hidruro de sodio (0,07 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-etoxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,27 g).

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,37 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,30–1,60 (1H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,50–2,65 (1H, m), 2,70–3,00 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,60–3,75 (1H, m), 3,75–3,95 (2H, m), 4,54 (1H, d, $J = 3,9\text{Hz}$), 5,09 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,45–6,55 (1H, m), 6,60–6,70 (3H, m), 6,85–7,00 (3H, m), 7,05–7,20 (4H, m).

25

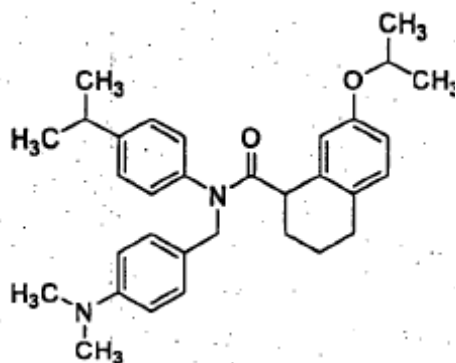
Ejemplo 111



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 110 usando N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g) y bromuro de butilo (0,18 mL) como materiales de partida, se obtuvo 7-butoxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,15 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,23 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40-1,60 (3H, m), 1,65-2,10 (5H, m), 2,50-2,65 (1H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,65-3,70 (1H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 4,54 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,45-6,55 (1H, m), 6,60-6,70 (3H, m), 6,85-7,00 (3H, m), 7,10-7,20 (4H, m).

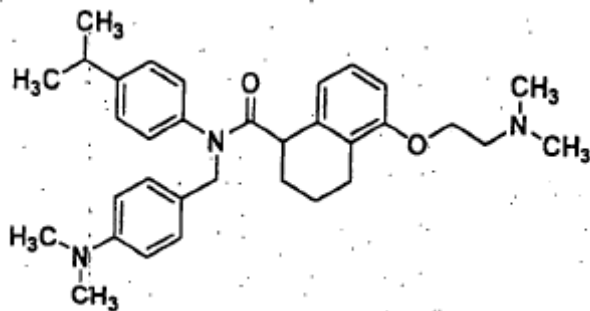
Ejemplo 112



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g) y 2-yodopropano (0,17 mL) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-isopropoxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (35 mg).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,10-1,35 (12H, m), 1,35-1,55 (1H, m), 1,80-2,10 (3H, m), 2,50-2,65 (1H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,60-3,80 (1H, m), 4,30-4,45 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 13,8Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,8Hz), 6,45-6,55 (1H, m), 6,60-6,75 (3H, m), 6,85-7,05 (3H, m), 7,10-7,25 (4H, m).

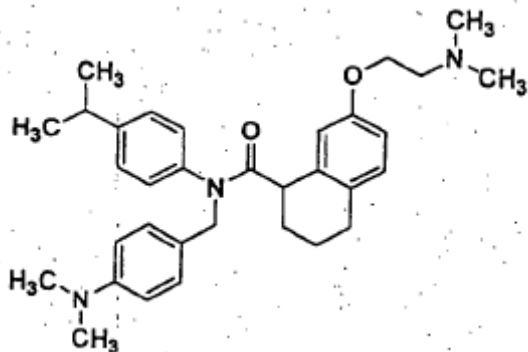
Ejemplo 113



20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g) e hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (0,32 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,54 g). Este compuesto se disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido oxálico. El sólido precipitado se sometió a

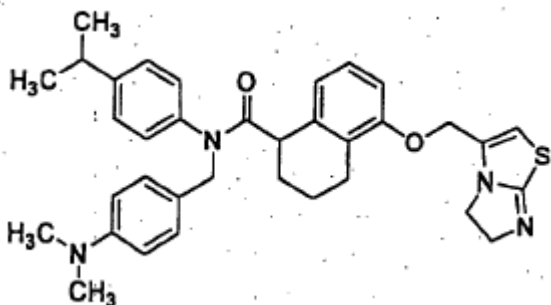
recristalización en acetato de etilo para dar 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida oxalato 1/4 hidrato (93:8 mg). Punto de fusión: 155,7 °C.

Ejemplo 114



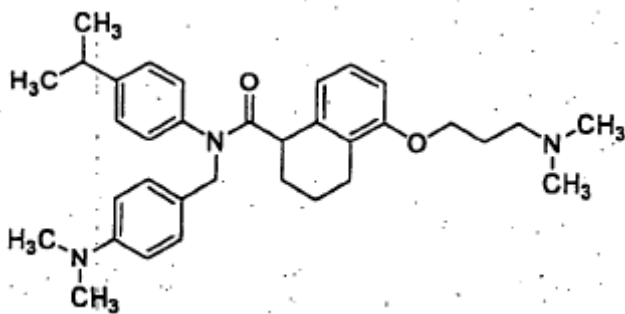
- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 110 usando N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g), hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (0,36 g) y yoduro de sodio (0,51 g) como materiales de partida, se obtuvo 7-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (36 mg).
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,55 (1H, m), 1,70–2,05 (5H, m), 2,33 (6H, s), 2,50–2,95 (3H, m), 2,94 (6H, s), 3,60–3,70 (1H, m), 3,85–4,05 (2H, m), 4,64 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,99 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,50–6,75 (4H, m), 6,90–7,20 (7H, m).

Ejemplo 115



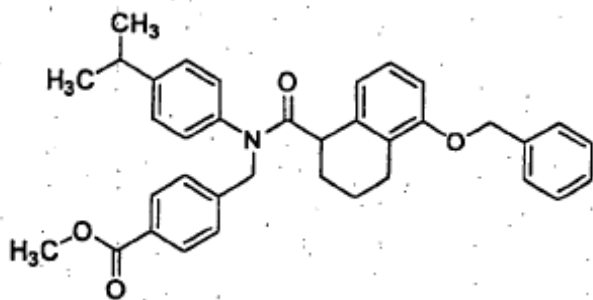
- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g) y cloruro de (5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)metilo (0,38 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-[(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)metoxil]-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,16 g).
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,50 (1H, m), 1,75–2,10 (3H, m), 2,64 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,85–2,95 (1H, m), 2,94 (6H, s), 2,65–2,75 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 9,3Hz), 4,23 (2H, t, J = 9,3Hz), 4,61 (2H, s), 4,72 (1H, d, J = 14,1Hz), 4,91 (1H, d, J = 14,1Hz), 5,67 (1H, s), 6,60–6,75 (4H, m), 6,90–7,20 (7H, m).

Ejemplo 116



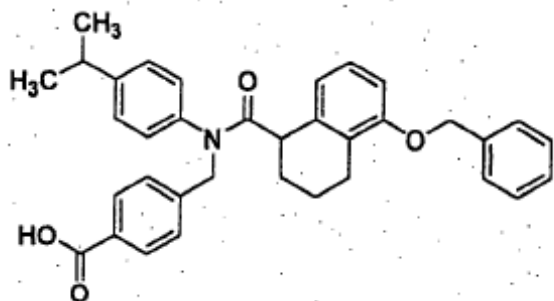
- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g) y hidrocloreto de 3-cloro-N,N-dimetilpropilamina (0,32 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g). Se añadió ácido oxálico a este compuesto. Por recristalización en alcohol isopropílico, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida oxalato 4/5 hidrato (0,18 g). Punto de fusión: 100,8 °C.

Ejemplo 117



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (2,3 g) y 4-[[N-(4-isopropilfenil)amino]metil]benzoato de metilo (2,3 g) como materiales de partida, se obtuvo 4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonyl)-N-(4-isopropilfenil)amino]metil]benzoato de metilo (2,56 g).
- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40-1,60 (1H, m), 1,80-2,10 (3H, m), 2,70-2,76 (2H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,90 (1H, d, J = 14,2Hz), 5,04 (1H, d, J = 14,2Hz), 5,03 (2H, s), 6,64 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,95-7,45 (12H, m), 7,97 (2H, d, J = 8,3Hz).

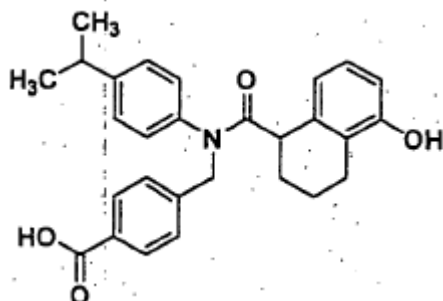
Ejemplo 118



- 20 Metanol (14 mL) y 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (7 mL) se añadieron a 4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonyl)-N-(4-isopropilfenil)amino]metil]benzoato de metilo (2,56 g) y la mezcla se agitó con calentamiento a 50-60 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar ácido 4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonyl)-N-(4-isopropilfenil)amino]metil]benzoico (2, g).
- 25

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,40–1,60 (1H, m), 1,80–2,15 (3H, m), 2,70–2,80 (2H, m), 2,82–2,95 (1H, m), 3,72–3,85 (1H, m), 4,94 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,06 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 6,66 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,73 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,90–7,50 (12H, m), 8,04 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$).

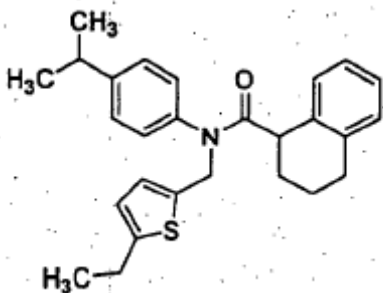
Ejemplo 119



5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando ácido 4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ilcarbonyl)-N-(4-isopropilfenil)amino]metil]benzoico (2 g) como material de partida, se obtuvo ácido 4-[[N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ilcarbonyl)-N-(4-isopropilfenil)amino]metil]benzoico dihidrato (0,13 g). Punto de fusión: 231,4 °C.

10 Ejemplo 120



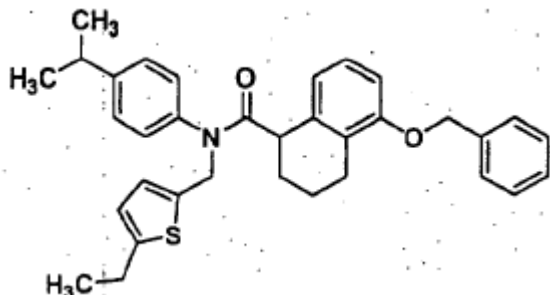
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-carboxílico (0,7 g) y [(5-etiltiofen-2-il)metil](4-isopropilfenil)amina (1,04 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-carboxamida (0,18 g).

15

MS (ESI) m/z : 418 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,30 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,40–1,60 (1H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,55–2,70 (1H, m), 2,82 (2H, q, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,72–3,00 (2H, m), 3,65–3,80 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J = 14,6\text{Hz}$), 5,03 (1H, d, $J = 14,6\text{Hz}$), 6,56 (1H, d, $J = 3,4\text{Hz}$), 6,62 (1H, d, $J = 3,4\text{Hz}$), 6,90–7,30 (8H, m).

20 Ejemplo 121

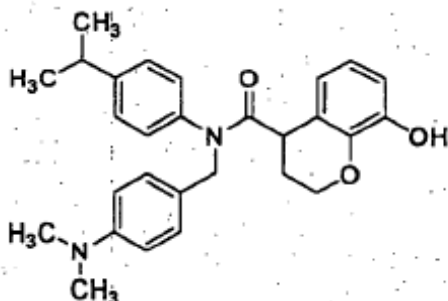


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-carboxílico (1,13 g) y [(5-etiltiofen-2-il)metil](4-isopropilfenil)amina (1,04 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-carboxamida (1,01 g).

25

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,29 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,35–1,55 (1H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,81 (2H, q, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,60–3,00 (3H, m), 3,70–3,80 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,03 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 6,50–6,75 (4H, m), 7,00–7,12 (3H, m), 7,15–7,50 (7H, m).

Ejemplo 122



5

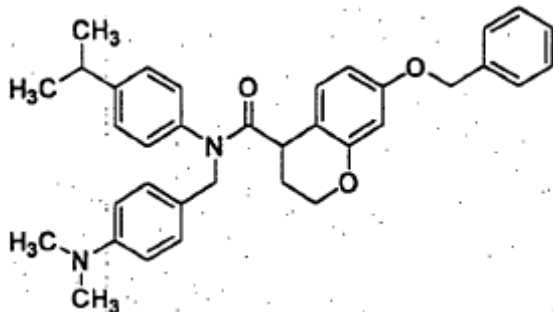
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 8-benciloxicroman-4-carboxílico (0,54 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,51 g) como materiales de partida, se obtuvo 8-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-carboamida (1 g).

MS (ESI) m/z : 535 $[\text{MH}]^+$

10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando este compuesto, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-8-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (0,7 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,90–2,30 (2H, m), 2,85–3,10 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,70–3,85 (1H, m), 4,00–4,20 (1H, m), 5,00–5,15 (1H, m), 4,70 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 4,90 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 5,47 (1H, s), 6,45–6,85 (5H, m), 6,90–7,30 (6H, m).

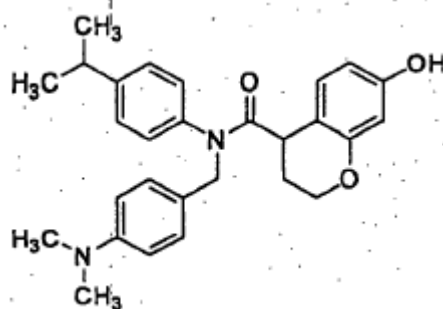
15 Ejemplo 123



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-benciloxicroman-4-carboxílico (0,6 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,57 g) como materiales de partida, se obtuvo 7-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (1,2 g).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,80–2,00 (1H, m), 2,05–2,25 (1H, m), 2,85–3,05 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,65–3,75 (1H, m), 3,90–4,05 (1H, m), 4,40 4,55 (1H, m), 4,69 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,91 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,99 (2H, s), 6,40–7,45 (16H, m).

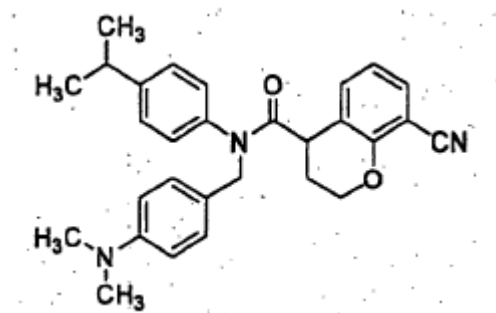
Ejemplo 124



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando 7-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (1,0 g) como material de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (0,54 g). Punto de fusión: 173,1 °C.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,80–2,00 (1H, m), 2,10–2,25 (1H, m), 2,94 (6H, s), 2,80–3,05 (1H, m), 3,65–3,75 (1H, m), 3,85–4,00 (1H, m), 4,35–4,50 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,86 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,87 (1H, s), 6,18 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,26 (1H, dd, J = 2,5Hz, 8,3Hz), 6,60–7,30 (9H, m).

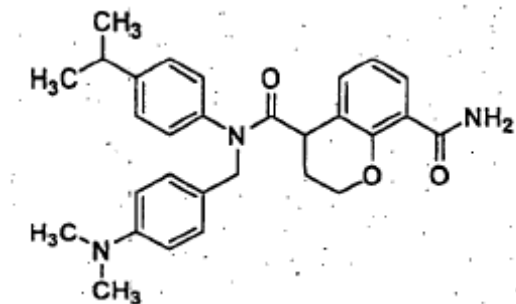
Ejemplo 125



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 8-cianocroman-4-carboxílico (0,7 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,92 g) como materiales de partida, se obtuvo 8-ciano-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (1,0 g). Punto de fusión: 178,8 °C.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,80–2,30 (2H, m), 2,80–3,10 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,65–3,80 (1H, m), 4,10–4,25 (1H, m), 4,55–4,70 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 13,8Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,8Hz), 6,60–7,50 (11H, m).

Ejemplo 126

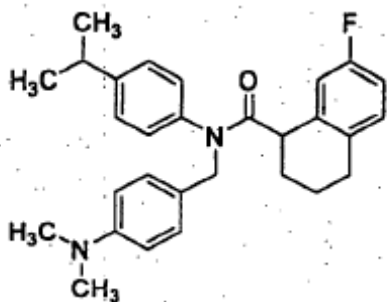


- 20 8-Ciano-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (0,9 g) se disolvió en acetona (12,8 mL) y se añadieron 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (6,4 mL) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (3,8 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 8-carbamoyl-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (21 mg).

MS (ESI) m/z: 472 [MH]⁺

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,90–2,25 (2H, m), 2,80–3,10 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,75–3,90 (1H, m), 4,10–4,30 (1H, m), 4,60–4,80 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,88 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,87 (1H, brs), 6,55–6,70 (2H, m), 6,85–7,30 (8H, m), 7,73 (1H, brs), 8,04 (1H, dd, J = 1,6, 7,7Hz).

Ejemplo 127

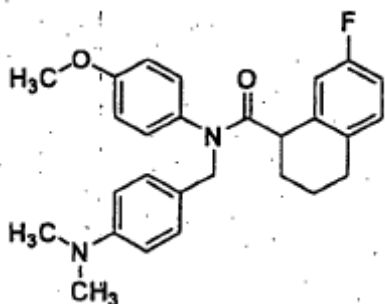


- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,41 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,57 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,85 g). Este compuesto se disolvió en acetato de etilo y se añadieron 4 moles/L de HCl/dioxano. Este sólido precipitado se recolectó por filtración para dar hidrocloreto de N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,85 g).

Punto de fusión: 165,6 °C

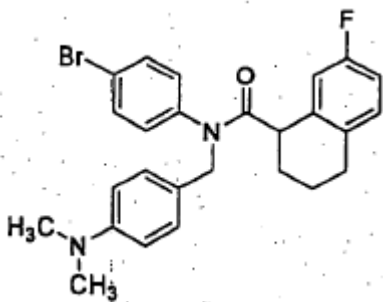
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,19 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,30-1,50 (1H, m), 1,70-2,00 (3H, m), 2,40-2,75 (2H, m), 2,75-3,05 (1H, m), 2,99 (6H, s), 3,40-3,90 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,92 (1H, d, J = 14,7Hz), 6,70-6,85 (1H, m), 6,90-7,35 (10H, m).

Ejemplo 128



- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,41 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-metoxifenil)amina (0,54 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida. Este compuesto se disolvió en acetato de etilo y se añadieron 4 moles/L de HCl/dioxano. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar hidrocloreto de N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 1/2 hidrato (0,52 g). Punto de fusión: 125,4 °C.

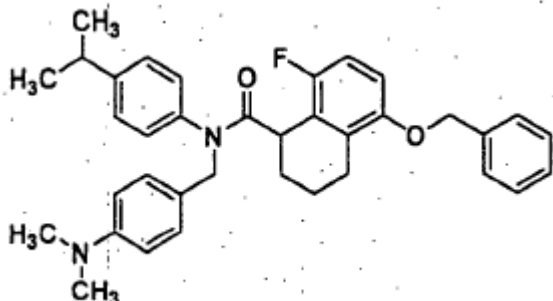
20 Ejemplo 129



- 25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,41 g) y (4-bromofenil)[(4-dimetilaminofenil)metil]amina (0,64 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,26 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,40–1,70 (1H, m), 1,75–2,10 (3H, m), 2,55–2,90 (2H, m), 2,95 (6H, s), 3,55–3,70 (1H, m), 4,71 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 4,92 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 6,60–7,20 (9H, m), 7,40–7,60 (2H, m).

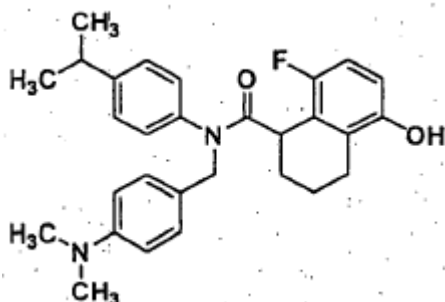
Ejemplo 130



- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,5 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,45 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-8-fluoro-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,73 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,40–2,10 (4H, m), 2,55–2,95 (3H, m), 2,94 (6H, s), 3,70–3,85 (1H, m), 4,71 (1H, d, $J = 14,6\text{Hz}$), 4,86 (1H, d, $J = 14,6\text{Hz}$), 5,01 (2H, s), 6,60–6,85 (4H, m), 7,00–7,45 (11H, m).

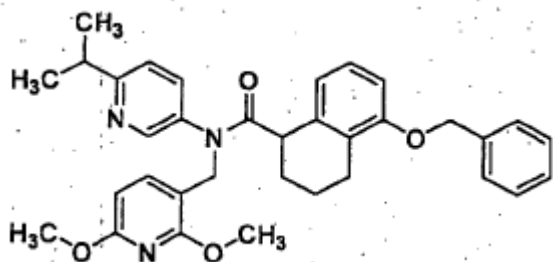
Ejemplo 131



- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando 5-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-8-fluoro-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,73 g) como material de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-8-fluoro-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,19 g). Punto de fusión: 209,0 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,40–1,60 (1H, m), 1,65–2,05 (3H, m), 2,40–2,55 (1H, m), 2,60–2,80 (1H, m), 2,85–3,00 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,70–3,80 (1H, m), 4,67 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 4,98 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 6,20–6,30 (1H, m), 6,40–6,55 (1H, m), 6,60–6,70 (2H, m), 6,90–7,20 (6H, m), 7,61 (1H, s).

20 Ejemplo 132

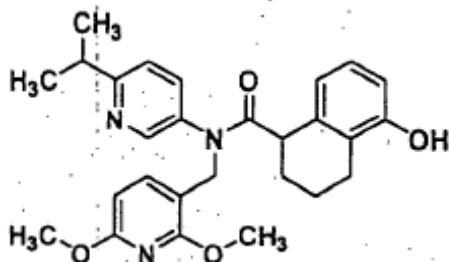


- 25 La 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (2,03 g) se disolvió en dimetilformamida (27 mL) y se añadió hidruro de sodio (0,20 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Una solución de 3-clorometil-2,6-dimetoxipiridina (0,95 g) en dimetilformamida (6 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La

mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-benciloxi-N-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,43 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,29 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,40–1,65 (1H, m), 1,75–2,15 (3H, m), 2,60–2,80 (2H, m), 2,95–3,15 (1H, m), 3,55–3,75 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,78 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 4,97 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 6,25 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,63 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,12 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,06 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,14 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,25–7,45 (6H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 8,30 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$).

Ejemplo 133

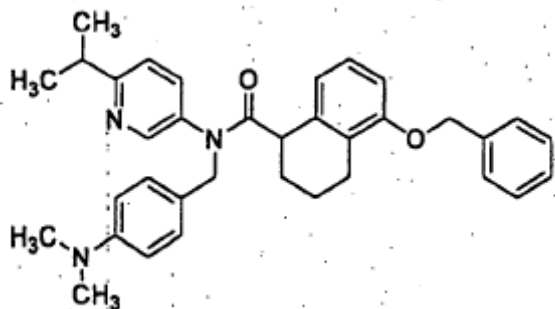


- 10 A una solución de 5-benciloxi-N-[(2,6-dimetoxipiridinil)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g) en ácido trifluoroacético (2,4 mL) se añadió tioanisol (0,49 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y se dividió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[(2, 6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,36 g).
- 15

Punto de fusión: 164,0 °C.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,29 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,35–1,60 (1H, m), 1,75–2,10 (3H, m), 2,45–2,70 (2H, m), 2,95–3,15 (1H, m), 3,60–3,75 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,82 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 4,95 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 6,08 (1H, s), 6,26 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,44 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,51 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,87 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,16 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,34 (1H, dd, $J = 2,4\text{Hz}$, 8,1Hz), 7,54 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,31 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

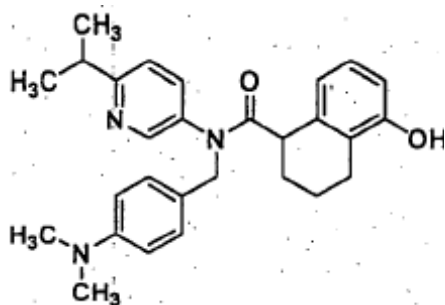
Ejemplo 134



- 25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,5 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil]-(6-isopropilpiridin-3-il)amina (0,48 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,39 g).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,29 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,40–2,10 (4H, m), 2,60–3,10 (3H, m), 2,94 (6H, s), 3,55–3,70 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 14,6\text{Hz}$), 4,96 (1H, d, $J = 14,6\text{Hz}$), 5,04 (2H, s), 6,50–7,50 (14H, m), 8,30 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

Ejemplo 135

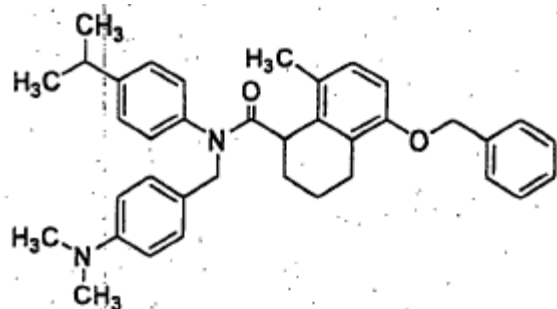


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando 5-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,39 g) como material de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (60 mg).

MS (ESI) m/z: 444 [MH]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40-1,70 (1H, m), 1,75-2,15 (3H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,95 (6H, s), 3,00-3,10 (1H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 14,1Hz), 4,89 (1H, d, J = 14,1Hz), 5,72 (1H, s), 6,40-8,30 (1H, d, J = 2,1Hz).

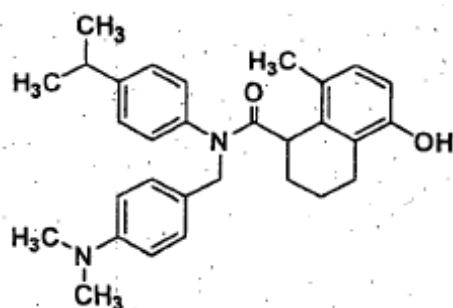
10 Ejemplo 136



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,5 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,45 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,6 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,50-1,75 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,45-2,60 (1H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,60-3,65 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,02 (2H, s), 6,55-6,70 (3H, m), 6,85-7,45 (12H, m).

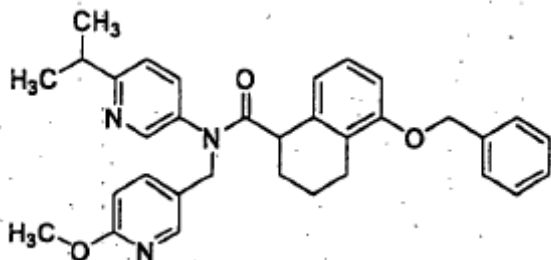
Ejemplo 137



20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 133 usando 5-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g) como material de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,34 g). Punto de fusión: 189,5 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$) 1,50–1,75 (2H, m), 1,90–2,10 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,30–2,50 (1H, m), 2,70–3,00 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,60–3,70 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 5,72 (1H, s), 6,35–6,75 (4H, m), 7,00–7,30 (6H, m).

Ejemplo 138

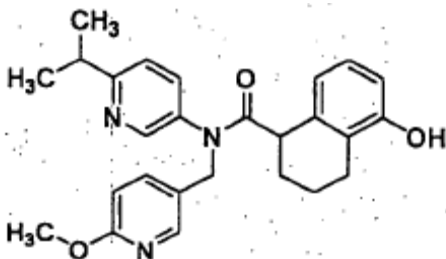


5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 132 usando 5-clorometil-2-metoxipiridina (0,63 g) y 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,87 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,23 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,29 (6H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,40–1,60 (1H, m), 1,80–2,15 (3H, m), 2,65–2,80 (2H, m), 3,00–3,20 (1H, m), 3,60–3,75 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,81 (1H, d, $J = 14,3\text{Hz}$), 4,90 (1H, d, $J = 14,3\text{Hz}$), 5,04 (2H, s), 6,50–6,80 (3H, m), 7,00–7,50 (7H, m), 7,60–7,70 (1H, m) 7,87 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 8,02 (1H, s), 8,32 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$).

Ejemplo 139

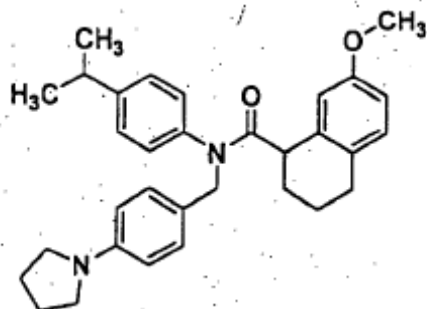


15 A una solución de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,23 g) en ácido trifluoroacético (7 mL) se añadió tianisol (1,40 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se dividió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. A ello se añadió 4 moles/L de HCl/dioxano (0,63 mL) y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,43 g).

MS (ESI) m/z : 432 $[\text{MH}]^+$

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,31 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,35–1,60 (1H, m), 1,70–2,00 (3H, m), 2,30–2,60 (2H, m), 3,20–3,45 (1H, m), 3,45–3,70 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,60–5,10 (2H, m), 6,45–6,70 (2H, m) 6,80–7,00 (2H, m), 7,30–8,25 (4H, m), 8,80 (1H, s).

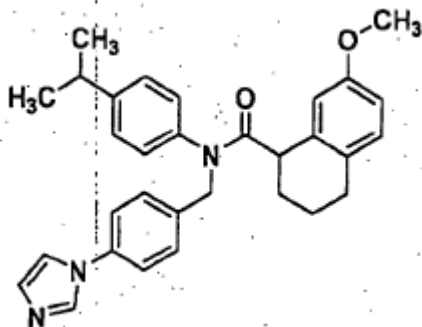
Ejemplo 140



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,39 g) y (4-isopropilfenil)[(4-pirrolidinofenil)metil]amina (0,56 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-pirrolidinofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,3 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,3Hz), 1,35–1,60 (1H, m), 1,80–2,10 (7H, m), 2,50–2,65 (1H, m), 2,70–2,95 (2H, m), 3,20–3,35 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,60–3,80 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 13,8Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,8Hz), 6,40–7,20 (11H, m).

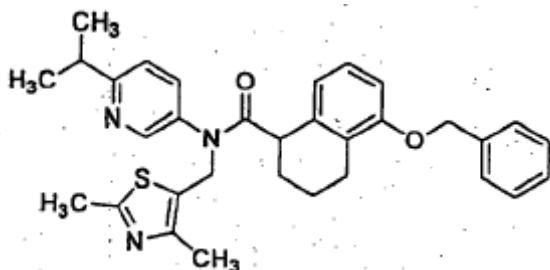
Ejemplo 141



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,39 g) y {[4-(imidazol-1-il)fenil]metil}(4-isopropilfenil)amina (0,55 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[[4-(imidazol-1-il)fenil]metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 1/2 hidrato (0,28 g). Punto de fusión: 110,7 °C.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,60 (1H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,50–2,68 (1H, m), 2,70–3,00 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,65–3,80 (1H, m), 4,84 (1H, d, J = 14,2Hz), 5,06 (1H, d, J = 14,2Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,60–6,70 (1H, m), 6,90–7,10 (3H, m), 7,15–7,50 (8H, m), 7,86 (1H, s).

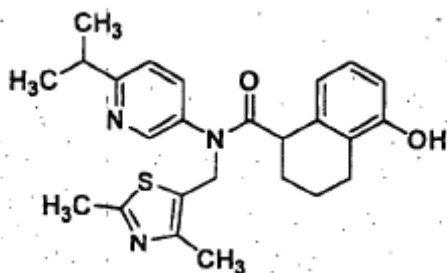
Ejemplo 142



- 20 El 2,4-dimetil-5-(hidroximetil)tiazol (0,65 g) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y se añadió cloruro de metansulfonilo (0,37 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió en agua y cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó. Por medio de la reacción y el tratamiento del residuo obtenido y 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,8 g) de la misma manera que en el Ejemplo 132, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(2,4-dimetiltiazol-5-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,64 g).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,70 (1H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,00 (3H, s), 2,60–2,80 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,00–3,20 (1H, m), 3,60–4,93 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,01 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,04 (2H, s), 6,61 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,00–7,50 (8H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 143

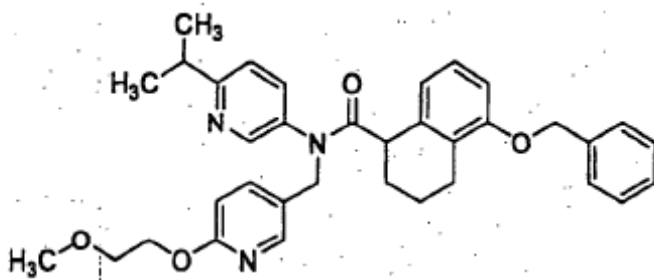


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-[(2,4-dimetiltiazol-5-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,64 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de N-[(2,4-dimetiltiazol-5-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 5/2 hidrato (0,72 g).

MS (ESI) m/z: 436 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,10-1,50 (1H, m), 1,65-2,05 (3H, m), 1,94 (3H, s), 2,35-2,55 (2H, m), 2,65 (3H, s), 3,10-3,30 (1H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 4,92 (1H, d, J = 15,4Hz), 5,02 (1H, d, J = 15,4Hz), 6,46 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,56 (1H, s).

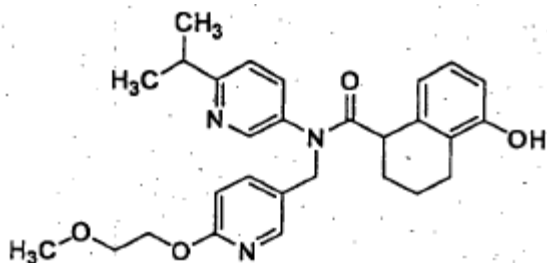
Ejemplo 144



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 142 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,2 g) y 3-hidroximetil-6-(2-metoxietoxi)piridina (0,55 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,0,7 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40-1,60 (1H, m), 1,80-2,10 (3H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 2,95-3,15 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,60-3,70 (1H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 4,80 (1H, d, J = 15Hz), 4,90 (1H, d, J = 15Hz), 5,03 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,06 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,20-7,45 (6H, m), 7,60 (1H, dd, J = 2,4Hz, 8,7Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,1Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 145

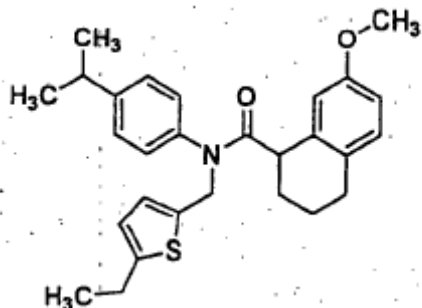


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 133 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,07 g) como material de partida, se obtuvo 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40-1,55 (1H, m), 1,75-2,10 (4H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,60-3,70 (1H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 4,83 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,90 (1H, d, J =

14,4Hz), 6,30–6,45 (2H, m), 6,70–6,90 (2H, m), 7,10–7,35 (2H, m), 7,61 (1H, dd, $J = 2,4\text{Hz}, 8,5\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 8,34 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$).

Ejemplo 146

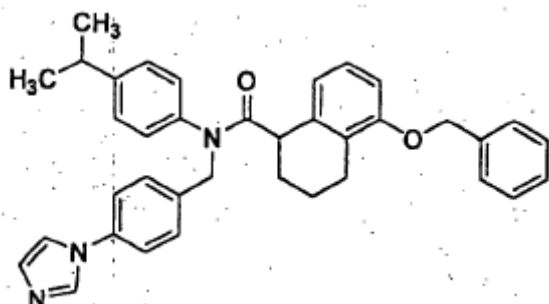


- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,82 g) y [(5-etiltiofen-2-il)metil](4-isopropilfenil)amina (1,04 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,26 g).

MS (ESI) m/z: 448 [MH]⁺

- 10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,24 (6H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,29 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 1,35–1,55 (1H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,50–2,65 (1H, m), 2,70–3,00 (2H, m), 2,80 (2H, q, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,70 (3H, s), 3,60–3,80 (1H, m), 4,73 (1H, d, $J = 14,6\text{Hz}$), 5,19 (1H, d, $J = 14,6\text{Hz}$), 6,50–6,70 (4H, m), 6,90–7,30 (5H, m).

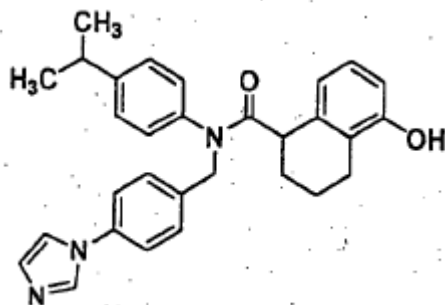
Ejemplo 147



- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,54 g) y {[4-(imidazol-1-il)fenil]metil}(4-isopropilfenil)amina (0,55 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(4-(imidazol-1-il)fenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,62 g).

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,24 (6H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,40–1,60 (1H, m), 1,80–2,15 (3H, m), 2,70–2,80 (2H, m), 2,80–3,00 (1H, m), 3,70–3,85 (1H, m), 4,93 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,01 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,04 (2H, s), 6,65 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,73 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,95–7,50 (16H, m), 7,87 (1H, s).

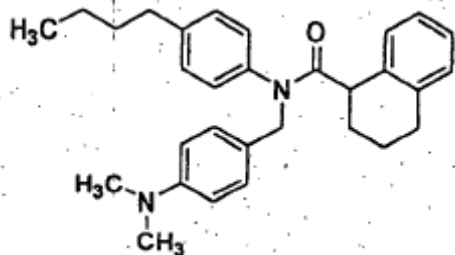
Ejemplo 148



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 133 usando 5-benciloxi-N-[[4-(imidazol-1-il)fenil]metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,62 g) como material de partida, se obtuvo 5-hidroxi-N-[[4-(imidazol-1-il)fenil]metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,36 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,60 (1H, m), 1,80–2,15 (3H, m), 2,50–2,75 (2H, m), 2,85–3,00 (1H, m), 3,70–3,85 (1H, m), 4,97 (2H, s), 6,45 6,60 (2H, m), 6,80–7,10 (4H, m), 7,15–7,45 (7H, m) 7,89 (1H, s).

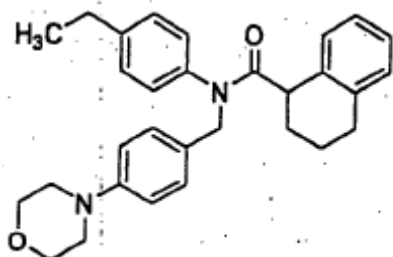
Ejemplo 149



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,70 g) y (4-butilfenil)[(4-dimetilaminofenil)metil]amina (0,54 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-butilfenil)-N-[[4-dimetilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,81 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,26–1,37 (2H, m), 1,50–1,52 (1H, m), 1,55–1,64 (2H, m), 1,89–1,91 (1H, m), 1,95–2,04 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,65–2,67 (1H, m), 2,82–2,85 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,10–3,75 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,63 (2H, m), 6,94–7,13 (10H, m).

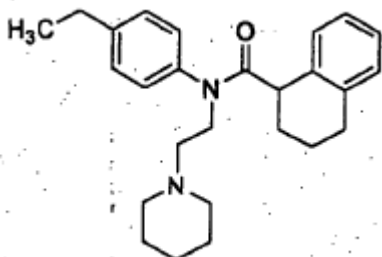
- 15 Ejemplo 150



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,34 g) y (4-etilfenil)[(4-morfolinofenil)metil]amina (0,59 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-etilfenil)-N-[[4-morfolinofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalencarboxamida (0,60 g).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, t, J = 7,8Hz), 1,47–1,51 (1H, m), 1,87–1,91 (1H, m), 1,94–2,05 (2H, m), 2,63 (2H, q, J = 7,8Hz), 2,59–2,67 (1H, m), 2,80–2,85 (1H, m), 3,16 (4H, t, J = 4,8Hz), 3,71–3,76 (1H, m), 3,87 (4H, t, J = 4,8Hz), 4,75 (1H, d, J = 13,8Hz), 4,94 (1H, d, J = 13,8Hz), 6,81–6,84 (2H, m), 6,95–7,17 (10H, m).

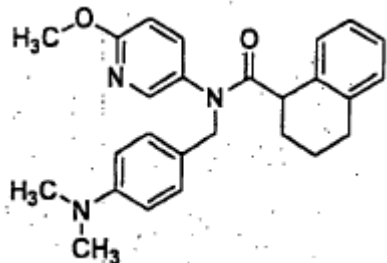
Ejemplo 151



- 25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,34 g) y (4-etilfenil)(2-piperidinoetil)amina (0,47 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-etilfenil)-N-(2-piperidinoetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,65 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22–1,28 (4H, m), 1,43–1,60 (7H, m), 1,94–2,01 (2H, m), 2,39–2,56 (6H, m), 2,63–2,70 (3H, m), 2,78–2,90 (1H, m), 3,61–3,75 (2H, m), 4,10–4,17 (1H, m), 7,00–7,13 (3H, m), 7,18–7,28 (5H, m).

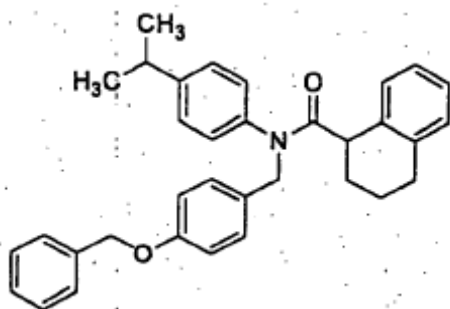
Ejemplo 152



- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,70 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil]-(6-metoxipiridin-3-il)amina (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,54 g).

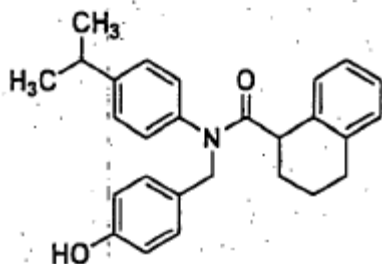
10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,45–1,54 (1H, m), 1,86–2,02 (3H, m), 2,63–2,71 (1H, m), 2,80–2,91 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,66–3,71 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,71 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,92 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,62–6,66 (3H, m), 6,95–6,98 (1H, m), 7,03–7,12 (5H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 2,7, 8,7\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$).

Ejemplo 153



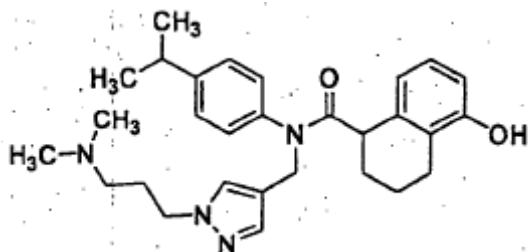
- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,34 g) y [(4-benciloxifenil)metil]-(4-isopropilfenil)amina (0,66 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-benciloxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,52 g). Punto de fusión: 120–121 °C.

Ejemplo 154



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando N-[(4-benciloxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,39 g) como material de partida, se obtuvo N-[(4-hidroxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,23 g). Punto de fusión: 156 °C.

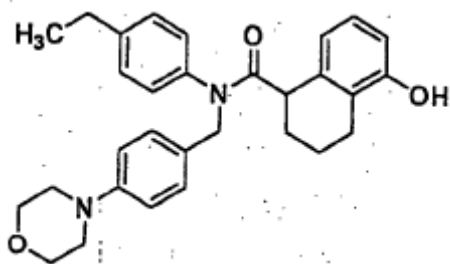
Ejemplo 155



5 Por medio de la reacción y el tratamiento y de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-([pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,52 g) e hidrocloreuro de 3-cloro-N,N-dimetilpropilamina (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-([3-(dimetilamino)propil]pirazol-4-il)metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,1 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 105 usando este compuesto, se obtuvo N-([3-(dimetilamino)propil]pirazol-4-il)metil-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,73 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,43–1,46 (1H, m), 1,81–2,05 (5H, m), 2,21–2,27 (8H, m), 2,57–2,62 (2H, m), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,68–3,73 (1H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,9Hz), 4,61 (1H, d, J = 14,3Hz), 4,83 (1H, d, J = 14,3Hz), 6,36 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,81 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,36 (1H, s), 7,42 (1H, s).

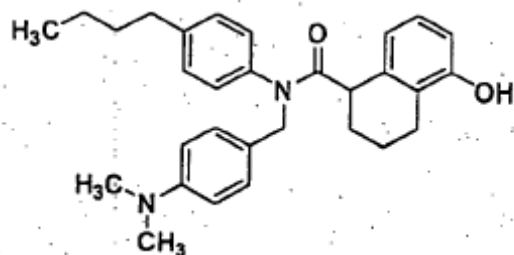
Ejemplo 156



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,63 g) y (4-etilfenil)(4-morfolinofenil)metil]amina (0,56 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-etilfenil)-N-([4-morfolinofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,75 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando este compuesto, se obtuvo N-(4-etilfenil)-5-hidroxi-N-([4-morfolinofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,51 g). Punto de fusión: 200 °C.

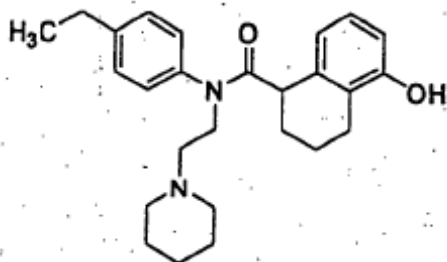
20

Ejemplo 157



25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,66 g) y (4-butilfenil)(4-dimetilaminofenil)metil]amina (0,55 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-butilfenil)-N-([4-dimetilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,98 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando este compuesto, se obtuvo N-(4-butilfenil)-N-([4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,44 g). Punto de fusión: 138 °C

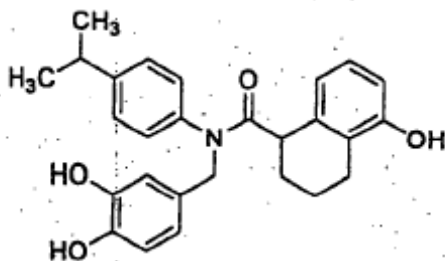
Ejemplo 158



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,72 g) y (4-etilfenil)(2-piperidinoetil)amina (0,50 g)) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-etilfenil)-N-(2-piperidinoetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,19 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 105 usando este compuesto, se obtuvo N-(4-etilfenil)-5-hidroxi-N-(2-piperidinoetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,77 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35–2,00 (9H, m), 2,42–2,57 (7H, m), 2,67 (2H, q, J = 7,6Hz), 3,48 (1H,s), 3,65–3,75 (3H, m), 4,06–4,13 (1H, m), 6,34 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,66 (1H,d, J = 78Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,21–7,26 (4H, m).

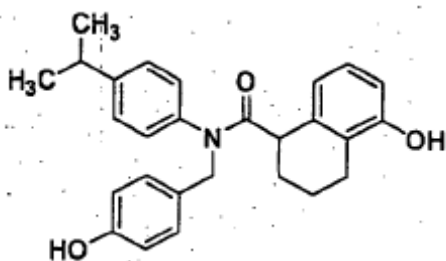
Ejemplo 159



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,94 g) y [(3,4-dibenciloxifenil)metil](4-isopropilfenil)amina (2,5 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(3,4-dibenciloxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (2,64 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el
15 Ejemplo 17 usando este compuesto, se obtuvo N-[(3,4-dihidroxifenil)metil]-5-hidroxi-N-[4-isopropilfenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,35 g).

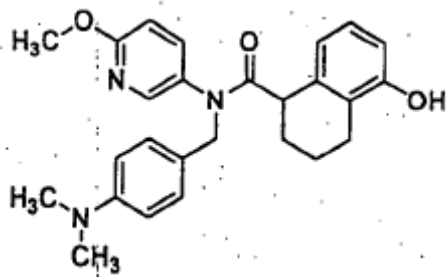
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, m), 1,37–1,42 (1H, m), 1,82–1,97 (6H, m), 2,35 2,43 (1H, m), 2,48–2,55 (1H, m), 2,89 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,71–3,76 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 13,8Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,8Hz), 6,30 (1H, dd, J = 2,0, 8,0Hz), 6,47 (1H, d, J = 8,0Hz), 6,61 (2H, t, J = 7,7Hz), 6,90–6,98 (4H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,4Hz).

20 Ejemplo 160



25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,59 g) y [(4-benciloxifenil)metil](4-isopropilfenil)amina (0,58 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(4-benciloxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,74 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando este compuesto, se obtuvo 5-hidroxi-N-[(4-hidroxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g). Punto de fusión: 241–243 °C.

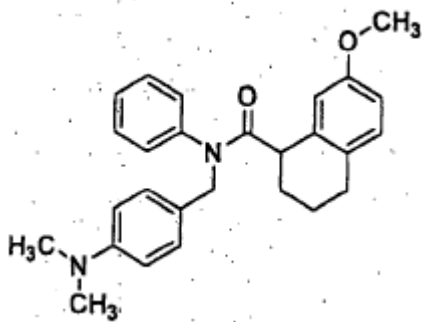
Ejemplo 161



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (1,0 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](6-metoxipiridin-3-il)amina (0,91 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,35 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 105 usando este compuesto, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,34 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,45–1,5 (1H, m), 1,81–2,05 (3H, m), 2,59–2,62 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,65–3,70 (1H, m), 3,92 (3H, m), 4,83 (2H, s), 6,38 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,46 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,64–6,71 (3H, m), 6,82 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,05–7,09 (2H, m), 7,19–7,22 (2H, m), 7,91 (1H, brs).

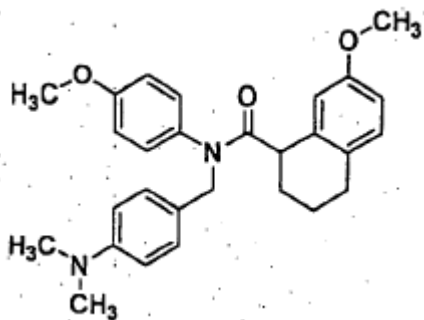
Ejemplo 162



15 La anilina (93,1 mg) se disolvió en dicloroetano (5 mL) y se añadieron 4-dimetilaminobenzaldehído (149 mg), ácido acético (0,06 mL) y triacetoxiborhidruro de sodio (0,42 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (2 mL) a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante un tiempo, tras lo cual la capa acuosa se absorbió usando una columna de tierra de diatomeas. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y se añadió diclorometano (5 mL) al residuo. A esta solución se añadió una solución de cloruro de ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,23 g) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (2 mL) a la solución de reacción. La mezcla se agitó durante un tiempo, tras lo cual la capa acuosa se absorbió usando una columna de tierra de diatomeas. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (260 mg).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,42–1,54 (1H, m), 1,83–2,04 (3H, m), 2,53–2,86 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,65–3,72 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,62 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,08 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,62–6,69 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,05–7,13 (3H, m), 7,30–7,34 (4H, m).

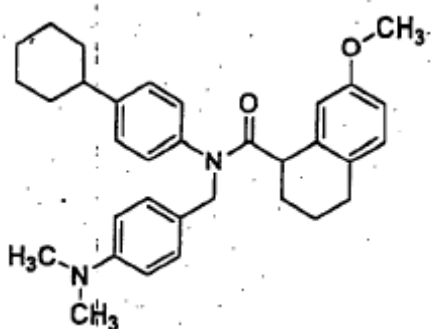
Ejemplo 163



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 4-metoxianilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalencarboxamida (0,12 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,43–1,55 (1H, m), 1,80–2,05 (3H, m), 2,56–2,62 (1H, m), 2,70–2,85 (1H, m), 2,93 (6H, s), 3,66–3,70 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,57 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 5,05 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 6,51 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,62–6,69 (3H, m), 6,81–6,85 (2H, m), 6,93–6,97 (3H, m), 7,09–7,13 (2H, m).

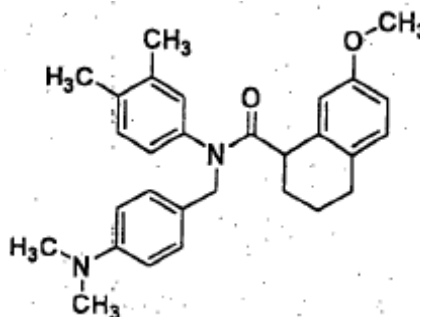
Ejemplo 164



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 4-ciclohexilanilina (0,18 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(4-ciclohexilfenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,088 g).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,34–2,03 (14H, m), 2,44–2,61 (2H, m), 2,71–2,85 (1H, m), 2,93 (6H, s), 3,68–3,72 (1H, m), 3,68 (3H, s), 4,58 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 5,06 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,51 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,63–6,68 (3H, m), 6,93–6,98 (3H, m), 7,12–7,16 (4H, m).

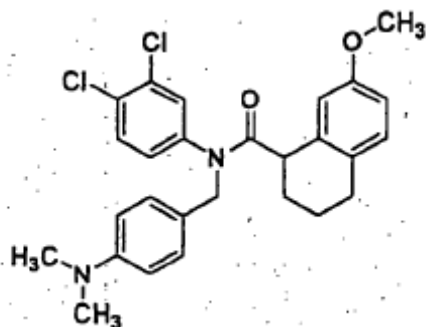
Ejemplo 165



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 3,4-dimetilanilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(3,4-dimetilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,29 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35–1,51 (1H, m), 1,86–2,02 (3H, m), 2,21 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,51–2,63 (1H, m), 2,69–2,83 (1H, m), 2,93 (6H, s), 3,69 (3H, s), 3,69–3,74 (1H, m), 4,50–4,65 (1H, m), 4,96–5,08 (1H, m), 6,52 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,62–6,68 (3H, m), 6,73–6,76 (1H, m), 6,86 (1H, d, $J = 1,7\text{Hz}$), 6,94 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,06–7,12 (2H, m).

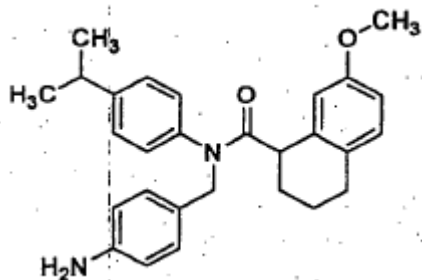
Ejemplo 166



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 3,4-dicloroanilina (0,16 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(3,4-diclorofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,14 g).

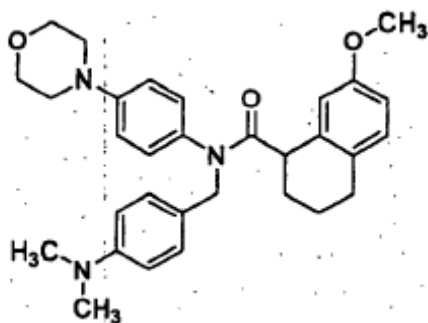
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,42–1,56 (1H, m), 1,80–2,03 (3H, m), 2,55–2,82 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,60–3,69 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,58–3,70 (1H, m), 4,97–5,05 (1H, m), 6,45–6,46 (1H, m), 6,62–6,71 (3H, m), 6,85–6,88 (1H, m), 6,96–6,98 (1H, m), 7,05–7,09 (2H, m), 7,20 (1H, brs), 7,39 (1H, d, J = 8,4Hz).

Ejemplo 167



N-(4-Isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-nitrofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,2 g) se disolvió en etanol (8,1 mL) y se añadieron cloruro de estaño (1,5 g) y ácido clorhídrico conc. (2,7 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se recristalizó en un disolvente mixto de cloroformo y éter diisopropílico para dar N-[(4-aminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,0 g). Punto de fusión: 115–117 °C.

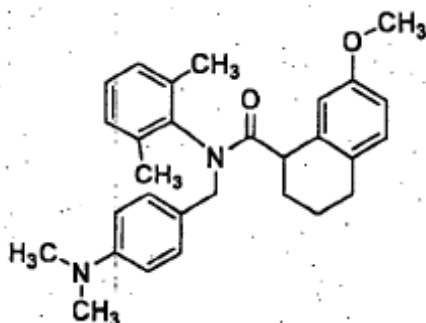
Ejemplo 168



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 4-morfolinoanilina (0,18 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-N-(4-morfolinofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,40–1,47 (1H, m), 1,82–2,05 (3H, m), 2,56–2,84 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,13–3,16 (4H, m), 3,66–3,73 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,83–3,86 (4H, m), 4,57 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 5,05 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 6,52 (1H, s), 6,62–6,68 (3H, m), 6,80–6,83 (2H, m), 6,93–7,02 (3H, m), 7,13 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$).

Ejemplo 169



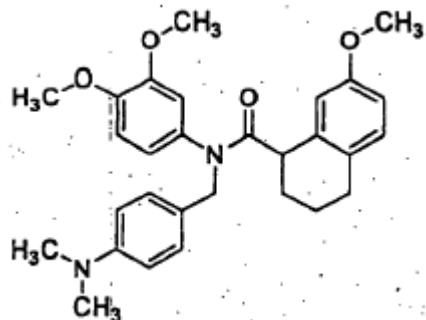
5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 2,6-dimetilanilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(2,6-dimetilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,16 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24–1,28 (1H, m), 1,89–2,10 (3H, m), 2,10 (6H, s), 2,40–2,45 (1H, m), 2,76–2,83 (1H, m), 2,90 (6H, s), 3,72–3,78 (3H, m), 3,77 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,66 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 6,80–6,88 (4H, m), 7,00–7,05 (2H, m), 7,08–7,11 (1H, m).

10

Ejemplo 170



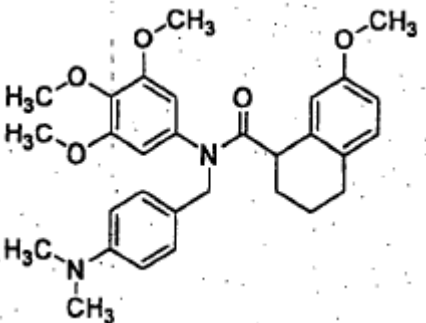
15

Por medio de la reacción y el tratamiento y de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 3,4-dimetoxianilina (0,15 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,18 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,40–1,51 (1H, m), 1,82–2,05 (3H, m), 2,56–2,62 (1H, m), 2,72–2,81 (1H, m), 2,93 (6H, s), 3,66–3,74 (1H, m), 3,69 (6H, s), 3,87 (3H, s), 4,53–4,63 (1H, m), 5,00–5,10 (1H, m), 6,45 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 6,52 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 6,63–6,69 (4H, m), 6,78 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,95 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,12 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$).

20

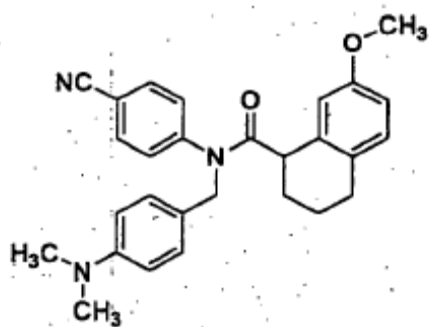
Ejemplo 171



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 3,4,5-trimetoxianilina (0,18 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,22 g).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,42–1,59 (1H, m), 1,80–2,05 (3H, m), 2,52–2,64 (1H, m), 2,71–2,85 (1H, m), 2,92 (6H, s), 3,67–3,85 (13H, m), 4,58 (1H, d, J = 13,8Hz), 5,04 (1H, d, J = 13,8Hz), 6,22 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,63–6,73 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,14–7,16 (2H, m).

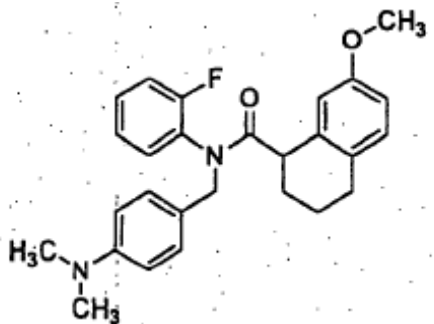
Ejemplo 172



10 Por medio de la reacción y el tratamiento ii la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 4-cianoanilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(4-cianofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,097 g).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,20–1,27 (1H, m), 1,79–2,05 (3H, m), 2,55–2,65 (1H, m), 2,70–2,84 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,55–3,66 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,72 (1H, d, J = 14,1Hz), 5,03 (1H, d, J = 14,1Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,62 (2H, d, J = 8,1Hz), 6,70 (1H, dd, J = 2,4, 8,1Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,18–7,20 (2H, m), 7,63–7,66 (2H, m).

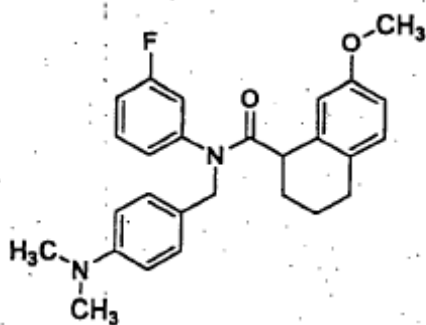
Ejemplo 173



20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 2-fluoroanilina (0,11 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(2-fluorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,41 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,42–1,54 (1H, m), 1,79–2,08 (3H, m), 2,55–2,61 (1H, m), 2,71–2,85 (1H, m), 2,92 (6H, s), 3,58–3,68 (1H, m), 3,69 (1,5H, s), 3,76 (1,5H, s), 4,16 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 4,39 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 5,28 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 5,52 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 6,48–6,49 (0,5H, m), 6,59–6,70 (3,5H, m), 6,93–7,25 (7H, m).

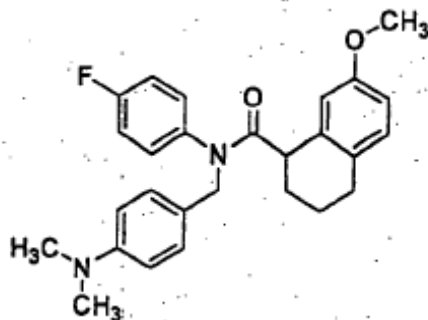
Ejemplo 174



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 3-fluoroanilina (0,11 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(3-fluorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,26 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,42–1,50 (1H, m), 1,86–2,02 (3H, m), 2,56–2,83 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,65–3,69 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,62 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 5,04 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,48 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,62–6,70 (3H, m), 6,80–7,11 (6H, m), 7,26–7,31 (1H, m).

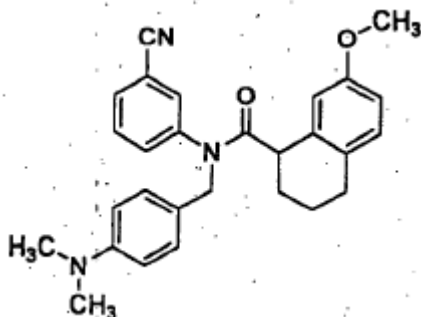
Ejemplo 175



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 4-fluoroanilina (0,11 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-fluorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,36 g).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,38–1,56 (1H, m), 1,79–2,05 (3H, m), 2,52–2,65 (1H, m), 2,71–2,82 (1H, m), 2,93 (6H, s), 3,61–3,67 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,60 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 5,04 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 6,49 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,61–6,70 (3H, m), 6,94–7,10 (7H, m).

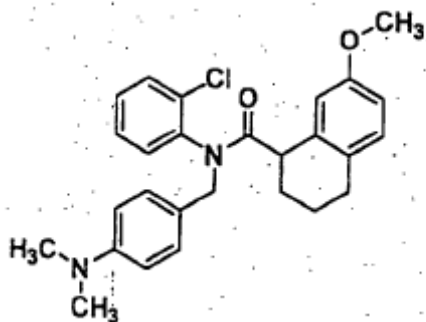
Ejemplo 176



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 3-cianoanilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(3-cianofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,14 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,42–1,51 (1H, m), 1,79–2,05 (3H, m), 2,54–2,83 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,48–3,62 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,67 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,01 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 6,47 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,62 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,70 (1H, dd, $J = 2,4, 8,1\text{Hz}$), 6,97 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,05 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,26–7,35 (2H, m), 7,46 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,60 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$).

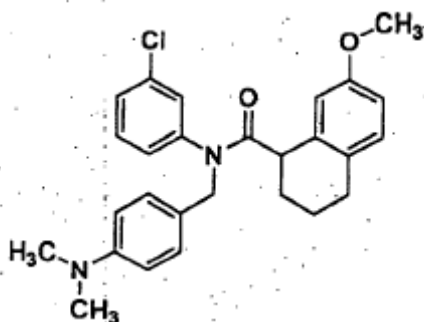
Ejemplo 177



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 2-cloroanilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(2-clorofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,24 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,40–1,55 (1H, m), 1,73–2,12 (3H, m), 2,50–2,65 (1H, m), 2,70–2,84 (1H, m), 2,93 (6H, s), 3,40–3,52 (1H, m), 3,64 (1,5H, s), 3,76 (1,5H, s), 3,85 (0,5H, d, J = 14,0Hz), 3,97 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 5,64 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 5,80 (0,5H, d, J = 14,0Hz), 6,46–6,47 (0,5H, m), 6,60–6,71 (3H, m), 6,81–6,82 (1H, m), 6,88–6,98 (1,5H, m), 7,04–7,16 (3H, m), 7,24–7,32 (1H, m), 7,50–7,55 (1H, m).

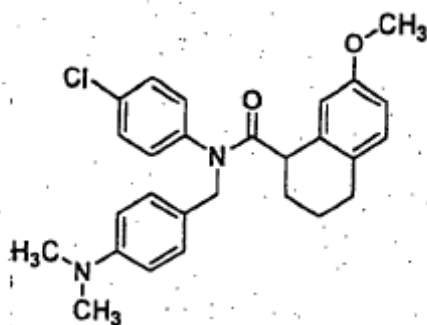
10 Ejemplo 178



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 3-cloroanilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(3-clorofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,23 g).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,42–1,51 (1H, m), 1,79–2,05 (3H, m), 2,54–2,83 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,63–3,68 (1H, m), 3,69 (3H, s) 4,62 (1H, d, J = 14,0Hz), 5,03 (1H, d, J = 14,0Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,62–6,70 (3H, m) 6,91–7,11 (6H, m), 7,23–7,29 (1H, m).

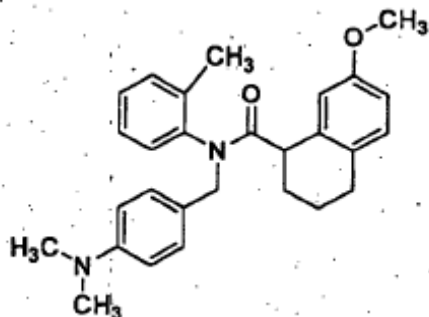
Ejemplo 179



20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 4-cloroanilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(4-clorofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,30 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,45–1,53 (1H, m), 1,78–2,03 (3H, m), 2,55–2,82 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,61–3,68 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,61 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 5,03 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,48 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,61–6,70 (3H, m), 6,94–7,07 (3H, m), 7,07–7,10 (2H, m), 7,21–7,32 (2H, m).

Ejemplo 180

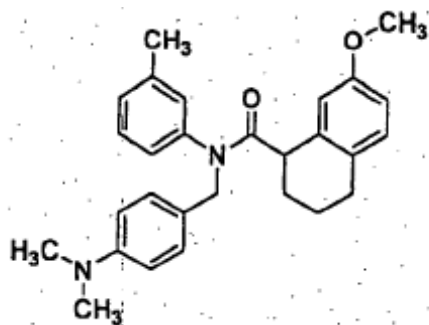


5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando *o*-toluidina (0,11 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo *N*-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-*N*-(2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,22 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,37–1,50 (1H, m), 1,81–2,10 (3H, m), 2,26 (3H, s), 2,53 2,61 (1H, m), 2,70–2,82 (1H, m), 2,93 (6H, s), 2,42–2,53 (1H, m), 3,61 (18H, s), 3,74 (12H, s), 3,97 (0,6H, d, $J = 13,5\text{Hz}$), 4,33 (0,4H, d, $J = 13,5\text{Hz}$), 5,19 (0,4H, d, $J = 13,5\text{Hz}$), 5,58 (0,6H, d, $J = 13,5\text{Hz}$), 6,48–7,26 (11H, m).

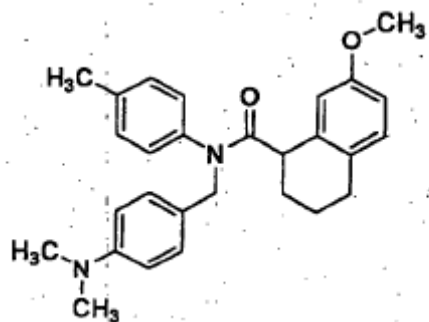
Ejemplo 181



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando *m*-toluidina (0,11 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo *N*-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-*N*-(3-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,23 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,30–1,40 (1H, m), 1,80–1,95 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,50–2,72 (2H, m), 2,86 (6H, s), 3,61–3,67 (1H, m), 3,67 (3H, s), 4,64 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,45 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,63 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,70 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4\text{Hz}$), 6,92–7,02 (4H, m), 7,08 (1H, s), 7,15 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,26–7,31 (1H, m).

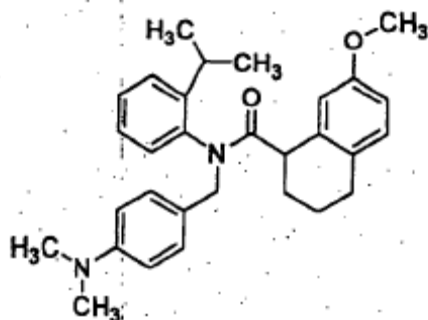
20 Ejemplo 182



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando p-toluidina (0,11 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metiloxi-N-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,27 g).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,30–1,40 (1H, m), 1,79–1,97 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,48–2,68 (2H, m), 2,86 (6H, s), 3,57–3,62 (1H, m), 3,67 (3H, s), 4,63 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,45–6,46 (1H, m), 6,60–6,70 (3H, m), 6,95–7,25 (7H, m).

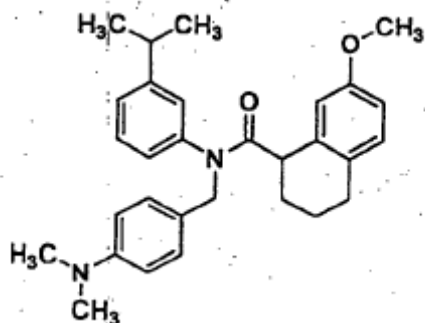
Ejemplo 183



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 2-isopropilanilina (0,14 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(2-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,12 g).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,01–1,05 (3H, m), 1,13–1,23 (3H, m), 1,23–1,40 (1H, m), 1,71–1,98 (3H, m), 2,51–2,70 (3H, m), 2,85 (6H, m), 2,92–3,05 (0,5H, m), 3,13–3,23 (0,5H, m), 3,61 (1,5H, s), 3,70 (1,5H, s), 4,09 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 4,26 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 5,09 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 5,32 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 6,45 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,63 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,64–6,73 (1H, m), 6,85–7,04 (4H, m), 7,14–7,18 (1H, m), 7,31–7,39 (1H, m), 7,45–7,49 (1H, m).

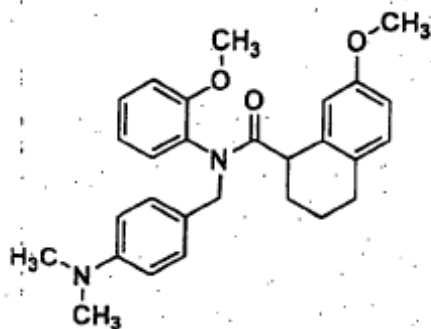
Ejemplo 184



20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 3-isopropilanilina (0,14 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(3-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,28 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,07–1,12 (6H, m), 1,27–1,42 (1H, m), 1,82–1,90 (3H, m), 2,49–2,68 (3H, m), 2,86 (6H, s), 3,56–3,60 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,60 (1H, d, J = 14,1Hz), 4,92 (1H, d, J = 14,1Hz), 6,44 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,62–6,71 (3H, m), 6,93–7,02 (5H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,8Hz).

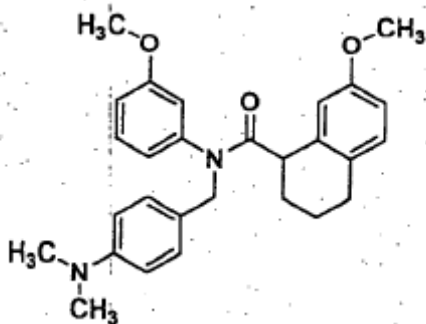
Ejemplo 185



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 2-metoxianilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-N-(2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (0,29 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,32–1,42 (1H, m), 1,74–1,92 (3H, m), 2,49–2,68 (2H, m), 2,85 (6H, s), 3,47–3,51 (1H,m), 3,63 (1,5H, s), 3,71 (1,5H, s), 3,82 (1,5H, s), 3,84 (1,5H, s), 3,99 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 4,11 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 5,17 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 5,33 (0,5H, d, J = 14,1Hz), 6,46 (0,5H, d, J = 2,4Hz), 6,60–6,70 (3,5H, m), 6,89–7,03 (5H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,30–7,35 (1H, m).

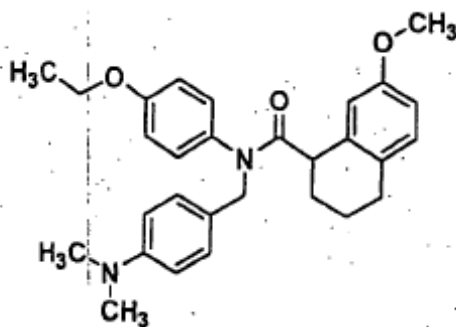
Ejemplo 186



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 3-metoxianilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-N-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (0,20 g).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,33–1,42 (1H, m), 1,81–1,96 (3H, m), 2,55–2,70 (2H, m), 2,86 (6H, s), 3,65 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,61–3,73 (1H, m), 4,62 (1H, d, J = 14,2Hz), 4,91 (1H, d, J = 14,2Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,46–6,76 (5H, m), 6,91–7,02 (4H, m), 7,32 (1H, t, J = 8,0Hz).

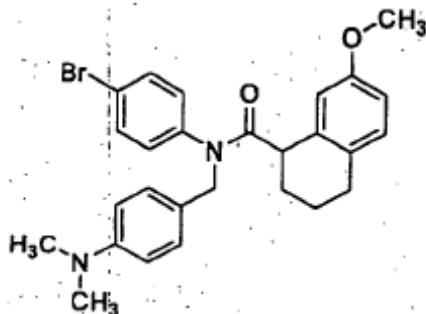
Ejemplo 187



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 4-etoxianilina (0,14 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etoxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (0,28 g).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,25–1,40 (1H, m), 1,27 (3H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,78–1,94 (3H, m), 2,54–2,64 (2H, m), 2,86 (6H, s), 3,57–3,63 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,99 (2H, q, $J = 6,9\text{Hz}$), 4,58 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 4,87 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 6,44 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,63 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,70 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4\text{Hz}$), 6,91–7,09 (7H, m).

Ejemplo 188

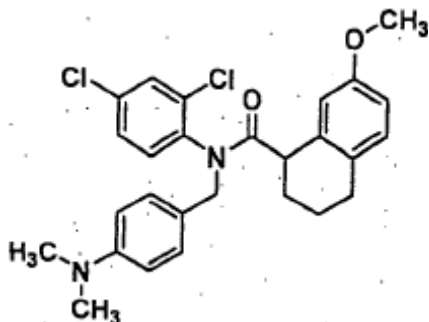


5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 4-bromoanilina (0,17 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,25 g).

10 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,36–1,47 (1H, m), 1,79–1,94 (3H, m), 2,51–2,64 (2H, m), 2,86 (6H, s), 3,55–3,60 (1H, m), 3,67 (3H, s), 4,65 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 4,88 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 6,44 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,63 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,67–6,73 (1H, m), 6,95–7,03 (3H, m), 7,16 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,62 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$).

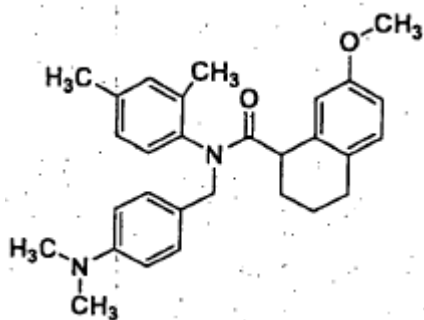
Ejemplo 189



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 2,4-dicloroanilina (0,16 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(2,4-diclorofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,12 g).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,42–1,56 (1H, m), 1,75–1,86 (1H, m), 1,9,7–2,05 (2H, m), 2,56–2,63 (1H, m), 2,72–2,82 (1H, m), 2,94 (6H, s), 3,40–3,48 (1H, m), 3,65 (1,5H, s), 3,75 (1,5H, s), 3,82 (0,5H, d, $J = 14,0\text{Hz}$), 3,92 (0,5H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,63 (0,5H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,78 (0,5H, d, $J = 14,0\text{Hz}$), 6,41–6,42 (0,5H, m), 6,60–6,82 (4,5H, m), 6,94–7,15 (4H, m), 7,54–7,55 (1H, m).

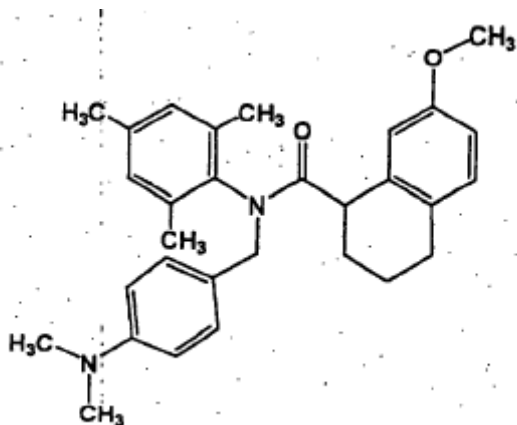
Ejemplo 190



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 2,4-dimetilanilina (0,12 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(2,4-dimetilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,29 g).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,40–1,50 (1H, m), 1,80–2,07 (3H, m), 2,20 (1,8H, s), 2,22 (1,2H, s), 2,23 (1,8H, s), 2,30 (1,2H, s), 1,52–1,60 (1H, m), 1,72–1,81 (1H, m), 2,92 (6H, m), 3,45–3,57 (1H, m), 3,60 (1,8H, s), 3,73 (1,2H, s), 3,95 (0,6H, d, $J = 13,6\text{Hz}$), 4,30 (0,4H, d, $J = 13,7\text{Hz}$), 5,24 (0,4H, d, $J = 13,7\text{Hz}$), 5,56 (0,6H, d, $J = 13,6\text{Hz}$), 6,48–7,17 (10H, m).

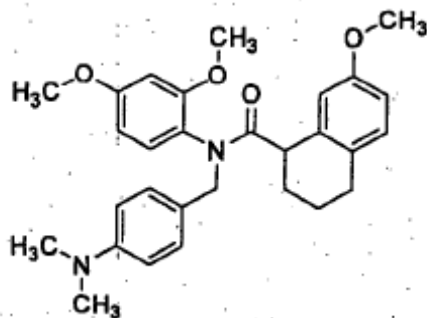
Ejemplo 191



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 2,4,6-trimetilanilina (0,14 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-N-(2,4,6-trimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,095 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,37–1,49 (1H, m), 1,69–1,93 (3H, m), 1,90 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,52–2,62 (1H, m), 2,73–2,80 (1H, m), 2,91 (6H, s), 3,41–3,45 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,17 (1H, d, $J = 13,5\text{Hz}$), 5,5 (1H, d, $J = 13,5\text{Hz}$), 6,53–6,69 (4H, m), 6,80–6,84 (1H, m), 6,94 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,11–7,25 (2H, m).

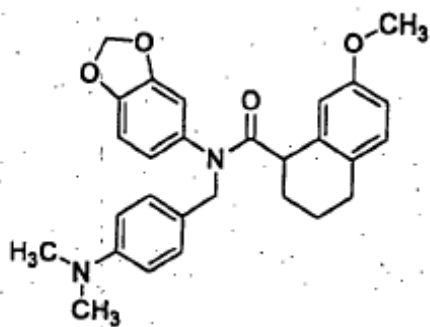
15 Ejemplo 192



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 2,4-dimetoxianilina (0,15 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(2,4-dimetoxifenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,39 g).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,37–1,45 (1H, m), 1,74–1,93 (3H, m), 2,55–2,63 (2H, m), 2,85 (3H, s), 2,86 (3H, s), 3,50–3,54 (1H, m), 3,63–3,83 (9H, m), 3,89 (0,5H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 3,99–4,05 (0,5H, m), 5,16 (0,5H, d, $J = 14,2\text{Hz}$), 5,32 (0,5H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 6,44–6,70 (6H, m), 6,77–6,81 (1H, m), 6,92–7,03 (3H, m).

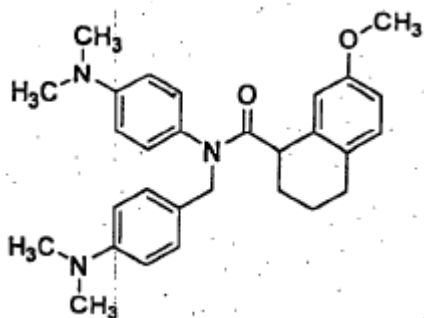
Ejemplo 193



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 5-amino-1,3-dioxaindano (0,14 g) como material de partida, en lugar de anilina, se obtuvo N-(1,3-dioxaindan-5-il)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,12 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,37–1,43 (1H, m), 1,79–1,94 (3H, m), 2,55–2,64 (2H, m), 2,87 (6H, s), 3,64–3,66 (1H, m), 3,67 (3H, s), 4,55–4,62 (1H, m), 4,82–4,89 (1H, m), 6,04–6,06 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,57–6,72 (4H, m), 6,82–6,83 (1H, m), 6,89–7,03 (4H, m).

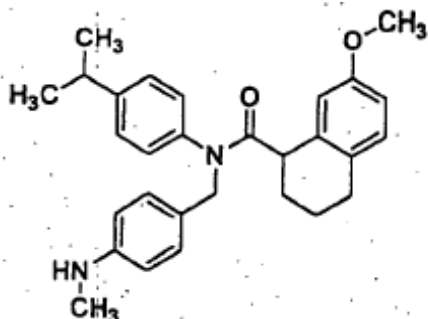
Ejemplo 194



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando 4-dimetilaminoanilina (0,14 g) como material de partida en lugar de anilina, se obtuvo N-(4-dimetilaminofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,16 g).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,30–1,40 (1H, m), 1,78–1,94 (3H, m), 2,56–2,64 (2H, m), 2,87 (12H, s), 3,64–3,68 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,56 (1H, d, J = 14,1Hz), 4,85 (1H, d, J = 14,1Hz), 6,45 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,62–6,71 (5H, m), 6,93–7,02 (5H, m).

Ejemplo 195

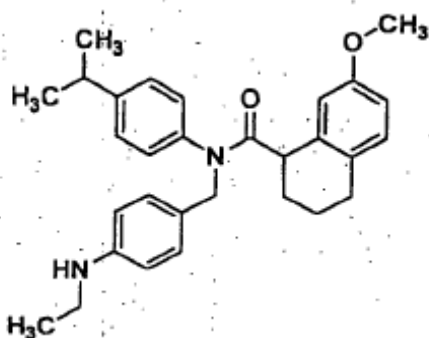


- 20 N-[(4-Aminofenil)metil]-N-[(4-isopropilfenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (6,47 g) se agitó usando dicarbonato de di-terc-butilo (en una cantidad como disolvente) a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (6,55 g). Del sólido, se disolvieron 2,0 g en dimetilformamida (3 mL) y se añadió hidruro de sodio (0,34 g) bajo enfriamiento. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se añadió yoduro de metilo (0,28 mL) a la mezcla de reacción, seguido por agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en 4 moles/L de HCl/dioxano (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se dividió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-metilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (1,45 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,17 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,30 1,39 (1H, m), 1,80-1,94 (3H, m), 2,50-2,64 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,88 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,55-3,60 (1H, m), 3,67 (3H, s), 4,56 (1H, d, J = 14,1Hz), 4,87 (1H, d, J = 14,1Hz), 6,43-6,46 (3H, m), 6,68-6,72 (1H, m), 6,91-6,97 (3H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4Hz).

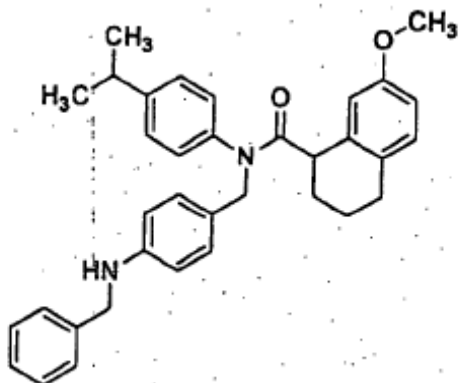
Ejemplo 196



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando N-[(4-aminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g) y yoduro de etilo (0,07 mL) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-etilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,29 g).

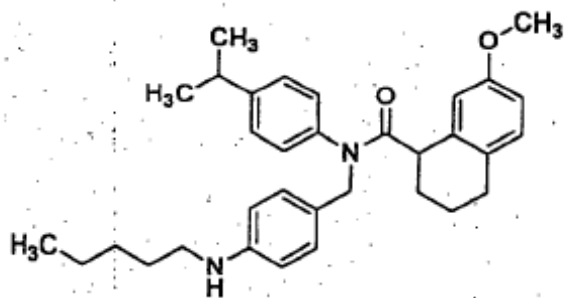
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,13-1,18 (9H, m), 1,31-1,35 (1H, m), 1,83-1,93 (3H, m), 2,49-2,70 (2H, m), 2,86 (1H, sept, J = 6,9Hz), 2,99 (2H, q, J = 7,1Hz), 3,39 3,58 (1H, m), 3,68 (3H, s), 4,57 (1H, d, J = 14,2Hz), 4,90 (1H, d, J = 14,2Hz), 6,47-6,50 (3H, m), 6,69 (1H, dd, J = 2,5, 8,4Hz), 6,92-6,96 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,3Hz).

Ejemplo 197



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando N-[(4-aminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g) y bromuro de bencilo (0,1 mL) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-bencilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,13 g). Punto de fusión: 135-138 °C.

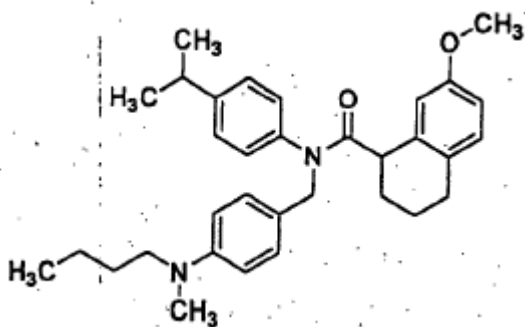
Ejemplo 198



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 162 usando N-[(4-aminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,41 g) y bromuro de pentilo (0,14 mL) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-pentilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,19 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,90–0,95 (3H, m), 1,23 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,36–1,64 (7H, m), 1,85–2,04 (3H, m), 2,54–2,61 (1H, m), 2,71–2,92 (2H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,1Hz), 3,59 (1H, brs), 3,66–3,71 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,55 (1H, d, J = 13,9Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,49–6,53 (3H, m), 6,67 (1H, dd, J = 2,6, 8,3Hz), 6,93–6,98 (3H, m), 7,05–7,08 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,3Hz).

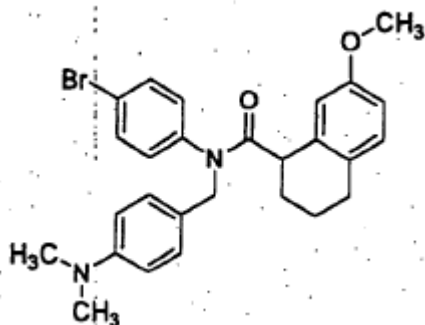
10 Ejemplo 199



15 N-(4-Isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-metilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,77 g) se disolvió en etanol (8 mL) y se añadieron butilaldehído (250 mg) y cianoborhidruo de sodio (0,22 g). Se añadió ácido acético a esta solución hasta pH 5 – 6 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[(4-butilmetilamino)fenil]metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,51 g).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,22 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,22–1,57 (5H, m), 1,87–2,02 (3H, m), 2,52–2,60 (1H, m), 2,73–2,86 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,25 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,67 (3H, s), 3,67–3,73 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 13,8Hz), 5,08 (1H, d, J = 13,8Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,58 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,4Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,11–7,22 (4H, m).

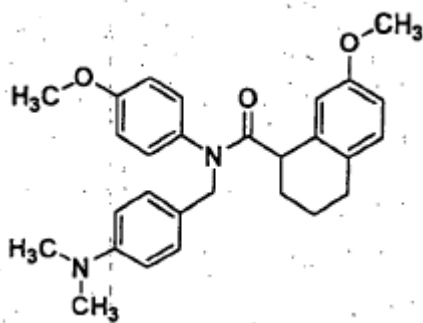
Ejemplo 200



Se hicieron reaccionar ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,47 g) y (4-bromofenil)[(4-dimetilaminofenil)metil]amina (0,70 g) como materiales de partida, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 12. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo (4 mL). A ello se añadió 4 moles/L de HCl/acetato de etilo (0,35 mL) y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar hidrocloreto de N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,65 g).

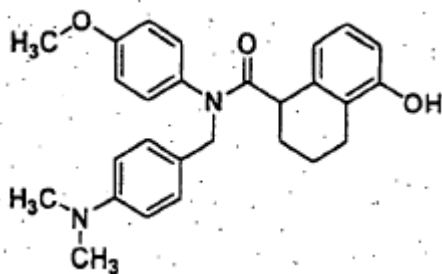
Punto de fusión: 104–113 °C

Ejemplo 201



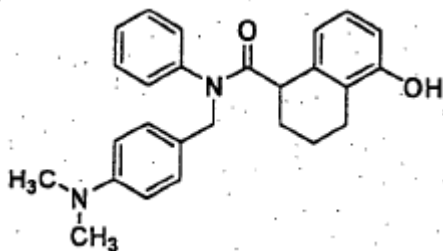
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 200 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,50 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](4-metoxifenil)amina (0,62 g) como materiales de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,79 g). Punto de fusión: 152 °C.

Ejemplo 202



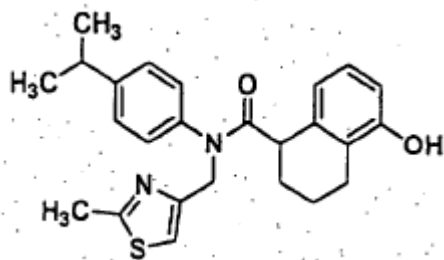
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,57 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil]-4-metoxifenil)amina (0,51 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando este compuesto, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g). Punto de fusión: 195–197 °C.

Ejemplo 203



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,57 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil]fenilamina (0,61 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,80 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando este compuesto, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,083 g). Punto de fusión: 138–143 °C.

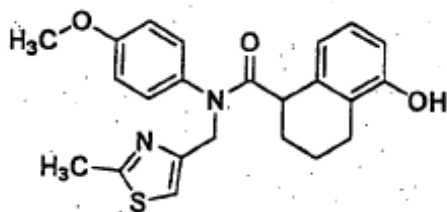
Ejemplo 204



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 132 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,65 g) y 4-(clorometil)-2-metiltiazol (0,30 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,58 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 133 usando este compuesto (0,51 g), se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,22 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,48 (1H, m), 1,82–1,90 (1H, m), 1,92–2,00 (2H, m), 2,58–2,60 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,89 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,80–3,84 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,48 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,11 (1H, s), 7,17–7,25 (4H, m), 7,69 (1H, s).

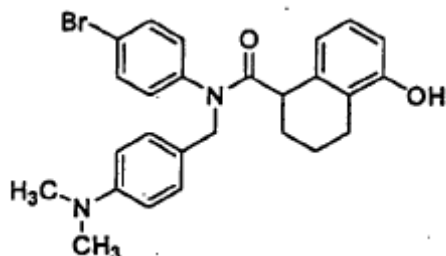
Ejemplo 205



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 132 usando 5-benciloxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,63 g) y 4-(clorometil)-2-metiltiazol (0,30 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-metoxifenil)-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,64 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 133 usando este compuesto (0,50 g), se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,31 g).

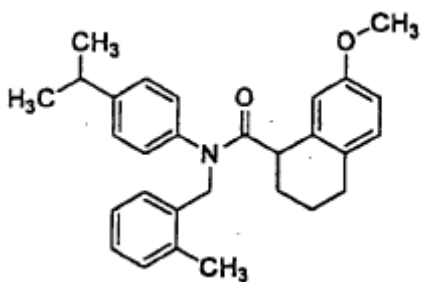
20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,39–1,45 (1H, m), 1,79–1,84 (1H, m), 1,90–2,00 (2H, m), 2,55–2,59 (2H, m), 2,69 (3H, s), 3,78–3,83 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,97 (1H, d, J = 14,9Hz), 5,02 (1H, d, J = 14,9Hz), 6,25 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,48 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,74 (1H, t, J = 7,8Hz), 6,86–6,88 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,13–7,23 (2H, m), 7,34 (1H, s).

Ejemplo 206



25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,57 g) y 4-(bromofenil)[(4-dimetilaminofenil)metil]amina (0,61 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,14 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 133 usando este compuesto, se obtuvo N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,23 g). Punto de fusión: 218–220 °C.

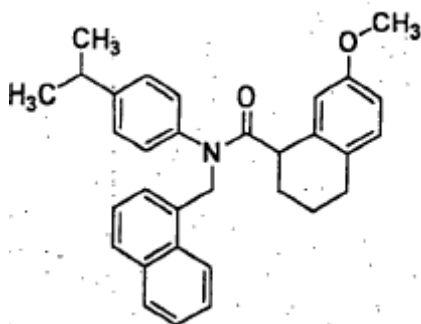
Ejemplo 207



A una solución de 2-tolualdehído (120 mg) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se añadieron 4-isopropilanilina (171 mL), ácido acético (57,2 μ L) y triacetoxiborhidruro de sodio (445 mg), y la mezcla se agitó durante un día. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (2 mL) se añadió a la solución de reacción y la mezcla se aplicó a una columna ExtruteNT-3 (Merck) y se eluyó con acetato de etilo (10 mL) 10 min después. La solución obtenida se trató con Sep-Pak Plus Silica (Waters) y la solución obtenida se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y se añadieron 4-dimetilaminopiridina (30 mg), ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico (250 mg) y N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metilpoliestireno HL (1,5 g). La mezcla se agitó durante un día y la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron THF (5 mL) y Ambersep 900 OH (800 mg). La mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a presión reducida. Se añadió Aberlyst (1 g) y la mezcla se agitó durante un día. La mezcla de reacción se filtró a presión reducida y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-(2-toliletil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (106 mg).

MS (ESI) m/z: 428 [MH]⁺

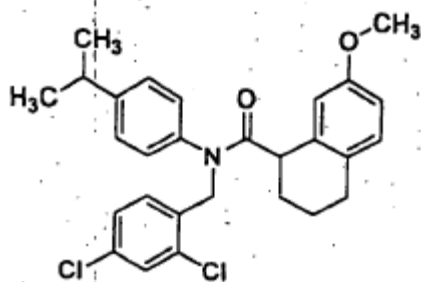
Ejemplo 208



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 1-naftaldehído (156 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(1-naftil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (258,9 mg).

MS(ESI) m/z: 464 [MH]⁺

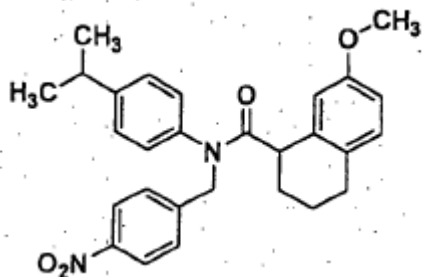
Ejemplo 209



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,4-diclorobenzaldehído (175 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,4-diclorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (258,8 mg).

MS (ESI) m/z: 482 [MH]⁺

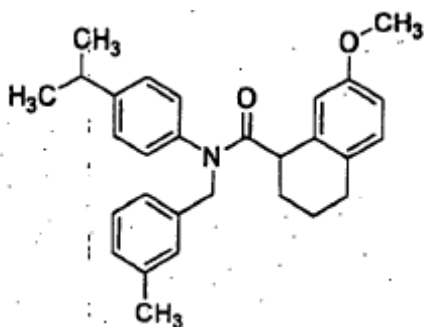
Ejemplo 210



- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 4-nitrobenzaldehído (151 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-nitrofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (218,9 mg).

MS (ESI) m/z: 459 [MH]⁺

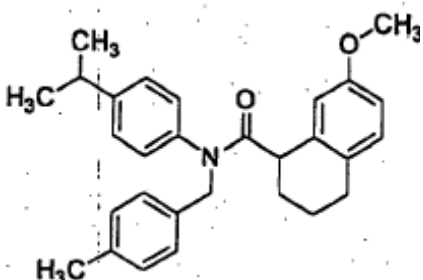
Ejemplo 211



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3-tolualdehído (120 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-(3-tolilmetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (145,4 mg).

MS (ESI) m/z: 428 [MH]⁺

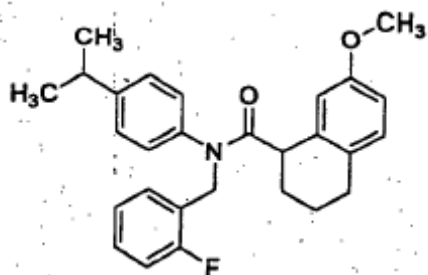
Ejemplo 212



- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 4-tolualdehído (120 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-(4-tolilmetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (116,4 mg).

MS (ESI) m/z: 428 [MH]⁺

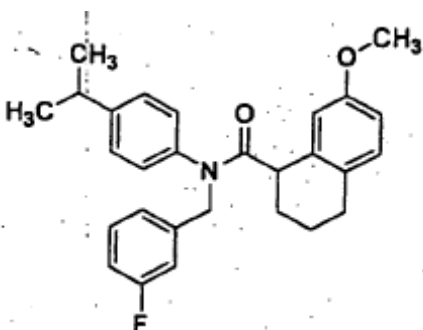
20 Ejemplo 213



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2-fluorobenzaldehído (1,24 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2-fluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (148 mg).

5 MS (ESI) m/z: 432 [MH]⁺

Ejemplo 214

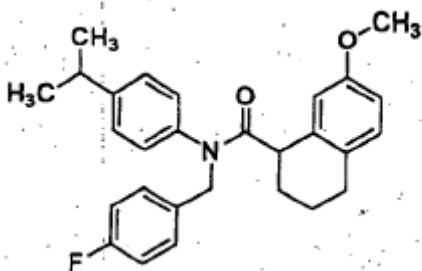


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3-fluorobenzaldehído (124 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(3-fluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (190,9 mg).

10

MS (ESI) m/z: 432 [MH]⁺

Ejemplo 215

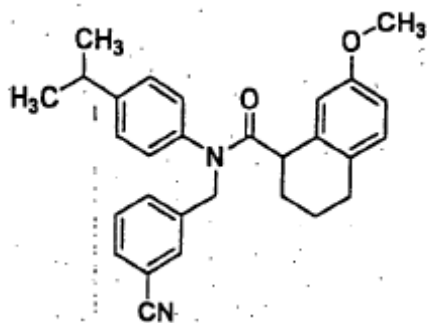


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 4-fluorobenzaldehído (124 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(4-fluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (184,2 mg).

15

MS (ESI) m/z: 432 [MH]⁺

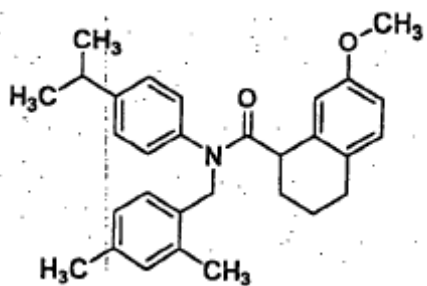
Ejemplo 216



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3-cianobenzaldehído (131 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(3-cianofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (191 mg).

5 MS (ESI) m/z: 439 [MH]⁺

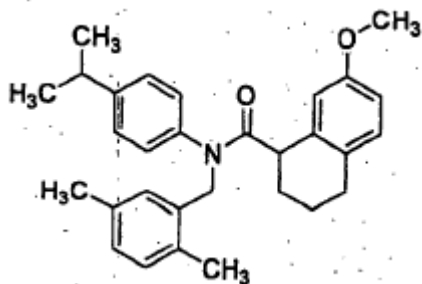
Ejemplo 217



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,4-dimetilbenzaldehído (134 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (119,4 mg).

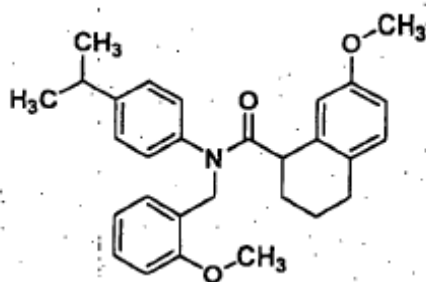
MS (ESI) m/z: 442 [MH]⁺

Ejemplo 218



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,5-dimetilbenzaldehído (134 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,5-dimetilfenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (123,3 mg). MS (ESI) m/z: 442 [MH]⁺

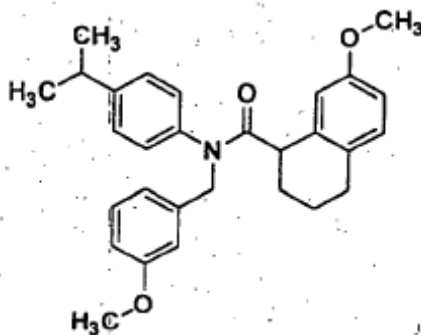
Ejemplo 219



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2-metoxibenzaldehído (136 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(2-metoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (190,9 mg).

5 MS (ESI) m/z: 444 [MH]⁺

Ejemplo 220

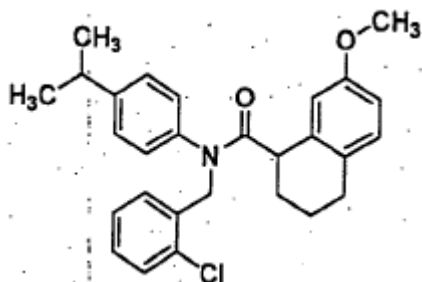


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3-metoxibenzaldehído (136 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[(3-metoxifenil)metil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (173,1 mg).

10

MS (ESI) m/z: 444 [MH]⁺

Ejemplo 221

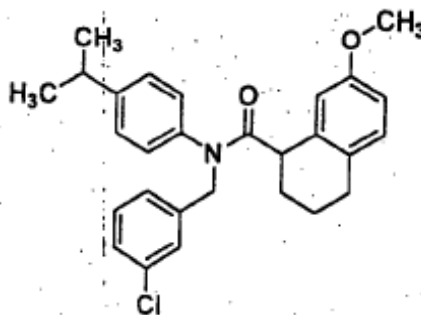


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2-clorobenzaldehído (141 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2-clorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (117,5 mg).

15

MS (ESI) m/z: 448 [MH]⁺

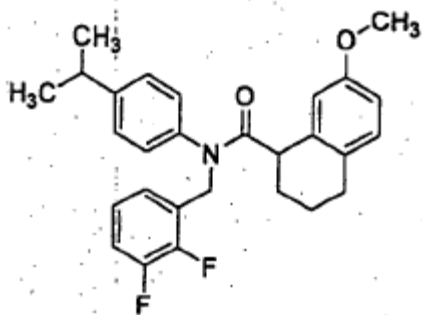
Ejemplo 222



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3-clorobenzaldehído (141 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(3-clorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (197,6 mg).

5 MS (ESI) m/z: 448 [MH]⁺

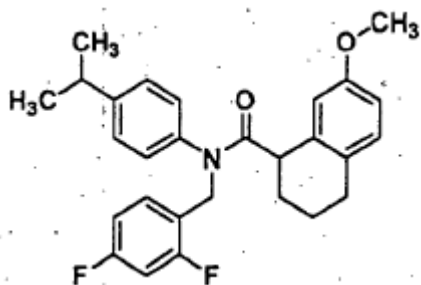
Ejemplo 223



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,3-difluorobenzaldehído (142 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (130,2 mg).

MS (ESI) m/z: 450 [MH]⁺

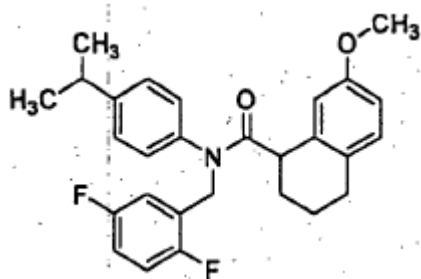
Ejemplo 224



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,4-difluorobenzaldehído (142 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (179,1 mg).

MS (ESI) m/z: 450 [MH]⁺

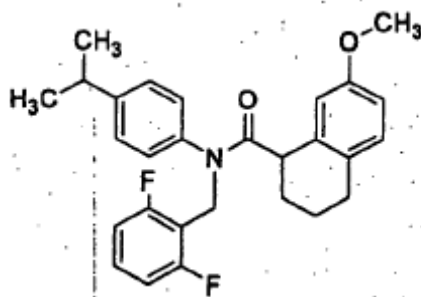
Ejemplo 225



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,5-difluorobenzaldehído (142 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (212,6 mg).

5 MS (ESI) m/z: 450 [MH]⁺

Ejemplo 226

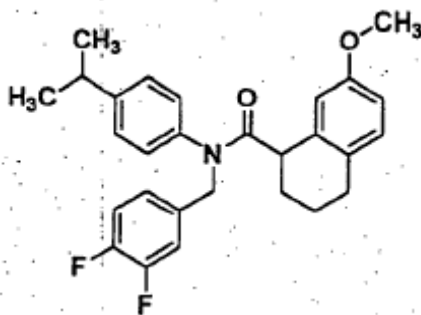


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,6-difluorobenzaldehído (142 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (87,8 mg).

10

MS (ESI) m/z: 450 [MH]⁺.

Ejemplo 227

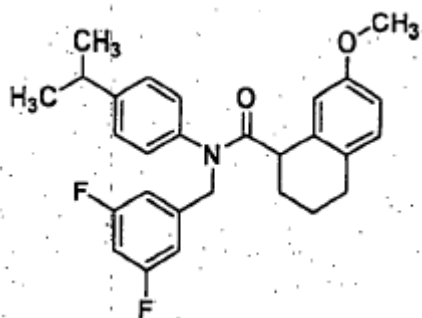


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3,4-difluorobenzaldehído (142 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(3,4-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (126,6 mg).

15

MS (ESI) m/z: 450 [MH]⁺

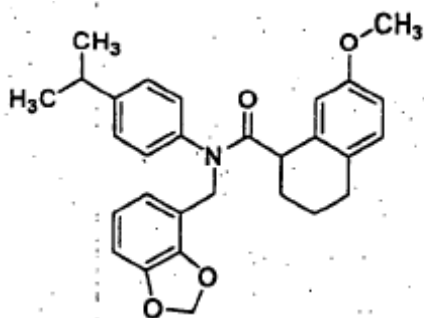
Ejemplo 228



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3,5-difluorobenzaldehído (142 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(3,5-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (151 mg).

5 MS (ESI) m/z: 450 [MH]⁺

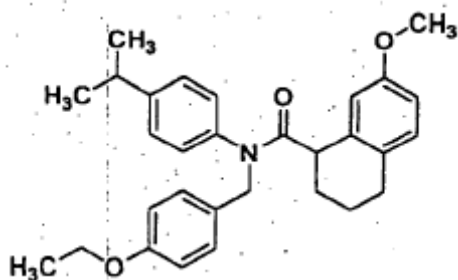
Ejemplo 229



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,3-metilenedioxibenzaldehído (150 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(1,3-dioxaindan-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (184,4 mg).

MS (ESI) m/z: 458 [MH]⁺

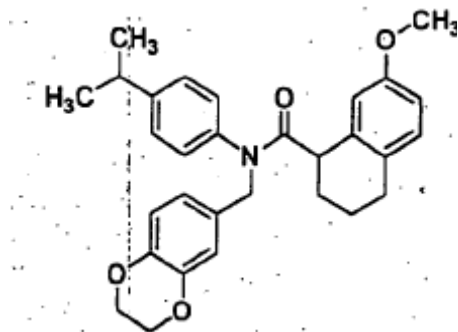
Ejemplo 230



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 4-etoxibenzaldehído (150 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(4-etoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (177,4 mg).

MS (ESI) m/z: 458 [MH]⁺

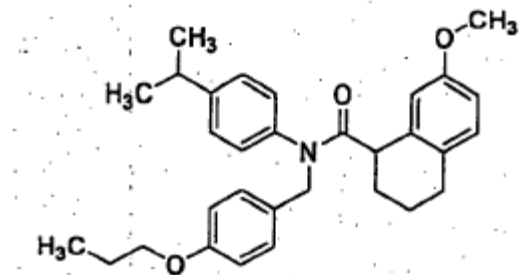
Ejemplo 231



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3,4-etilendioxi-benzaldehído (164 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-oxacroman-6-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (167,6 mg).

5 MS (ESI) m/z: 472 [MH]⁺

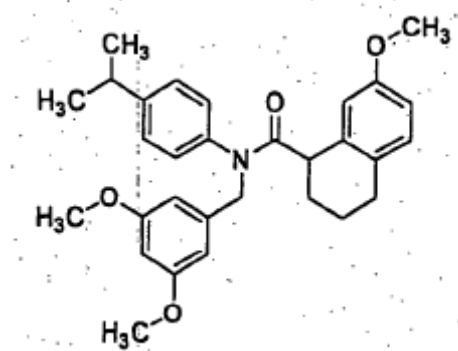
Ejemplo 232



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 4-propoxibenzaldehído (164 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-propoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (172,6 mg).

MS (ESI) m/z: 472 [MH]⁺

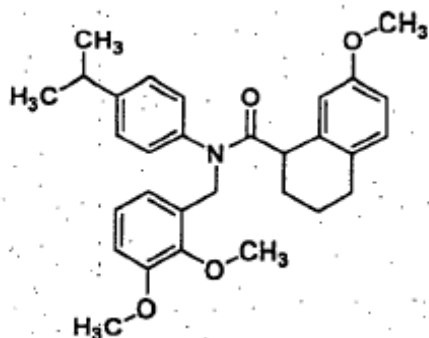
Ejemplo 233



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3,5-dimetoxibenzaldehído (166 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (199,9 mg).

MS (ESI) m/z: 474 [MH]⁺

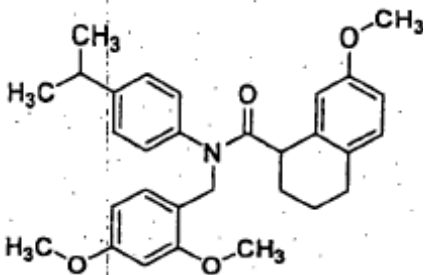
Ejemplo 234



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,3-dimetoxibenzaldehído (166 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,3-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (332 mg).

5 MS (ESI) m/z: 474 [MH]⁺.

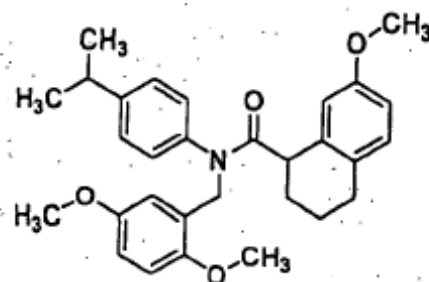
Ejemplo 235



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,4-dimetoxibenzaldehído (166 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (69,3 mg).

MS (ESI) m/z: 474 [MH]⁺

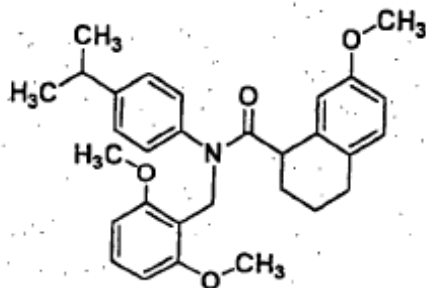
Ejemplo 236



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,5-dimetoxibenzaldehído (166 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,5-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (122,5 mg).

MS (ESI) m/z: 474 [MH]⁺

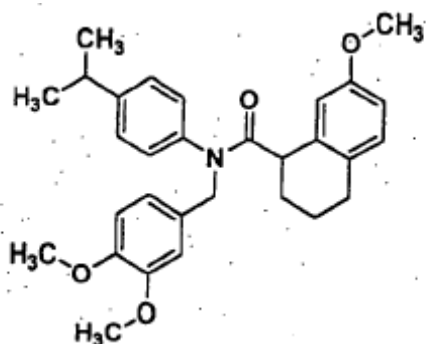
Ejemplo 237



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,6-dimetoxibenzaldehído (166 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,6-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-oxamida (248,9 mg).

5 MS (ESI) m/z: 474 [MH]⁺

Ejemplo 238

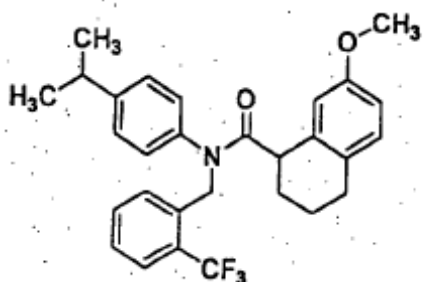


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3,4-dimetoxibenzaldehído (166 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (96,1 mg).

10

MS (ESI) m/z: 474 [MH]⁺

Ejemplo 239

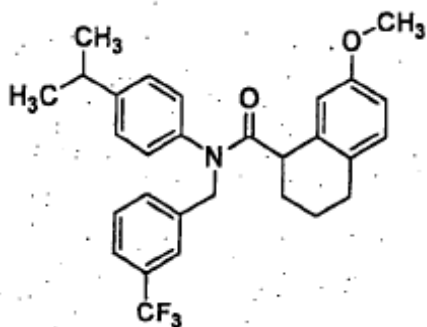


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2-trifluorometilbenzaldehído (174 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (179,1 mg).

15

MS (ESI) m/z: 482 [MH]⁺

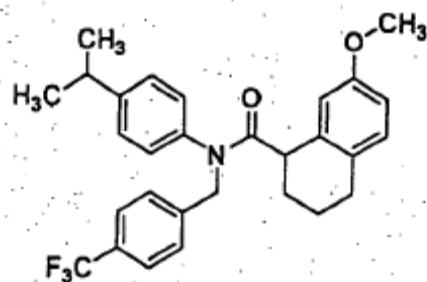
Ejemplo 240



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3-trifluorometilbenzaldehído (174 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-(fluorometilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (186,2 mg).

5 MS (ESI) m/z: 482 [MH]⁺

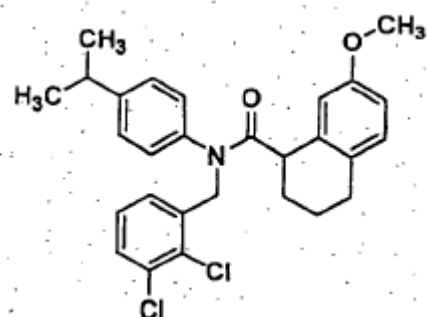
Ejemplo 241



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 4-trifluorometilbenzaldehído (174 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-trifluorometilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (207,9 mg).

MS (ESI) m/z: 482 [MH]⁺

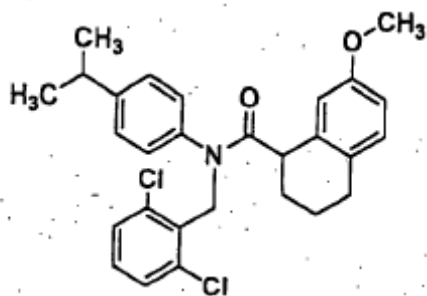
Ejemplo 242



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,3-diclorobenzaldehído (175 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (302,3 mg).

MS (ESI) m/z: 482 [MH]⁺

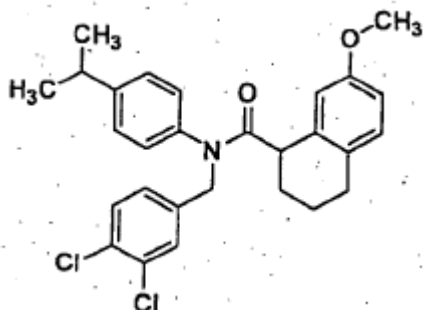
Ejemplo 243



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo. 207 usando 2,6-diclorobenzaldehído (175 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,6-diclorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (93,1 mg).

5 MS (ESI) m/z: 482 [MH]⁺

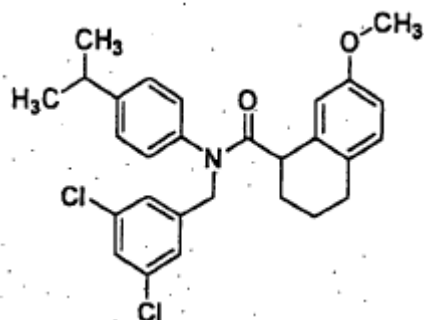
Ejemplo 244



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3,4-diclorobenzaldehído (175 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(3,4-diclorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (288,2 mg).

MS (ESI) mn/z: 482 [MH]⁺

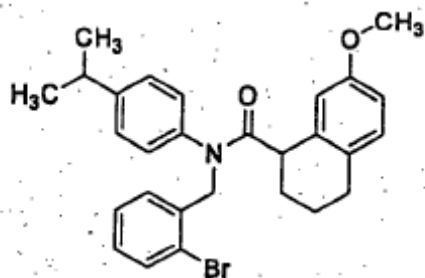
Ejemplo 245



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3,5-diclorobenzaldehído (175 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(3,5-diclorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (3,044 mg).

MS (ESI) m/z: 462 [MH]⁺

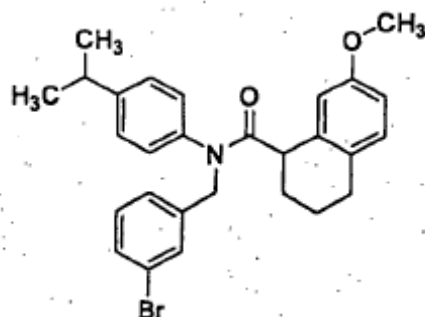
Ejemplo 246



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2-bromobenzaldehído (185 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2-bromofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (157,6 mg).

5 MS (ESI) m/z: 492 [MH]⁺

Ejemplo 247

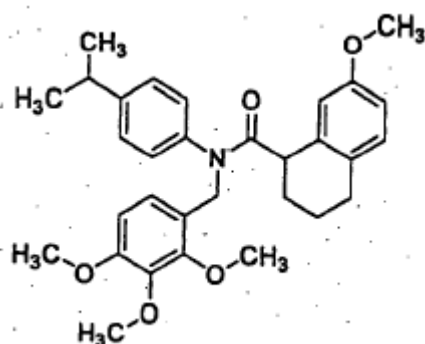


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3-bromobenzaldehído (185 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(3-bromofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (214,4 mg).

10

MS (ESI) m/z: 492 [MH]⁺

Ejemplo 248

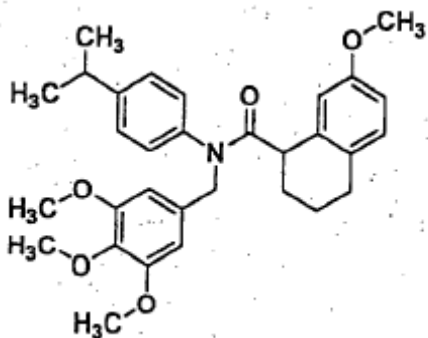


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,3,4-trimetoxibenzaldehído (196 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-[(2,3,4-trimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (365,1 mg).

15

MS (ESI) m/z: 504 [MH]⁺

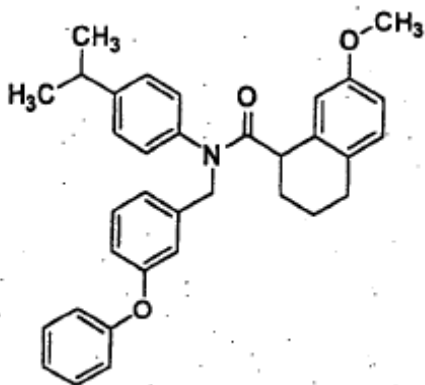
Ejemplo 249



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (196 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(3,4,5-trimetoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (139,3 mg).

5 MS (ESI) m/z: 504 [MH]⁺

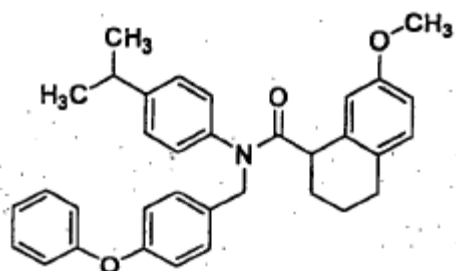
Ejemplo 250



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 3-fenoxibenzaldehído (198 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(3-fenoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (153,8 mg).

MS (ESI) m/z: 506 [MH]⁺

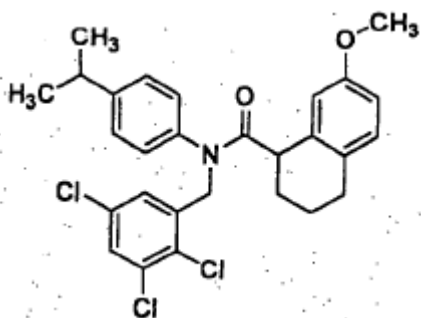
Ejemplo 251



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 4-fenoxibenzaldehído (198 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(4-fenoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (188,1 mg).

MS (ESI) m/z: 506 [MH]⁺

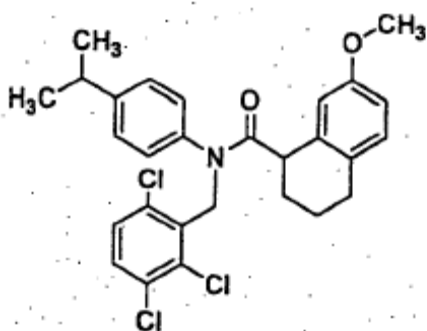
Ejemplo 252



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,3,5-triclorobenzaldehído (209 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(2,3,5-triclorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (400,7 mg).

5 MS (ESI) m/z: 516 [MH]⁺

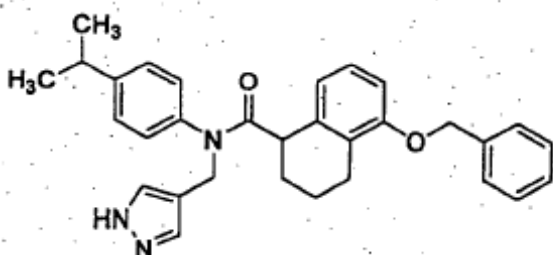
Ejemplo 253



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 207 usando 2,3,6-triclorobenzaldehído (2099 mg) como material de partida en lugar de 2-tolualdehído, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(2,3,6-triclorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (112,7 mg).

MS (ESI) m/z: 516 [MH]⁺

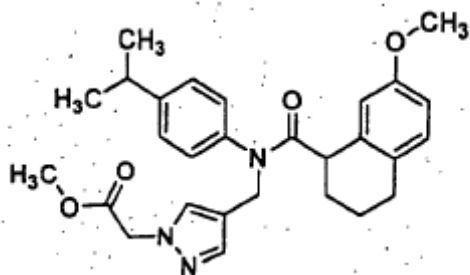
Ejemplo 254



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 82 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (5,94 g) y 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (2,95 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (3,00 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (6H, d, J = 7,0Hz), 1,44–1,50 (1H, m), 1,82–2,05 (3H, m), 2,69–2,74 (2H, m), 2,87–2,94 (1H, m), 3,70–3,75 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,86 (1H, d, J = 14,4Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,01–7,07 (3H, m), 7,21–7,42 (7H, m), 7,51 (2H, s).

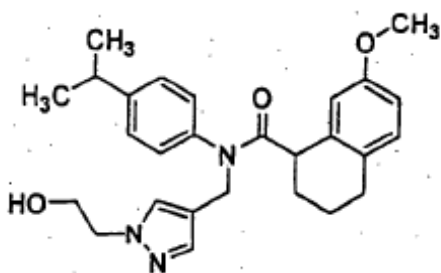
Ejemplo 255



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,32 g) y bromoacetato de metilo (0,31 mL) como materiales de partida, se obtuvo 2-(4-[[N-(4-isopropilfenil)-N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonil)amino]metil]pirazol-1-il)acetato de metilo (0,35 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37-1,53 (1H, m), 1,78-2,07 (3H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,68-2,85 (1H, m), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,64-3,73 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,60 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,88 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,42 (1H, s), 7,49 (1H, s)

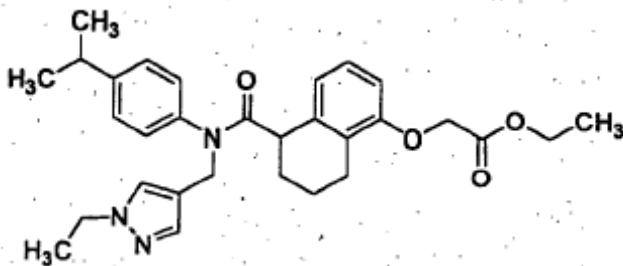
10 Ejemplo 256



15 2-(4-[[N-(4-isopropilfenil)-N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonil)amino]metil]pirazol-1-il)acetato de metilo (0,34 g) se disolvió en un disolvente mixto (10 mL) de etanol: THF (2: 1) y se añadieron borhidruro de sodio (0,11 g) y cloruro de litio (0,12 g) La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-((1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il)metil)-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,23 g).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,28-1,45 (1H, m), 1,77-1,99 (3H, m), 2,47-2,71 (2H, m), 2,91 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,52-3,62 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,68 (2H, t, J = 5,6Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,6Hz), 4,57 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,76 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,40 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,25 (1H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,52 (1H, s).

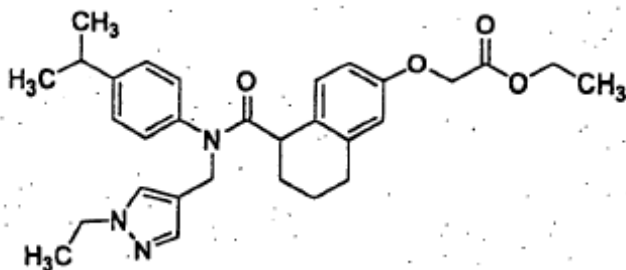
Ejemplo 257



25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,00 g) y bromoacetato de etilo (0,40 mL) como materiales de partida, se obtuvo 2-(5-[[N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)carbamóilo]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)acetato de etilo (1,09 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,28 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,45 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,39–1,56 (1H, m), 1,78–2,06 (3H, m), 2,61–2,85 (2H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,64–3,74 (1H, m), 4,12 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,18 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,56 (2H, s), 4,59 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,53 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,59 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,01 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,05 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,22 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,33 (1H, s), 7,41 (1H, s).

5 Ejemplo 258



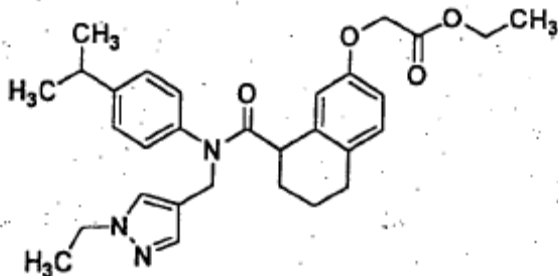
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando $\text{N-}[(1\text{-etilpirazol-4-il)metil}]\text{-6-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida}$ (1,00 g) como material de partida, se obtuvo 2-(5-{N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)carbamoil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)acetato de etilo (1,11 g).

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,30 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,45 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,39–1,57 (1H, m), 1,79–2,02 (3H, m), 2,52–2,67 (1H, m), 2,74–2,89 (1H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,59–3,69 (1H, m), 4,12 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,25 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,54 (2H, s), 4,59 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,81 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,58 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,65 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4\text{Hz}$), 6,82 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,04 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,22 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,33 (1H, s), 7,40 (1H, s).

15

Ejemplo 259



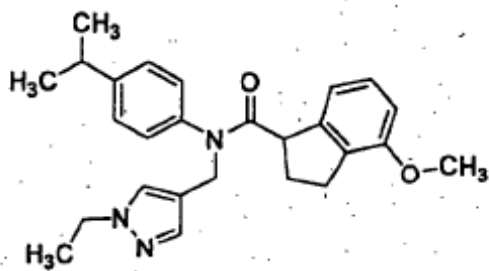
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando $\text{N-}[(1\text{-etilpirazol-4-il)metil}]\text{-7-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida}$ (1,00 g) como material de partida, se obtuvo 2-(8-{N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)carbamoil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)acetato de etilo (0,94 g).

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,31 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,45 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,37–1,55 (1H, m), 1,78–2,05 (3H, m), 2,51–2,65 (1H, m), 2,70–2,84 (1H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,61–3,72 (1H, m), 4,14 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,27 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,51 (2H, s), 4,65 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,76 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,50 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,65 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4\text{Hz}$), 6,95 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,05 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,23 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,31 (1H, s), 7,42 (1H, s).

25

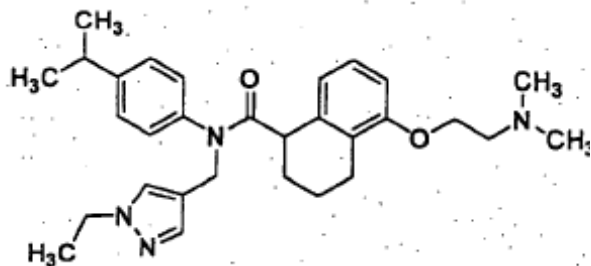
Ejemplo 260



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-metoxiindan-1-carboxílico (0,29 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,37, g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-4-metoxiindan-1-carboxamida (0,39 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,01–2,17 (1H, m), 2,24–2,39 (1H, m), 2,60–2,75 (1H, m), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,00–3,12 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,96 (1H, t, J = 6,2Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,65 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,79 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,66 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,99 7,16 (3H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,31 (1H, s), 7,39 (1H, s).

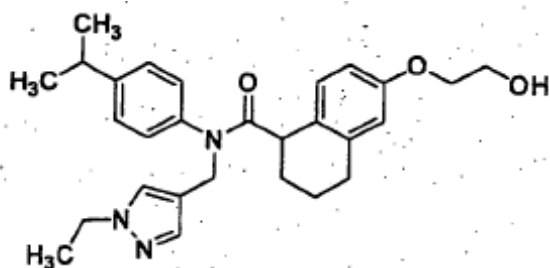
Ejemplo 261



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,42 g) e hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (0,22 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-[2-(dimetilamino)etiloxi]-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,15 g).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,39–1,53 (1H, m), 1,71–2,07 (3H, m), 2,35 (6H, s), 2,56–2,69 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 5,8Hz), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,66–3,75 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,8Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,58 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,54 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,98–7,22 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,33 (1H, s), 7,41 (1H, s).

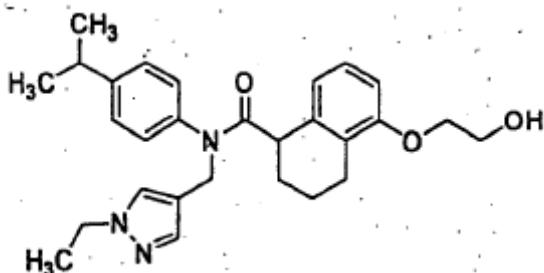
Ejemplo 262



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 256 usando 2-(5-{N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)carbamoil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)acetato de etilo (0,56 g) como material de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-6-(2-hidroxietoxi)-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,46 g). Punto de fusión: 137,3 °C.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,40–1,55 (1H, m), 1,80–2,12 (3H, m), 2,53–2,68 (1H, m), 2,77–3,00 (2H, m), 3,59–3,69 (1H, m), 3,87–3,95 (2H, m), 3,97–4,05 (2H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,60 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,81 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,60 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,33 (1H, s), 7,40 (1H, s).

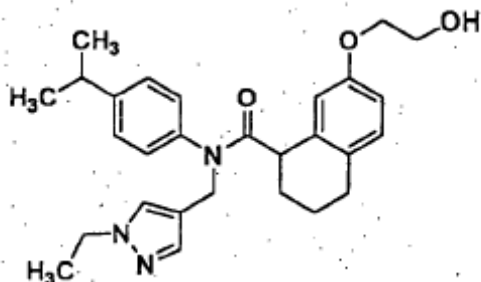
Ejemplo 263



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 256 usando 2-(5-{N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)carbamoil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)acetato de etilo (0,60 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,46 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,39–1,55 (1H, m), 1,77–2,19 (3H, m), 2,60–2,72 (2H, m), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,66–3,73 (1H, m), 3,87–3,96 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 4,3Hz) 4,13 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,59 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,97–7,10 (3H, m) 7,22 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,33 (1H, s), 7,40 (1H, s).

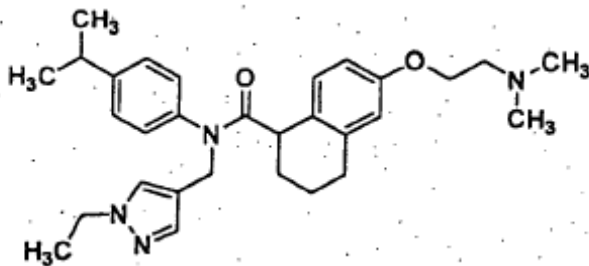
Ejemplo 264



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 256 usando 2-(8-{N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)carbamoil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)acetato de etilo (0,47 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-7-(2-hidroxi-etoxi)-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,40 g).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,39–1,55 (1H, m), 1,69–2,05 (3H, m), 2,51–2,84 (3H, m), 2,93 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,63–3,72 (1H, m), 3,82–3,98 (4H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,99 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,41 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,44 (2H, s).

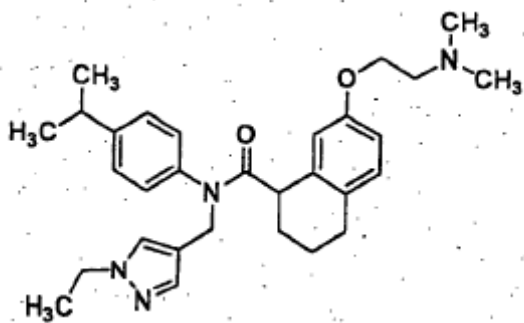
Ejemplo 265



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-6-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,42 g) e hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (0,22 g) como materiales de partida, se obtuvo 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,19 g).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,40–1,53 (1H, m), 1,69–2,04 (3H, m), 2,31 (6H, s), 2,52–2,67 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 5,8Hz), 2,73–2,90 (1H, m), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,60–3,70 (1H, m), 4,00 (2H, t, J = 5,8Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,58 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,59 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz) 6,80 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,32 (1H, s), 7,40 (1H, s).

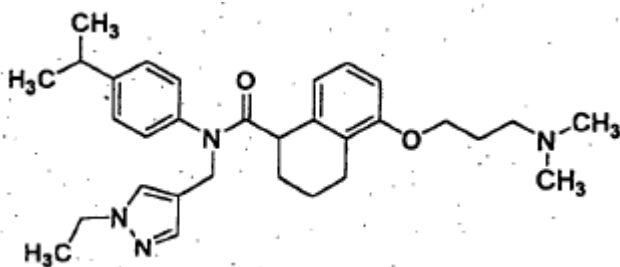
- 30 Ejemplo 266



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-7-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,42 g) e hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (0,22 g) como materiales de partida, se obtuvo 7-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,15 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,39–1,56 (1H, m), 1,77–2,07 (3H, m), 2,33 (6H, s), 2,50–2,83 (4H, m), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,63–3,73 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 5,8Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,63 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,78 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,68 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,32 (1H, s), 7,41 (1H, s).

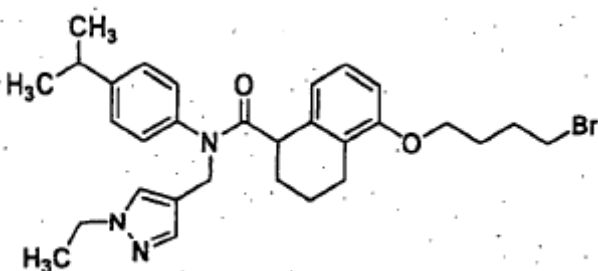
10 Ejemplo 267



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,42 g) e hidrocloreto de 3-cloro-N,N-dimetilpropilamina (0,24 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida. Esto se disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido oxálico (0,12 g). El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar 5-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida 3/2 oxalato (0,36 g). Punto de fusión: 142,6 °C.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,36–1,57 (1H, m), 1,72–2,07 (3H, m), 2,14–2,31 (2H, m), 2,52–2,67 (2H, m), 2,88 (6H, s), 2,92 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,20–3,47 (2H, m), 3,67–3,78 (1H, m), 3,92–4,08 (2H, m), 4,14 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,58 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,80 (1H, d, J = 13,9Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,96–7,10 (3H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,36 (1H, s), 7,40 (1H, s).

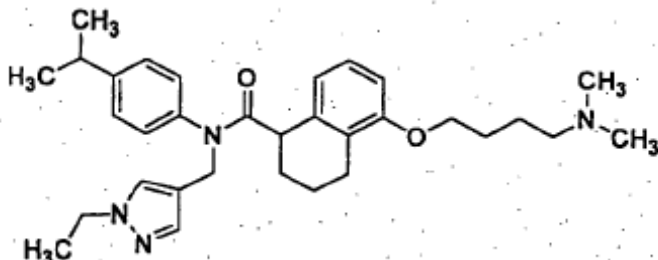
Ejemplo 268



25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,46 g) y 1,4-dibromobutano (1,33 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-(4-bromobutoxi)-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,52 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,38–1,51 (1H, m), 1,45 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,66–2,10 (7H, m), 2,57–2,69 (2H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,48 (2H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 3,65–3,75 (1H, m), 3,94 (2H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 4,13 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,58 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,84 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,54 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,62 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,96–7,09 (3H, m), 7,22 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,33 (1H, s), 7,41 (1H, s).

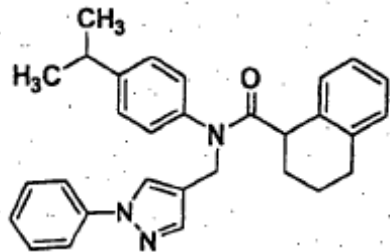
5 Ejemplo 269



A una solución 5-(4-bromobutoxi)-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (0,52 g) en acetonitrilo (10 mL) se añadieron hidrocloreto de dimetilamina (0,69 g) y carbonato de potasio (1,30 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió en agua y cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-[4-(dimetilamino)butoxi]-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (0,27 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,38–1,57 (1H, m), 1,45 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,64–2,07 (7H, m), 2,31 (6H, s), 2,39–2,71 (4H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,65–3,76 (1H, m), 3,92 (2H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 4,12 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,58 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J = 13,9\text{Hz}$), 6,53 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,62 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,96–7,10 (3H, m), 7,22 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,33 (1H, s), 7,41 (1H, s).

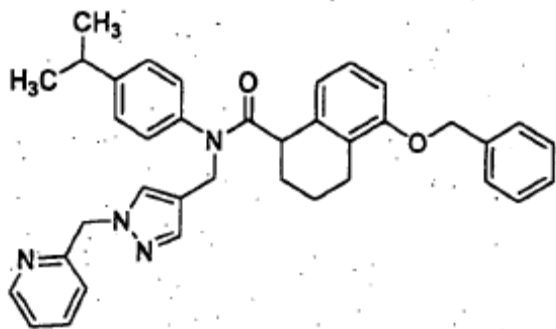
Ejemplo 270



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico (0,35 g) y (4-isopropilfenil)[(1-fenilpirazol-4-il)metil]amina (0,58 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-fenilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (0,42 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,41–1,60 (1H, m), 1,83–2,09 (3H, m), 2,59–2,72 (1H, m), 2,79–3,00 (2H, m), 3,70–3,81 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,89 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 6,90–6,99 (1H, m), 7,17 (5H, m), 7,21–7,31 (3H, m), 7,37–7,47 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,66 (2H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,94 (1H, s).

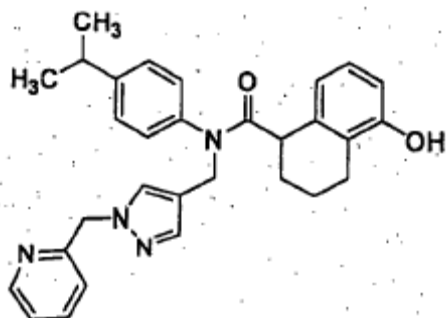
Ejemplo 271



A una solución de 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,27 g) en cloruro de metileno (2 mL) se añadieron hidrógeno-sulfato de tetra-n-butilamonio (0,66 g), hidrocloreuro de 2-(clorometil)piridina (0,19 g) y 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (2,26 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se dividió en agua y cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,19 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,56 (1H, m), 1,78–2,07 (3H, m), 2,61–2,82 (2H, m), 2,91 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,67–3,77 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,86 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,01 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,2Hz), 6,87–7,08 (4H, m), 7,15–7,49 (10H, m), 7,57–7,66 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 5,7Hz).

Ejemplo 272

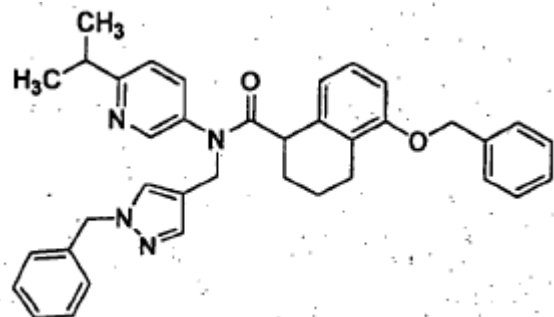


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,19 g) en forma de un material de partida, se obtuvo hidrocloreuro de 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,08 g).

MS (ESI) m/z: 481[MH]⁺

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,19 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,27–1,42 (1H, m), 1,70–2,00 (3H, m), 2,37–2,57 (2H, m), 2,91 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,50–3,60 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,73 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,56 (2H, s), 6,41 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,10–7,22 (3H, m), 7,27–7,37 (3H, m), 7,59–7,68 (1H, m), 7,74 (1H, s), 8,14 (1H, m), 8,73 (1H, d, J = 4,5Hz).

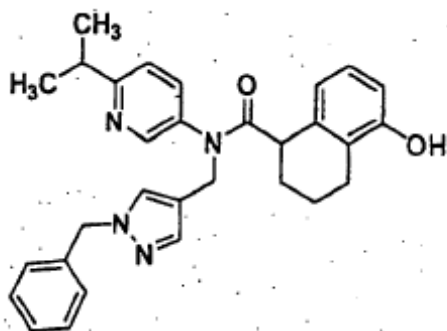
Ejemplo 273



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreuro de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,36 g) y bromuro de bencilo (0,18 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,34 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,54 (1H, m), 1,76–2,06 (3H, m), 2,61–2,78 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,58–3,68 (1H, m), 4,60 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,01 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,98 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,11–7,18 (3H, m), 7,22–7,43 (11H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,4Hz).

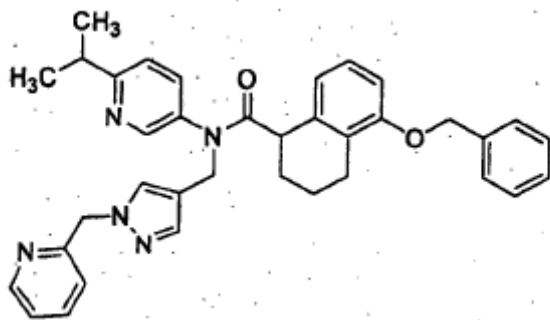
Ejemplo 274



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,34 g) como materiales de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,27 g).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37-1,55 (1H, m), 1,72-1,95 (3H, m), 2,37-2,58 (3H, m), 3,23-3,39 (1H, m), 4,63-4,90 (2H, m), 5,27 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,23-7,38 (4H, m), 7,60-7,88 (2H, m), 8,03-8,18 (1H, m), 8,69-8,82 (1H, m).

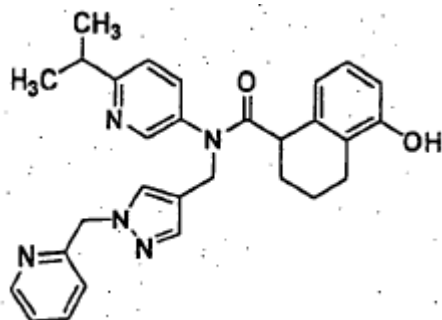
Ejemplo 275



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) e hidrocloreto de 2-(clorometil)piridina (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,74 g).

15 ^1H -RMN (CDCl $_3$) δ : 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38-1,57 (1H, m), 1,78-2,07 (3H, m), 2,61-2,82 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,58-3,67 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,86 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,03 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,90-7,03 (2H, m), 7,15-7,50 (10H, m), 7,58-7,67 (1H, m), 8,39 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,57 (1H, dd, J = 0,6, 4,8Hz).

Ejemplo 276

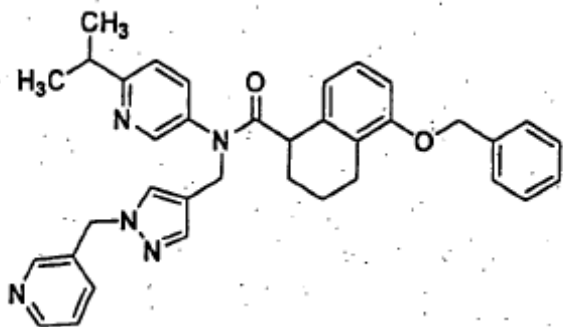


20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,56 g).

MS (ESI) m/z: 482 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37–1,55 (1H, m), 1,70–1,95 (3H, m), 2,34–2,58 (2H, m), 3,24–3,65 (2H, m), 4,50–5,05 (2H, m), 5,62 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,31–7,43 (1H, m), 7,63–7,90 (3H, m), 8,05–8,29 (2H, m), 8,63–8,79 (2H, m).

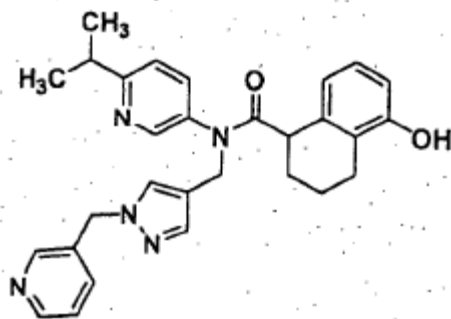
5 Ejemplo 277



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) e hidrocloreto de 3-(clorometil)piridina (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,68 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,55 (1H, m), 1,75–2,07 (3H, m), 2,60–2,82 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57–3,67 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,03 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,23–7,51 (10H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,57 (1H, dd, J = 1,6, 4,8Hz).

15 Ejemplo 278

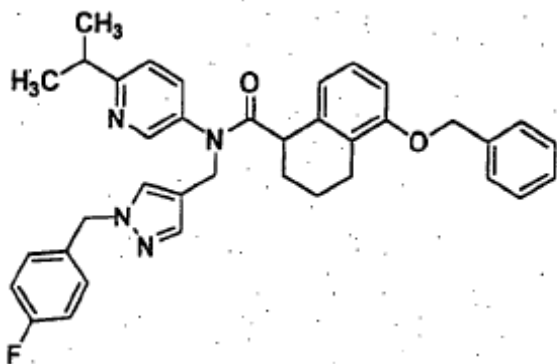


20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,51 g).

MS (ESI) m/z: 482 [MH]⁺

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,33–1,53 (1H, m), 1,69–1,93 (3H, m), 2,36–2,61 (2H, m), 3,20–3,64 (2H, m), 4,60–4,96 (2H, m), 5,55 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,30–7,44 (1H, m), 7,68–7,92 (2H, m), 7,98–8,16 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,61–8,82 (2H, m), 8,88 (1H, d, J = 5,1Hz).

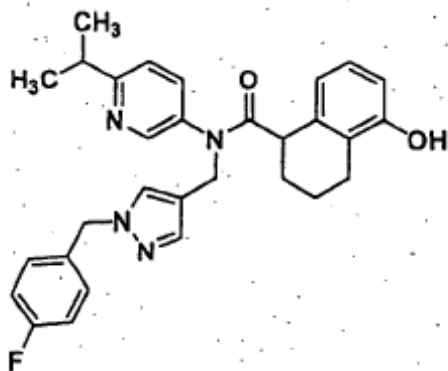
Ejemplo 279



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benzyloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y cloruro de 4-fluorobencilo (0,36 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benzyloxi-N-((1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,37–1,53 (1H, m), 1,77–2,07 (3H, m), 2,60–2,81 (2H, m), 3,08 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,57–3,66 (1H, m), 4,60 (1H, d, $J = 14,5\text{Hz}$), 4,84 (1H, d, $J = 14,5\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 5,22 (2H, m), 6,49 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,71 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,92–7,05 (3H, m), 7,11–7,20 (3H, m), 7,24–7,44 (8H, m), 8,36 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

Ejemplo 280

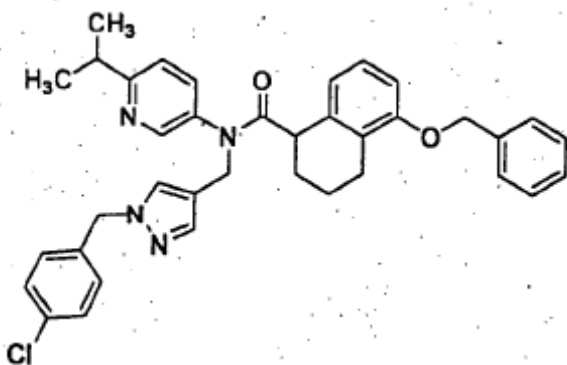


10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benzyloxi-N-((1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-((1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,59 g).

15 MS (ESI) m/z : 499 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,29 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,33–1,50 (1H, m), 1,68–1,94 (3H, m), 2,34–2,60 (2H, m), 3,20–3,63 (2H, m), 4,60–4,87 (2H, m), 5,26 (2H, s), 6,45 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,63 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,86 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,07–7,22 (4H, m), 7,25–7,37 (1H, m), 7,57–7,78 (2H, m), 7,92–8,10 (1H, m), 8,59–8,75 (1H, m).

Ejemplo 281

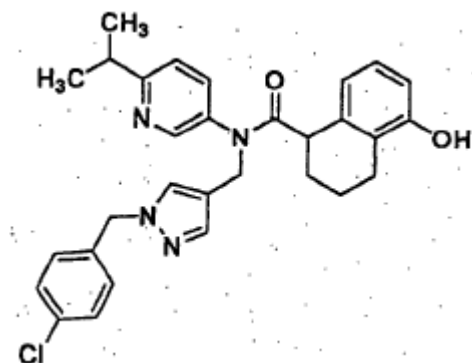


20

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y cloruro de 4-clorobencilo (0,48 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(4-clorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37–1,57 (1H, m), 1,77–2,07 (3H, m), 2,60–2,82 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57–3,67 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,03 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,97 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,24–7,43 (10H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 282

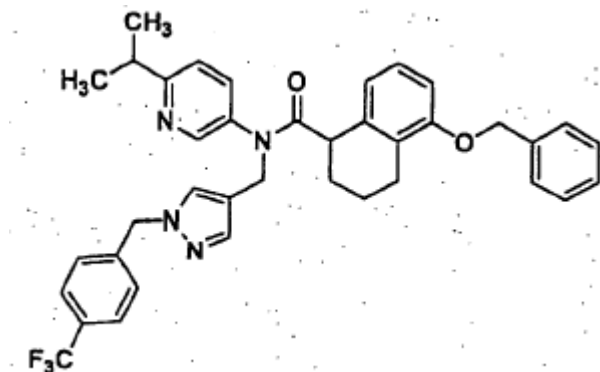


- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-({1-[(4-clorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-({1-[(4-clorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,65 g).

- 15 MS (ESI) m/z: 515 [MH]⁺

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,36–1,53 (1H, m), 1,67–1,95 (3H, m), 2,33–2,57 (2H, m), 3,17–3,67 (2H, m), 4,59–4,89 (2H, m), 5,27 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,22–7,36 (1H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,57–7,78 (2H, m), 7,90–8,08 (1H, m), 8,58–8,72 (1H, m).

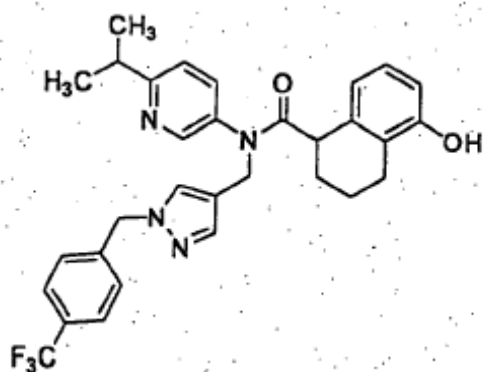
- 20 Ejemplo 283



- 25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y cloruro de 4-(trifluorometil)bencilo (0,48 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,84 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37–1,57 (1H, m), 1,78–2,07 (3H, m), 2,60–2,82 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,58–3,68 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,85 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,03 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,96 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,23–7,46 (10H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,2Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,4Hz)

- 30 Ejemplo 284

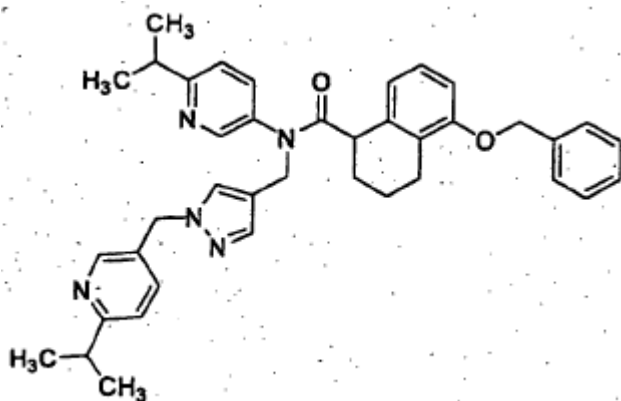


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,67 g).

MS (ESI) m/z: 549 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,33–1,50 (1H, m), 1,70–1,96 (3H, m), 2,34–2,59 (2H, m), 3,12–3,67 (2H, m), 4,64–4,87 (2H, m), 5,40 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,84 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,22–7,40 (3H, m), 7,57–7,77 (4H, m), 7,89–8,05 (1H, m), 8,56–8,71 (1H, m).

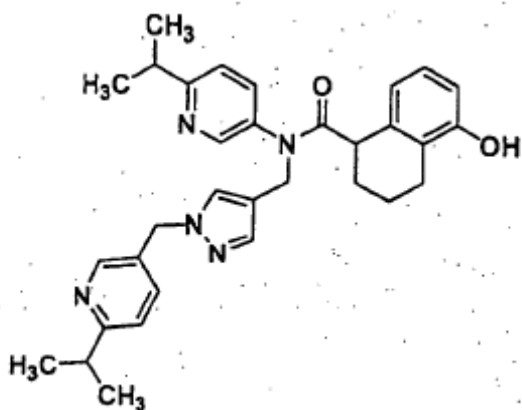
10 Ejemplo 285



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-isopropilpiridin-3-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 3-clorometil-6-isopropilpiridina (0,51 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-isopropilpiridin-3-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,77 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,28 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37–1,54 (1H, m), 1,77–2,07 (3H, m), 2,60–2,82 (2H, m), 2,99–3,17 (2H, m), 3,57–3,67 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,83 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,99 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,10–7,19 (2H, m), 7,25–7,45 (9H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,1Hz).

20 Ejemplo 286

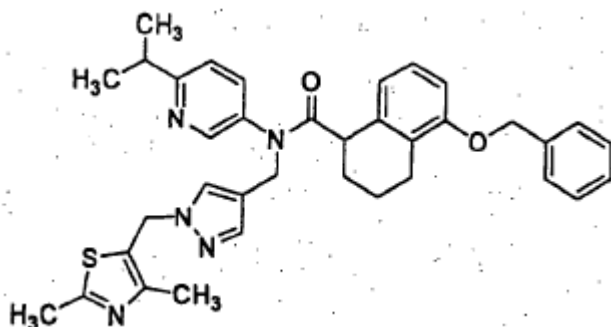


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-isopropilpiridin-3-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-isopropilpiridin-3-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,57 g).

MS (ESI) m/z: 524 [MH]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,35 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37 1,50 (1H, m), 1,70–1,97 (3H, m), 2,34–2,60 (2H, m), 3,23–3,62 (3H, m), 4,63–4,88 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,30–7,45 (1H, m), 7,72–7,89 (2H, m), 7,96–8,16 (2H, m), 8,25 (1H, dd, J = 1,8, 8,1Hz), 8,58–8,78 (2H, m).

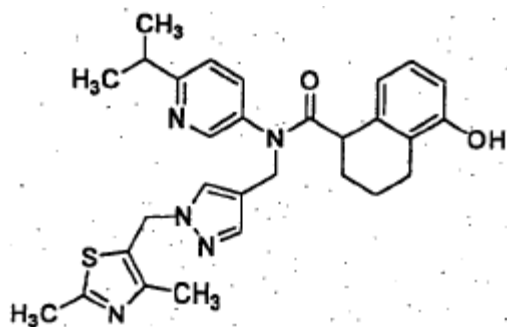
Ejemplo 287



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 5-(clorometil)-2,4-dimetiltiazol (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(2,4-dimetiltiazol-5-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,92 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37–1,57 (1H, m), 1,77–2,09 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,67–2,83 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57–3,67 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,82 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,01 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,24–7,42 (8H, m), 8,36 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 288

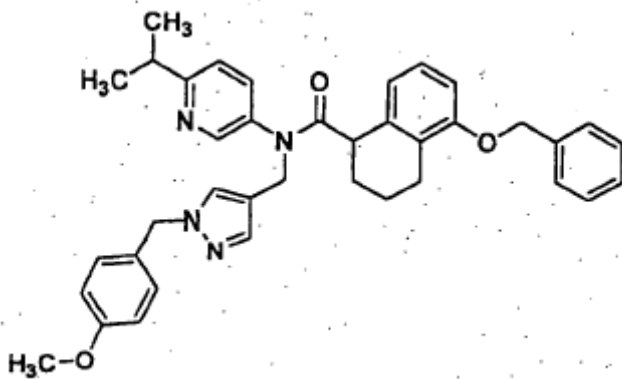


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-({1-[(2,4-dimetiltiazol-5-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,91 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-({1-[(2,4-dimetiltiazol-il)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,35 g).

5 MS (ESI) m/z: 516 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,34–1,50 (1H, m), 1,70–1,95 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,37–2,57 (2H, m), 2,62 (3H, s), 3,17–3,67 (2H, m), 4,60–4,85 (2H, m), 5,43 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,25–7,39 (1H, m), 7,60–7,80 (2H, m) 7,92–8,07 (1H, m), 8,57–8,72 (1H, m).

Ejemplo 289

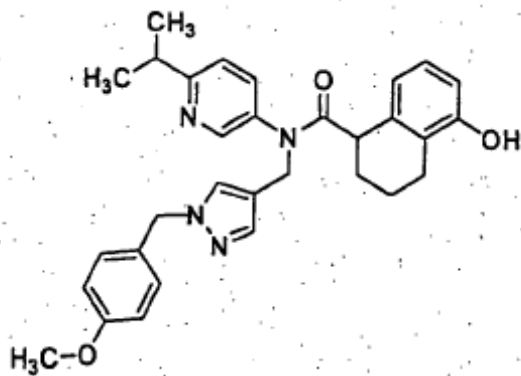


10

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]carboxamida (0,78 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (0,41 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,69 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37–1,53 (1H, m), 1,75–2,07 (3H, m), 2,60–2,82 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57–3,67 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,59 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,83 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,86 (2H, d, J = 6,3Hz), 6,99 (1H, t, J = 8,1Hz), 7,10–7,18 (3H, m) 7,23–7,45 (8H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 290



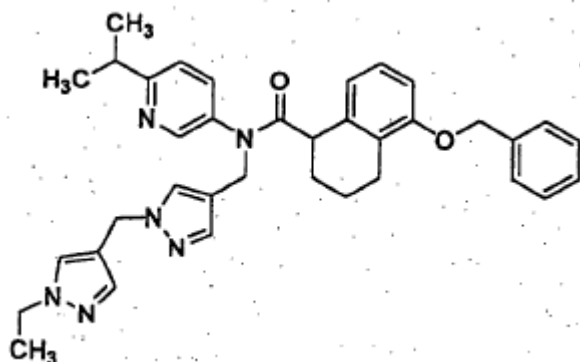
20

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,69 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,54 g).

25 MS (ESI) m/z: 511 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,31–1,50 (1H, m), 1,70–1,96 (3H, m), 2,35–2,60 (2H, m), 3,10–3,70 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,61–4,85 (2H, m), 5,18 (2H, s), 6,43 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,80–6,92 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,22–7,34 (1H, m), 7,51–7,68 (2H, m), 7,83–7,97 (1H, m), 8,52–8,67 (1H, m).

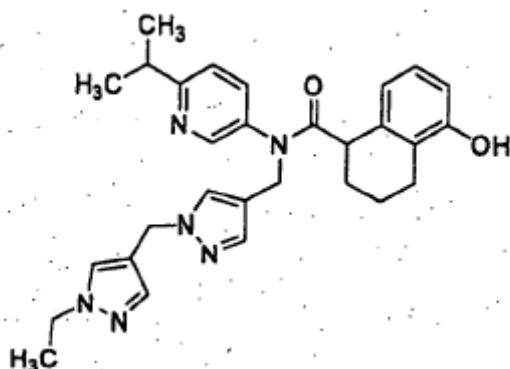
Ejemplo 291



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benzyloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 4-clorometil-1-etilpirazol (0,43 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benzyloxi-N-((1-ethylpirazol-4-il)metil)pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,58 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,46 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,38–1,55 (1H, m), 1,73–2,07 (3H, m), 2,60–2,80 (2H, m), 3,08 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,57–3,66 (1H, m), 4,14 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,58 (2H, s), 4,65 (1H, d, $J = 14,7\text{Hz}$), 4,78 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,02 (2H, s), 6,16 (1H, s), 6,52 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,72 (1H, d, $J = 5,1\text{ Hz}$), 7,03 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,17 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,23–7,56 (9H, m), 8,35 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

10 Ejemplo 292

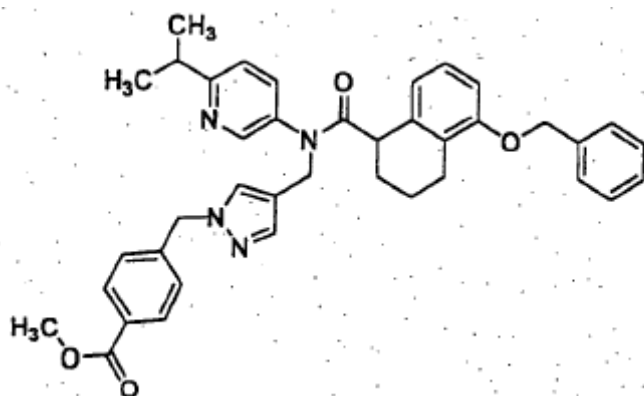


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benzyloxi-N-((1-ethylpirazol-4-il)metil)pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,44 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-((1-ethylpirazol-4-il)metil)pirazol-4-il)metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,34 g).

MS (ESI) m/z : 499 $[\text{MH}]^+$

20 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,28 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,32 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,38–1,50 (1H, m), 1,70–1,96 (3H, m), 2,36–2,58 (2H, m), 3,08–3,50 (2H, m), 4,08 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,58–4,81 (2H, m), 5,10 (2H, s), 6,43 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,62 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,87 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,18–7,36 (2H, m), 7,48–7,68 (3H, m), 7,82–7,97 (1H, m), 8,50–8,63 (1H, m).

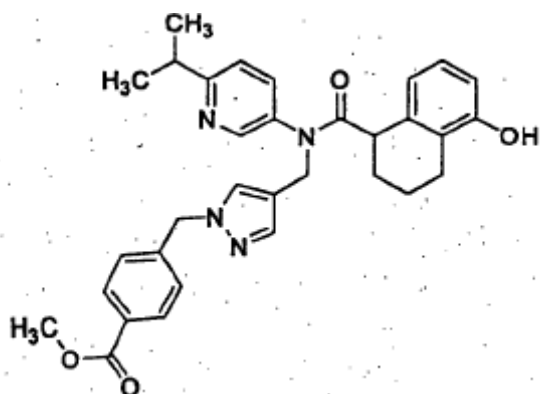
Ejemplo 293



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,31 g) como materiales de partida, se obtuvo 4-[(4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)amino]metil]pirazol-1-il)metil]benzoato de metilo (0,61 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37–1,54 (1H, m), 1,77–2,08 (3H, m), 2,60–2,82 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,58–3,68 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,62 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,85 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,03 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,98 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,14–7,46 (12H, m), 8,01 (1H, dd, J = 1,7, 8,3Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,4Hz).

10 Ejemplo 294

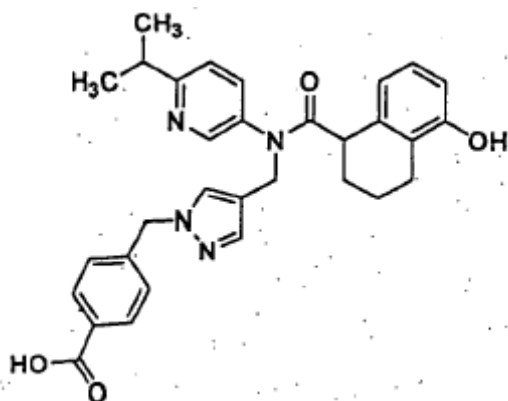


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 4-[(4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)amino]metil]pirazol-1-il)metil]benzoato de metilo (0,61 g) en forma de un material de partida, se obtuvo hidrocloreto de 4-[(4-[[N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)amino]metil]pirazol-1-il)metil]benzoato de metilo (0,51).

MS (ESI) m/z: 539 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,28 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,35–1,50 (1H, m), 1,72–1,97 (3H, m), 2,36–2,60 (2H, m), 3,15–3,70 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,65–4,90 (2H, m), 5,38 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,29–7,42 (1H, m), 7,58–7,75 (1H, m), 7,90–8,02 (4H, m), 8,58–8,71 (1H, m).

20 Ejemplo 295

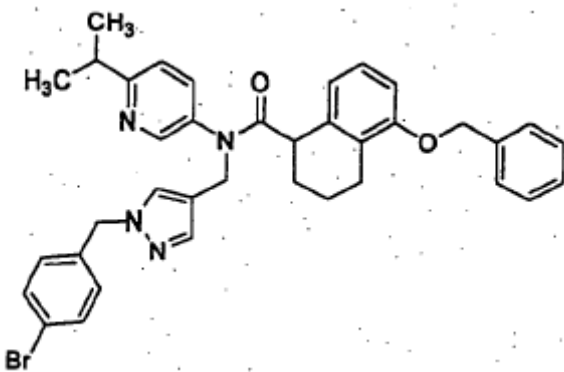


4-[(4-[[N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)amino]metil]pirazol-1-il)metil]benzoato de metilo (0,36 g) se disolvió en un disolvente mixto (4 mL) de etanol:1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (1: 1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió en agua y tolueno. Ácido cítrico se añadió a la capa acuosa hasta acidificar la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. A ello se añadió 4 mol/L de HCl/dioxano. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar hidrocloreto de 4-[(4-[[N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)amino]metil]pirazol-1-il)metil]benzoico (0,27 g).

MS (ESI) m/z: 525 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,26 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,33-1,51 (1H, m), 1,70-1,98 (3H, m), 2,34-2,60 (2H, m), 3,07-3,60 (2H, m), 4,65-4,89 (2H, m), 5,37 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,9Hz), 7,27-7,40 (1H, m), 7,52-7,73 (2H, m), 7,80-7,97 (3H, m), 8,50-8,68 (1H, m).

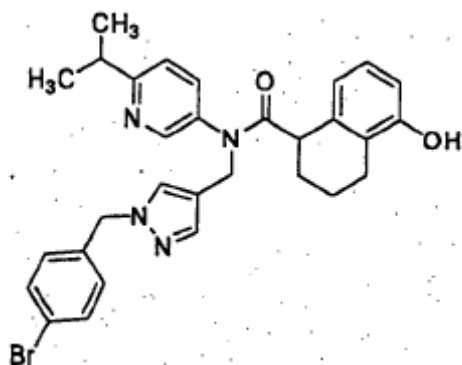
15 Ejemplo 296



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y cloruro de 4-bromobencilo (0,75 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(4-bromofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38-1,54 (1H, m), 1,75-2,07 (3H, m), 2,61-2,82 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57-3,67 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,03 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,97 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,25-7,49 (10H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,4Hz).

25 Ejemplo 297

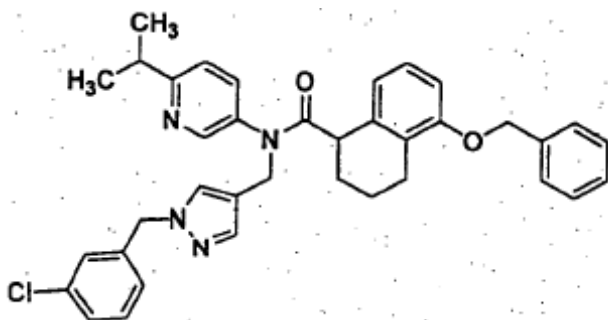


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-((1-((4-bromofenil)metil)pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-((1-((4-bromofenil)metil)pirazol-4-il)metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,68 g).

MS (ESI) m/z: 559, 561 [MH]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,34–1,52 (1H, m), 1,69–1,95 (3H, m), 2,34–2,58 (2H, m), 3,18–3,66 (2H, m), 4,62–4,90 (2H, m), 5,26 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,23–7,42 (1H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,59–7,79 (2H, m), 7,92–8,10 (1H, m), 8,60–8,79 (1H, m).

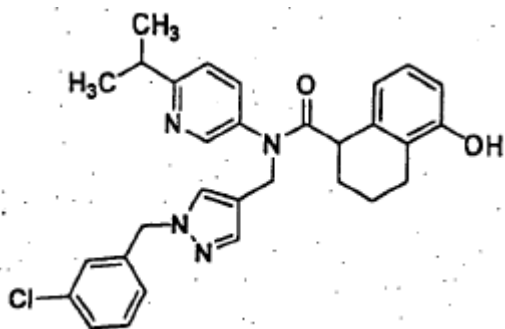
Ejemplo 298



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271, usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-((pirazol-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y cloruro de 3-clorobencilo (0,38 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-((1-((3-clorofenil)metil)pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,77 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,56 (1H, m), 1,87–2,07 (3H, m), 2,62–2,83 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,58–3,68 (1H, m), 4,62 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,93–7,19 (3H, m), 7,24–7,47 (11H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,4Hz).

20 Ejemplo 299



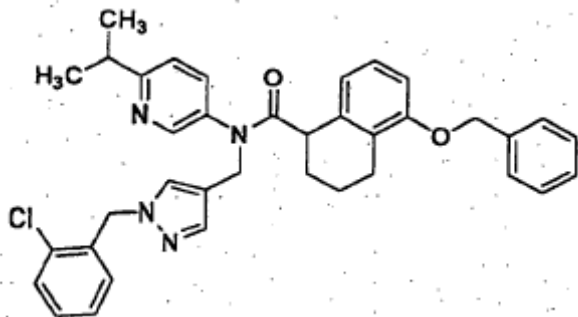
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-((1-((3-clorofenil)metil)pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,77 g)

como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-({1-[(3-clorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,62 g).

MS (ESI) m/z: 515 [MH]⁺

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,34-1,54 (1H, m), 1,70-1,96 (3H, m), 2,37-2,62 (2H, m) 3,21-3,70 (2H, m), 4,60-4,92 (2H, m), 5,30 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,6,3 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,02-7,12 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,27-7,44 (3H, m), 7,62-7,82 (2H, m), 7,93-8,12 (1H, m), 8,63-8,85 (1H, m).

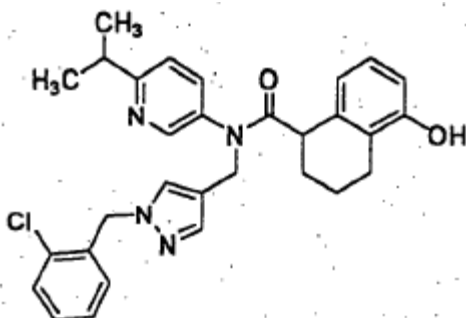
Ejemplo 300



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benzyloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78,8) y cloruro de 2-clorobencilo (0,38 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benzyloxi-N-({1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,77 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38-1,55 (1H, m), 1,76-2,08 (3H, m), 2,61-2,82 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57-3,67 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,96-7,06 (2H, m), 7,13-7,45 (12H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 301

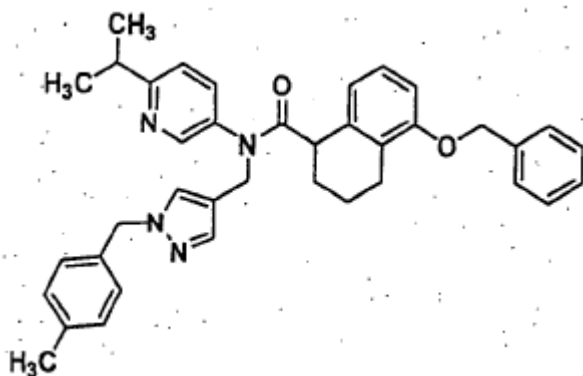


20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benzyloxi-N-({1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g) como un material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-({1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,61 g).

MS (ESI) m/z: 515 [MH]⁺

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,32-1,53 (1H, m), 1,70-1,98 (3H, m), 2,36-2,61 (2H, m), 3,21-3,67 (2H, m) 4,64-4,90 (2H, m), 5,37 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,79-6,91 (2H, m), 7,23-7,50 (4H, m), 7,57-7,85 (2H, m), 7,93-8,17 (1H, m), 8,62-8,94 (1H, m).

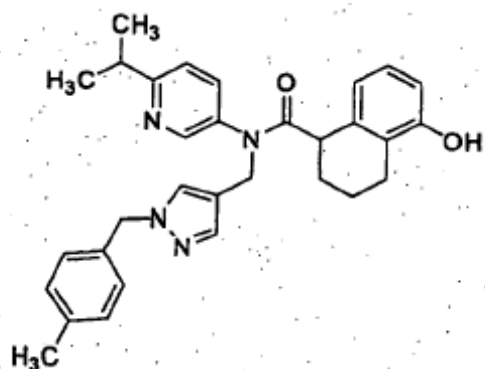
Ejemplo 302



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y cloruro de 4-metilbencilo (0,42 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,53 (1H, m), 1,77–2,07 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,62–2,80 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57–3,64 (1H, m), 4,60 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,03 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,99 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,03–7,18 (5H, m), 7,24–7,42 (8H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,4Hz).

10 Ejemplo 303

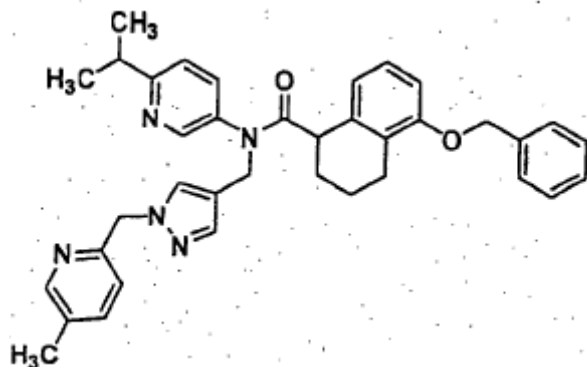


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilfenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g) como materiales de partida, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilfenil)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,55 g).

MS (ESI) m/z: 495 $[\text{MH}]^+$

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,35–1,52 (1H, m), 1,68–1,95 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,34–2,58 (2H, m), 3,25–3,63 (2H, m), 4,65–4,91 (2H, m), 5,21 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,14 (2H, d, J = 7,9Hz), 7,25–7,40 (1H, m), 7,64–7,86 (2H, m), 7,99–8,17 (1H, m), 8,66–8,82 (1H, m).

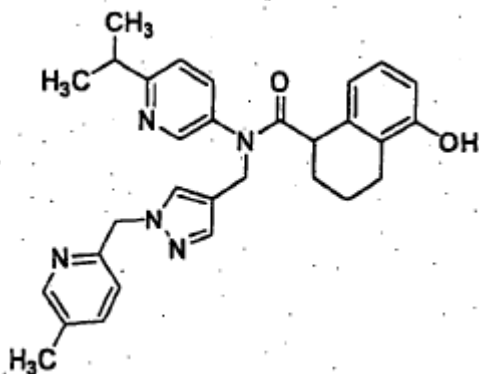
Ejemplo 304



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 2-(clorometil)-5-metilpiridina (0,43 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,71 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,57 (1H, m), 1,74–2,09 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,61–2,80 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,58–3,67 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,85 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,03 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,24–7,49 (9H, m), 8,38 (2H, s).

10 Ejemplo 305

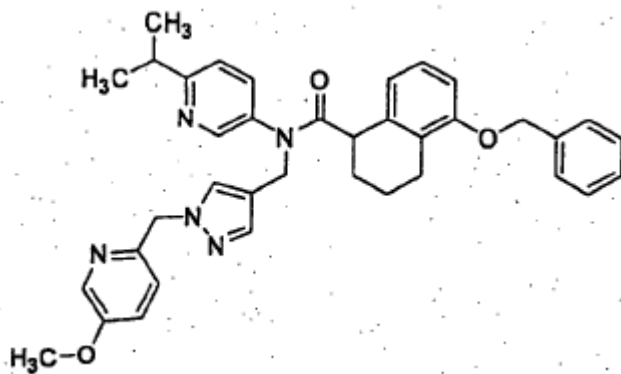


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,71 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,62 g).

MS (ESI) m/z: 496 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,33–1,55 (1H, m), 1,71–1,97 (3H, m), 2,43 (3H, s), 2,36–2,59 (2H, m), 3,29–3,64 (2H, m), 4,62–4,91 (2H, m), 5,67 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,28–7,41 (2H, m), 7,72–7,96 (2H, m), 8,12–8,29 (2H, m), 8,63–8,80 (2H, m).

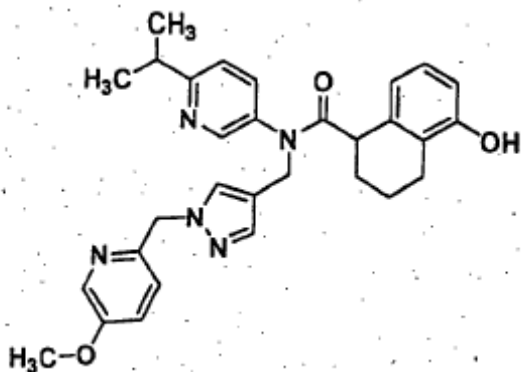
Ejemplo 306



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4 il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 6-clorometil-3-metoxipiridina (0,47 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,63 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,41–1,57 (1H, m), 1,76–2,09 (3H, m), 2,61–2,82 (2H, m), 3,08 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,68–3,77 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,65 (1H, d, $J = 14,5\text{Hz}$), 4,84 (1H, d, $J = 14,5\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,54 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,71 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,95–7,05 (2H, m), 7,11–7,19 (2H, m), 7,25–7,47 (8H, m), 8,25 (1H, d, $J = 2,9\text{Hz}$), 8,37 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

Ejemplo 307

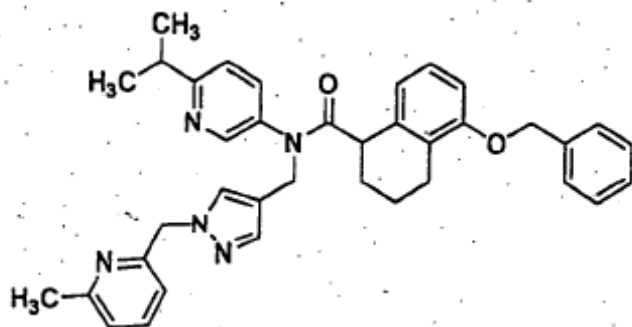


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,61 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,46 g).

MS (ESI) m/z : 512 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,31 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,37–1,54 (1H, m), 1,71–1,95 (3H, m), 2,36–2,60 (2H, m), 3,31–3,65 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,67–4,90 (2H, m), 5,49 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,65 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,88 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,24 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,29–7,42 (1H, m), 7,71–7,96 (3H, m), 8,13–8,29 (1H, m), 8,44 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$), 8,70–8,84 (1H, m).

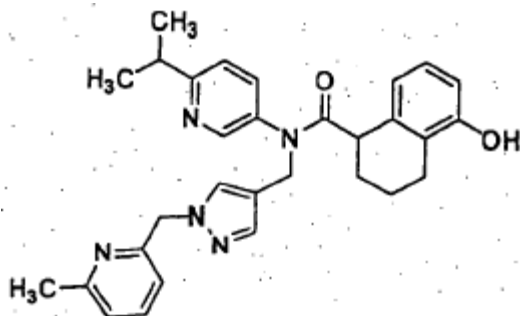
Ejemplo 308



5 Por medio de la reacción y el tratamiento en la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 2-clorometil-6-metilpiridina (0,43 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,75 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,56 (1H, m), 1,77–2,10 (3H, m), 2,55 (3H, s), 2,62–2,83 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,58–3,68 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 1,4Hz), 4,86 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,03 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,64–6,75 (2H, m), 6,94–7,08 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,25–7,55 (9H, m), 8,39 (1H, d, J = 2,4Hz).

10 Ejemplo 309

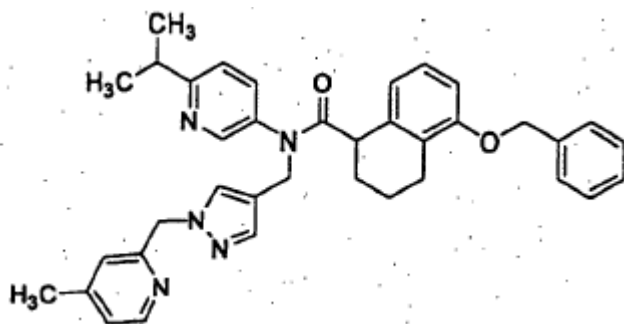


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,74 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,63 g).

MS (ESI) m/z: 496 $[\text{MH}]^+$

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,32–1,53 (1H, m), 1,70–1,99 (3H, m), 2,34–2,58 (2H, m), 2,72 (3H, s), 3,15–3,34 (1H, m), 3,45–3,62 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 15,6Hz), 4,83 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,68 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,29–7,48 (1H, m), 7,61–8,32 (5H, m), 8,57–8,74 (1H, m).

Ejemplo 310

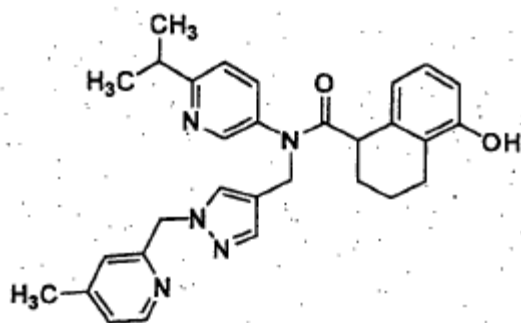


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 2-

(clorometil)-4-metilpiridina (0,53 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,67 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,38–1,57 (1H, m), 1,75–2,08 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,60–2,82 (2H, m), 3,08 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,57–3,69 (1H, m), 4,67 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,85 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,55 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,72 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,80 (1H, s), 6,93–7,06 (2H, m), 7,13–7,50 (9H, m), 8,33–8,46 (2H, m).

Ejemplo 311

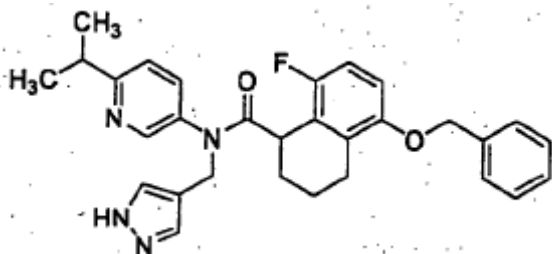


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,67 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,57 g).

MS (ESI) m/z : 496 $[\text{MH}]^+$

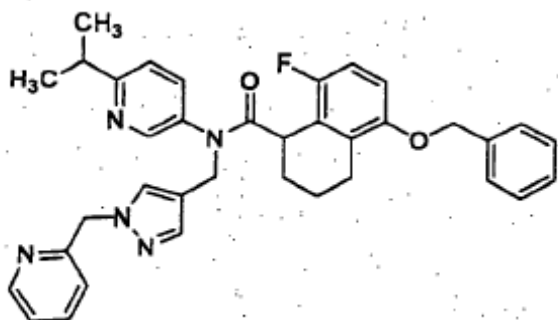
$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,30 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,35–1,51 (1H, m), 1,70–1,97 (3H, m), 2,36–2,62 (5H, m), 3,19–3,39 (1H, m), 3,45–3,64 (1H, m), 4,71 (1H, d, $J = 14,0\text{Hz}$), 4,85 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,69 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,64 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,87 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,25–7,47 (2H, m), 7,63–8,20 (4H, m), 8,62–8,80 (2H, m).

Ejemplo 312



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 82 usando 1-(terc-butiloxycarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (1,41 g) y 5-benciloxi-8-fluoro-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (2,83 g) como materiales de partida, se obtuvo hidrocloreto de 5-benciloxi-8-fluoro-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,62 g). Punto de fusión: 194,7 °C.

Ejemplo 313

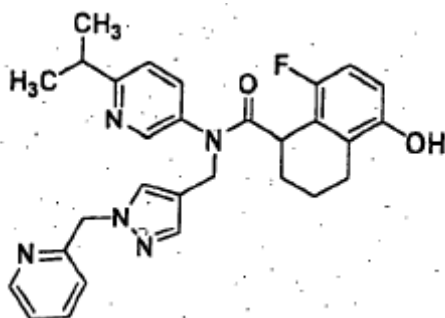


25

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando 5-benciloxi-8-fluoro-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,79 g) y hidrocloreto de 2-(clorometil)piridina (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-8-fluoro-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,69 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,43–1,58 (1H, m), 1,65–2,02 (3H, m), 2,55–2,82 (2H, m), 3,10 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,60–3,70 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 14,6Hz), 4,87 (1H, d, J = 14,6Hz), 5,00 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,61–6,77 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,14–7,48 (10H, m), 8,59–8,43 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,53–8,60 (1H, m).

Ejemplo 314

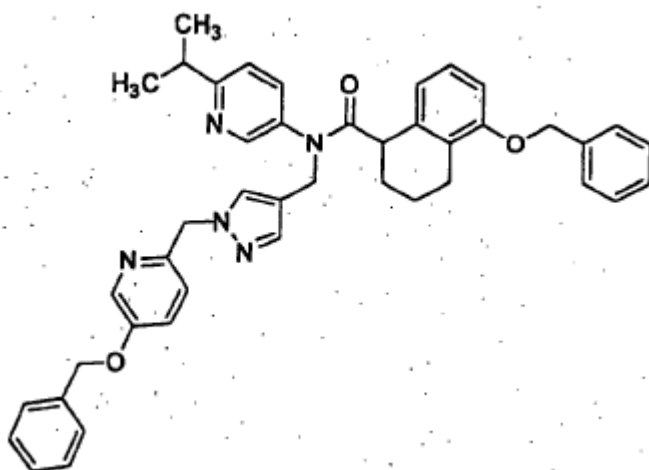


- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-8-fluoro-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,69 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloreto de 8-fluoro-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,69 g).

MS (ESI) m/z: 500 $[\text{MH}]^+$

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,32 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,57 (1H, m), 1,63–1,92 (3H, m), 2,33–2,60 (2H, m), 3,26–3,44 (1H, m), 3,50–3,65 (1H, m), 4,60 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,87 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,64 (2H, s), 6,58–6,78 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,36 (1H, s), 7,64–7,87 (3H, m), 8,00–8,13 (1H, m), 8,19–8,36 (1H, m), 8,44–8,58 (1H, m), 8,78 (1H, d, J = 5,1Hz).

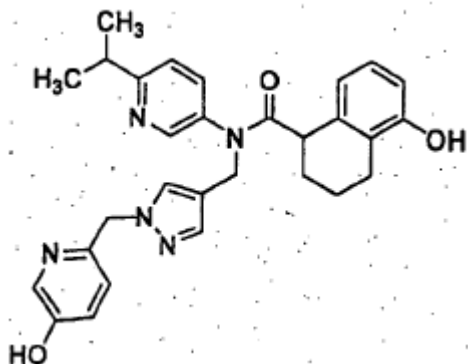
Ejemplo 315



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-((1-((5-benciloxi)piridin-2-il)metil)pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 3-(benciloxi)-6-(clorometil)piridina (0,81 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-((1-((5-benciloxi)piridin-2-il)metil)pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,75 g).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37–1,54 (1H, m), 1,77–2,07 (3H, m), 2,60–2,80 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57–3,67 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,02 (2H, s), 5,09 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,98 (2H, t, J = 8,3Hz), 7,13–7,48 (15H, m), 8,32 (1H, d, J = 2,7Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 316

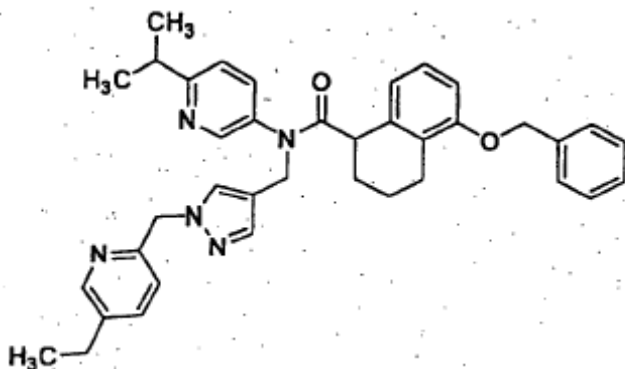


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-({1-[(5-(benciloxi)piridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,74 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-({1-[(5-hidroxipiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,57 g).

MS (ESI) m/z: 498 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,57 (1H, m), 1,70–1,97 (3H, m), 2,33–2,63 (2H, m), 3,26–3,67 (2H, m), 4,62–4,93 (2H, m), 5,56 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,28–7,44 (2H, m), 7,68–7,95 (3H, m), 8,08–8,23 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,7Hz), 8,67–8,83 (1H, m).

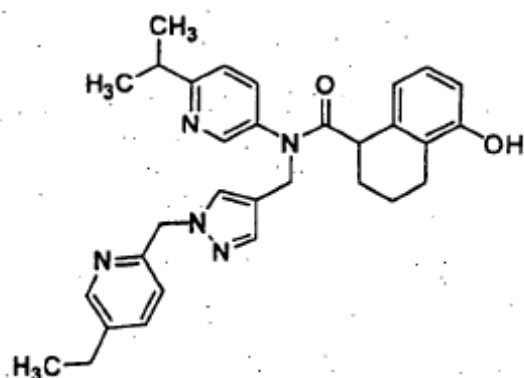
Ejemplo 317



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreuro de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 2-clorometil-5-etilpiridina (0,58 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(5-etilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,75 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,6Hz), 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37–1,55 (1H, m), 1,77–2,07 (3H, m), 2,63 (2H, q, J = 7,6Hz), 2,65–2,82 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,58–3,68 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,85 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,03 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,0Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,01 (1H, t, J = 8,2Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,25–7,50 (9H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,9Hz).

Ejemplo 318

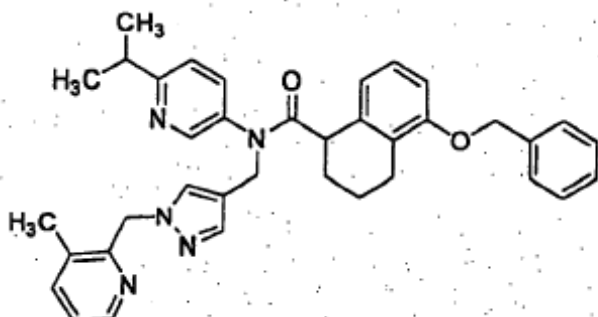


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando 5-benciloxi-N-((1-((5-
 5 etilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,75 g)
 como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de N-((1-((5-etilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil)-5-hidroxi-N-
 (6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,61 g).

MS (ESI) m/z: 510 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,32-1,53 (1H, m), 1,70-1,97 (3H, m), 2,33-
 2,57 (2H, m), 2,74 (2H, q, J = 7,5Hz), 3,20-3,37 (1H, m), 3,43-3,63 (1H, m), 4,62-4,90 (2H, m), 5,63 (2H, s), 6,48
 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,32-7,42 (1H, m), 7,65-
 7,91 (2H, m), 8,02-8,27 (2H, m), 8,57-8,77 (2H, m).

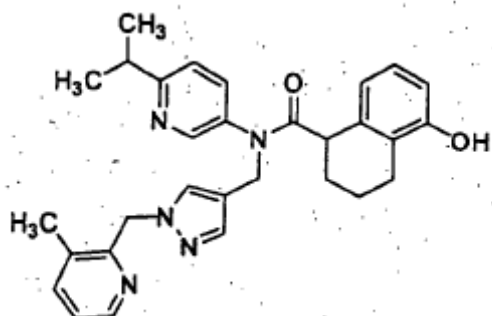
Ejemplo 319



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreuro de 5-
 15 benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-((pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 2-
 clorometil-3-metilpiridina (0,53 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-
 ((1-((3-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38-1,54 (1H, m), 1,12-2,07 (3H, m), 2,30 (3H, s), 2,59-2,79 (2H, m),
 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,56-3,66 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,81 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,42
 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,93-7,03 (1H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 7,23-7,50 (9H, m),
 8,36 (1H, d, J = 2,1Hz), 8,42 (1H, dd, J = 1,2,4,8Hz).

Ejemplo 320

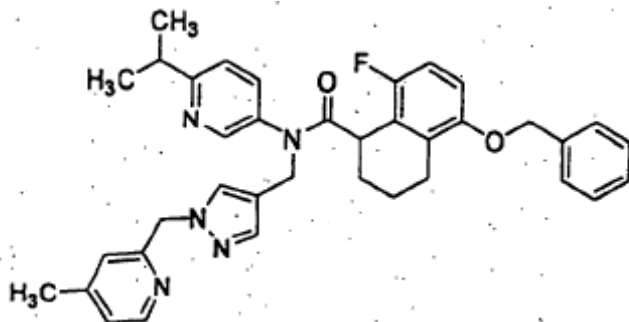


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,74 g) en forma de un material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,65 g).

5 MS (ESI) m/z: 496 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,32-1,52 (1H, m), 1,70-1,97 (3H, m), 2,30 (3H, s), 2,38-2,60 (2H, m), 3,17-3,33 (1H, m), 3,43-3,60 (1H, m), 4,60-4,86 (2H, m), 5,70 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,23-7,37 (1H, m), 7,58-8,09 (4H, m), 8,25 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,54-8,70 (2H, m).

Ejemplo 321



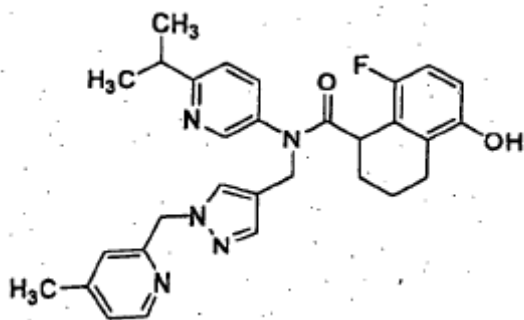
10

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-8-fluoro-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,81 g) y 2-clorometil-4-metilpiridina (0,54 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-8-fluoro-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,77 g).

15

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,43-1,57 (1H, m), 1,67-2,03 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,57-2,84 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,60-3,72 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,67 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,00 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,62-6,77 (3H, m), 7,02 (1H, d, J = 4,8Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,24-8,07 (8H, m), 8,35-8,45 (2H, m).

Ejemplo 322



20

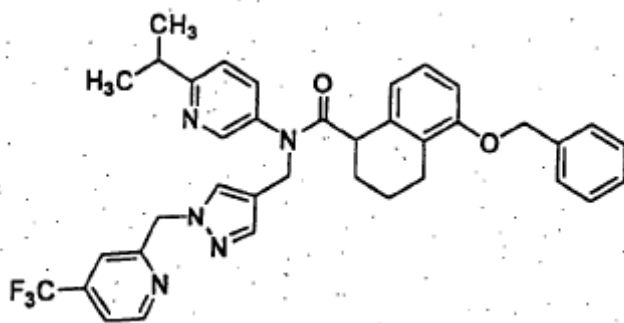
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-8-fluoro-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de 8-fluoro-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,64 g).

25

MS (ESI) m/z: 514 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38-1,56 (1H, m), 1,61-1,93 (3H, m), 2,33-2,59 (5H, m), 3,18-3,37 (1H, m), 3,50-3,63 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,68 (2H, s), 6,60-6,77 (3H, m), 7,26 (1H, s), 7,36 (1H, m), 7,63-8,05 (4H, m), 8,41-8,53 (1H, m), 8,73 (1H, d, J = 6,0Hz).

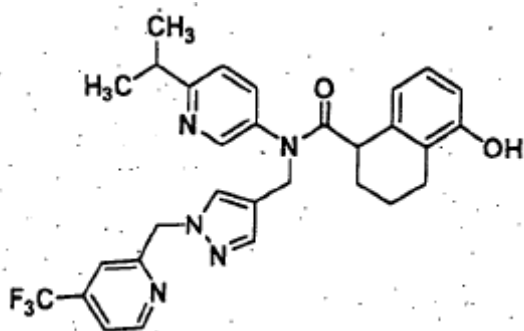
30 Ejemplo 323



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 2-clopropometil-4-trifluorometilpiridina (0,67 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,79 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,40–1,57 (1H, m), 1,75–2,07 (3H, m), 2,59–2,81 (2H, m), 3,09 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,59–3,68 (1H, m), 4,69 (1H, d, $J = 14,7\text{Hz}$), 4,85 (1H, d, $J = 14,7\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 5,48 (2H, s), 6,54 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,72 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,00 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,10–7,47 (10H, m), 7,55 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,76 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$).

10 Ejemplo 324

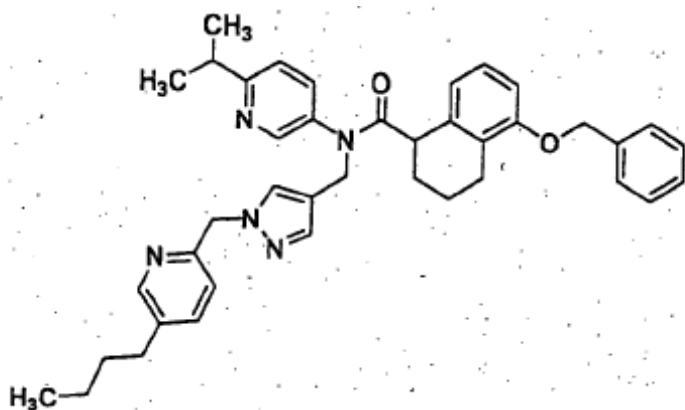


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,63 g).

MS (ESI) m/z : 550 $[\text{MH}]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,29 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,35–1,53 (1H, m), 1,68–1,95 (3H, m), 2,35–2,59 (2H, m), 3,16–3,34 (1H, m), 3,44–3,62 (1H, m), 4,63–4,92 (2H, m), 5,53 (2H, s), 6,46 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,63 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,85 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,28–7,42 (2H, m), 7,60–8,06 (4H, m), 8,58–8,75 (1H, m), 8,84 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$).

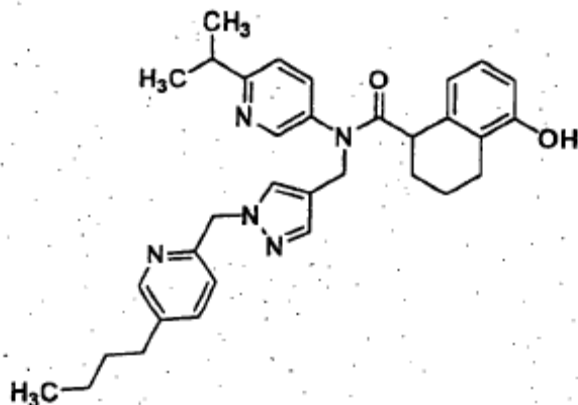
20 Ejemplo 325



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreuro de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 5-butil-2-clorometilpiridina (0,66 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(5-butilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,21–1,68 (11H, m), 1,78–2,07 (3H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,67–2,79 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57–3,67 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,85 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,24–7,48 (10H, m), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 326



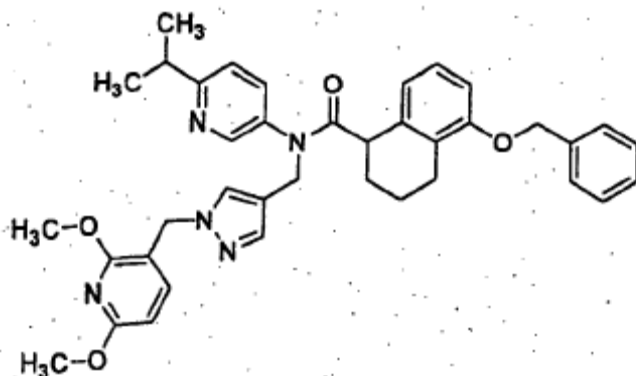
10

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-({1-[(5-butilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (0,76 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloreuro de N-({1-[(5-butilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,62 g).

- 15 MS (ESI) m/z: 538 [MH]⁺

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 0,90 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,18–1,63 (11H, m), 1,71–1,97 (3H, m), 2,37–2,60 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,13–3,32 (1H, m), 3,43–3,61 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 13,5Hz), 4,82 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,59 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,29–7,42 (1H, m), 7,58–8,19 (4H, m), 8,55–8,72 (2H, m).

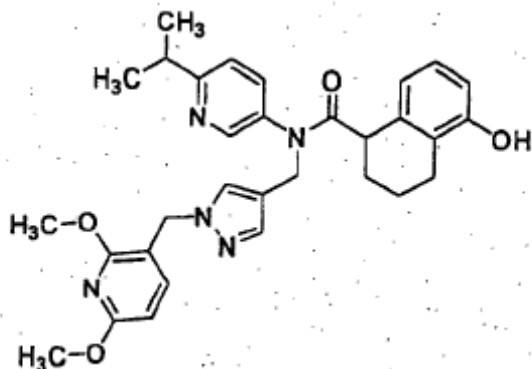
20 Ejemplo 327



- 25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreuro de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 3-clorometil-2,6-dimetoxipiridina (0,56 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,69 g).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,55 (1H, m), 1,76–2,08 (3H, m), 2,60–2,81 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57–3,67 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,63 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,80 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,27 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,53 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,23–7,44 (9H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 328

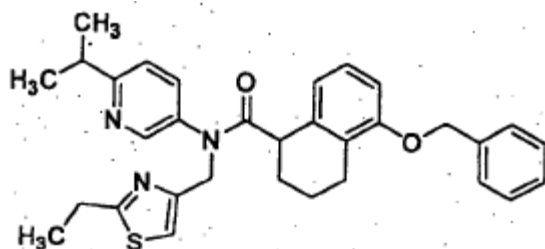


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-((1-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,68 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de N-((1-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]pirazol-4-il)metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,16 g).

MS (ESI) m/z: 542 [MH]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,26 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,30–1,50 (1H, m), 1,69–1,95 (3H, m), 2,32–2,59 (2H, m), 3,07–3,26 (1H, m), 3,40–3,57 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,58–4,85 (2H, m), 5,12 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,43–7,62 (2H, m), 7,75–7,92 (1H, m), 8,43–8,63 (1H, m).

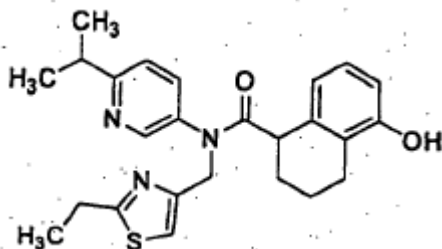
Ejemplo 329



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 132 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,20 g) y 4-clorometil-2-etiltiazol (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(2-etiltiazol-4-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,30 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,45–1,57 (1H, m), 1,83–2,08 (3H, m), 2,60–2,81 (2H, m), 3,01 (2H, q, J = 7,5Hz), 3,07 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,68–3,78 (1H, m), 4,88 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,02 (2H, s), 5,09 (1H, d, J = 14,7Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,10 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,23–7,45 (5H, m), 7,60 (1H, dd, J = 2,7, 8,4Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 330



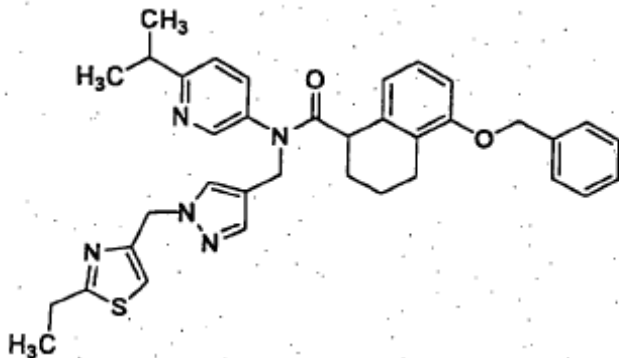
25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-[(2-etiltiazol-4-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,28 g) como material de

partida, se obtuvo hidrocloreto de N-[(2-etiltiazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,85 g).

MS (ESI) m/z: 436 [MH]⁺

5 ¹H-RMN (RMNO-d₆) δ: 1,24–1,57 (10H, m), 1,73–2,00 (3H, m), 2,32–2,60 (2H, m), 2,98 (2H, q, J = 7,4Hz), 3,19–3,45 (1H, m), 3,52–3,70 (1H, m), 4,80–5,11 (2H, m), 6,40–6,58 (1H, m), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz) 7,30–8,02 (2H, m), 8,22–8,48 (1H, m), 8,80–8,93 (1H, m).

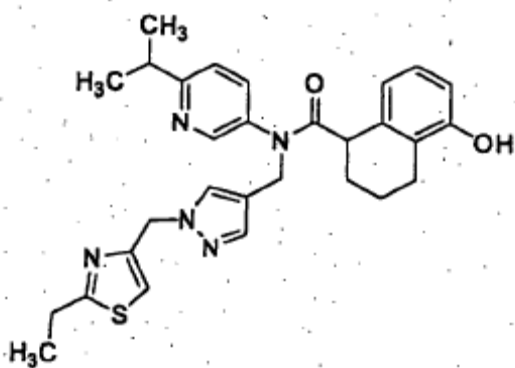
Ejemplo 331



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 4-clorometil-2-etiltiazol (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(2-etiltiazol-4-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,41–1,57 (1H, m), 1,77–2,08 (3H, m), 2,60–2,80 (2H, m), 3,01 (2H, q, J = 7,5Hz), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,59–3,68 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,03 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,82 (1H, s), 7,03 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,22–7,50 (8H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 332

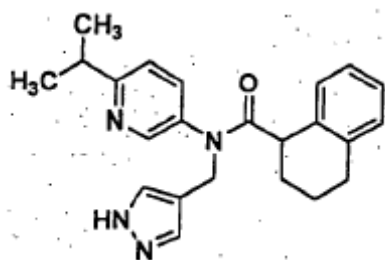


20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-({1-[(2-etiltiazol-4-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,655 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-({1-[(2-etiltiazol-4-il)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,56 g).

MS (ESI) m/z: 516 [MH]⁺

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,18–1,52 (10H, m), 1,70–1,97 (3H, m), 2,34–2,60 (2H, m), 2,95 (2H, q, J = 7,5Hz), 3,18–3,39 (1H, m), 3,45–3,62 (1H, m), 4,60–4,88 (2H, m), 5,32 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,14 (1H, s), 7,22–7,38 (1H, m), 7,57–7,81 (2H, m), 7,97–8,13 (1H, m), 8,60–8,88 (1H, m).

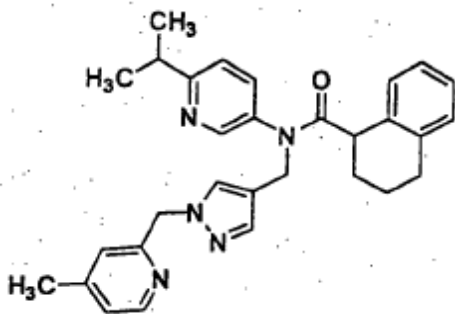
Ejemplo 333



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 82 usando 1-(terc-butiloxicarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (1,74 g) y N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (2,15 g) como materiales de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,99 g). Punto de fusión: 217,3 °C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,42–1,60 (1H, m), 1,75–2,00 (3H, m), 2,55–2,80 (2H, m), 3,52 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,60–3,77 (1H, m), 4,70–5,02 (2H, m), 6,98–7,18 (4H, m), 7,85 (2H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,33–8,53 (1H, m), 8,98 (1H, d, J = 2,1Hz).

Ejemplo 334

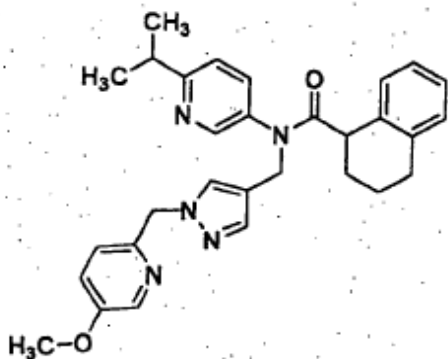


A una solución de hidrocloreto de N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,99 g) en cloruro de metileno (10 mL) se añadieron hidrógeno-sulfato de tetra-n-butilamonio (0,82 g), hidrocloreto de 2-clorometil-4-metilpiridina (0,86 g) y 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (24,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se dividió en agua y cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida. Este compuesto se disolvió en acetato de etilo y se añadió 4 moles/L de HCl/dioxano (2,4 mL). El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar hidrocloreto de N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,61 g).

MS (ESI) m/z: 480 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,60 (1H, m), 1,72–2,00 (3H, m), 2,50 (3H, s), 2,57–2,80 (2H, m), 3,23–3,42 (1H, m), 3,53–3,68 (1H, m), 4,60–4,94 (2H, m), 5,45 (2H, s), 6,95–7,20 (5H, m), 7,27–7,43 (1H, m), 7,60–7,93 (3H, m), 8,01–8,22 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,7Hz), 8,67–8,85 (1H, m).

Ejemplo 335

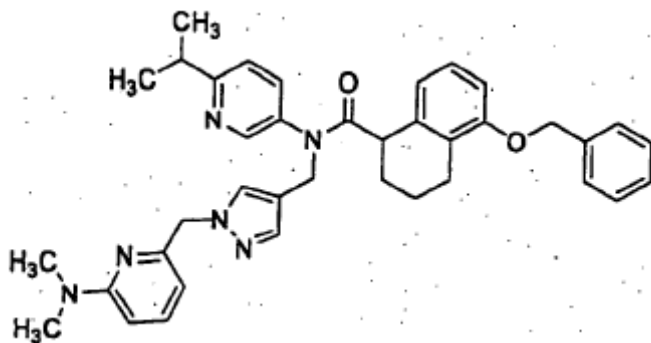


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 334 usando hidrocloreuro de N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,95 g) y 2-clorometil-5-metoxipiridina (0,83 g) como materiales de partida, se obtuvo dihidrocloruro de N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,97 g).

5 MS (ESI) m/z: 496 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37-1,59 (1H, m), 1,77-2,02 (3H, m), 2,46-2,82 (5H, m), 3,21-3,42 (1H, m), 3,52-3,71 (1H, m), 4,60-4,98 (2H, m), 5,70 (2H, s), 6,98-7,17 (4H, m), 7,28-7,52 (2H, m), 7,75 (2H, d, J = 5,4Hz), 7,85-8,00 (1H, m), 8,09-8,26 (1H, m), 8,74 (2H, d, J = 6,0Hz).

Ejemplo 336

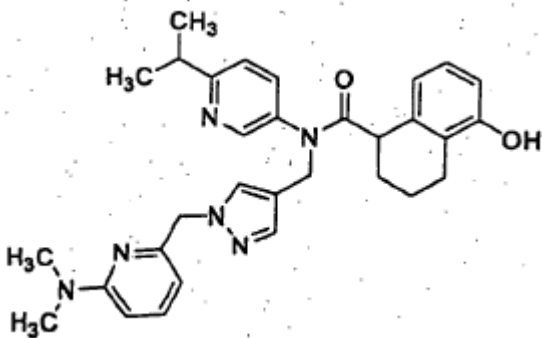


10

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 6-clorometil-2-(dimetilamino)piridina (0,46 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(6-dimetilaminopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil}-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,43 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,39-1,63 (1H, m), 1,77-2,08 (3H, m), 2,60-2,83 (2H, m), 3,05 (6H, s), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57-3,67 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,85 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,19 (1H, d, J = 7,2Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,4Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,01 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,23-7,44 (8H, m), 7,51 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 2,1Hz).

Ejemplo 337



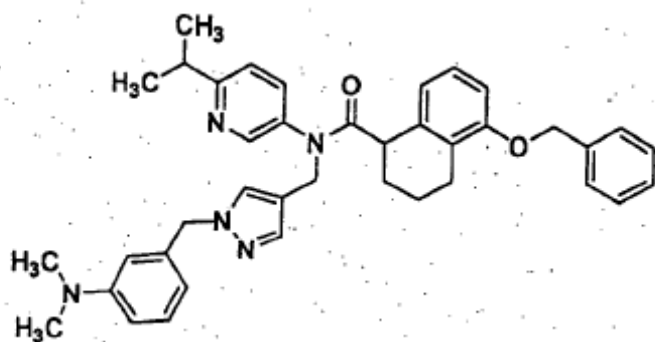
20

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-({1-[(6-dimetilaminopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil}-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,43 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de N-({1-[(6-dimetilaminopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil}-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,30 g).

25 MS (ESI) m/z: 525 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,28 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,33-1,51 (1H, m), 1,70-1,96 (3H, m), 2,35-2,60 (2H, m), 3,15-3,32 (1H, m), 3,17 (6H, m), 3,43-3,64 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 14,1Hz), 4,81 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,46 (2H, s), 6,09 (1H, d, J = 7,2Hz), 6,46 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,82-6,97 (2H, m), 7,30-7,43 (1H, m), 7,57-7,85 (3H, m), 7,90-8,07 (1H, m), 8,55-8,68 (1H, m).

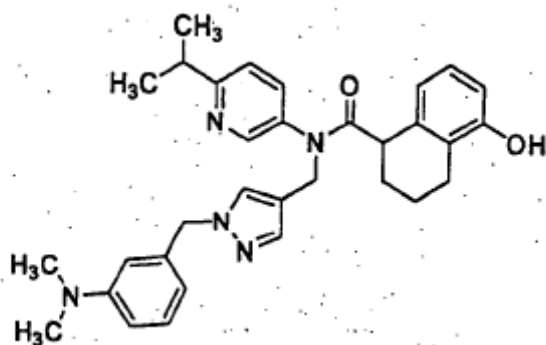
30 Ejemplo 338



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benzyloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y cloruro de 3-(dimetilamino)benzilo (0,51 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benzyloxi-N-((1-[[3-(dimetilaminofenil)metil]pirazol-4-il]metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,46 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,39–1,55 (1H, m), 1,75–2,07 (3H, m), 2,58–2,80 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57–3,67 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,03 (2H, s), 5,20 (2H, s) 6,47–6,59 (3H, m), 6,62–6,75 (2H, m), 6,95–7,04 (1H, m), 7,11–7,45 (10H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,4Hz).

10 Ejemplo 339

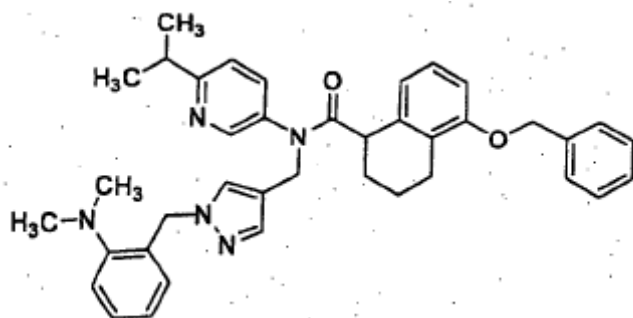


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benzyloxi-N-((1-[[3-(dimetilaminofenil)metil]pirazol-4-il]metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,46 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloreto de N-((1-[[3-(dimetilaminofenil)metil]pirazol-4-il]metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g).

MS (ESI) m/z: 524 [MH]⁺

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,28 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,33–1,50 (1H, m), 1,67–1,93 (3H, m), 2,33–2,57 (2H, m), 3,00 (6H, s), 3,11–3,31 (1H, m), 3,42–3,63 (1H, m), 4,60–4,86 (2H, m), 5,28 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,75–6,90 (2H, m), 7,17–7,41 (4H, m), 7,57–7,75 (2H, m), 7,85–8,03 (1H, m), 8,53–8,71 (1H, m).

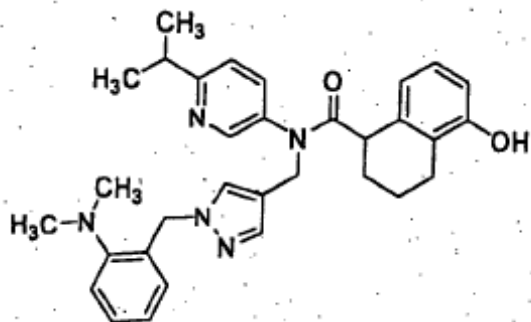
20 Ejemplo 340



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreuro de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y cloruro de 2-(dimetilamino)bencilo (0,51 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(2-(dimetilamino)fenil)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,43 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,36–1,56 (1H, m), 1,68–2,07 (3H, m), 2,66 (6H, s), 2,65–2,81 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,57–3,67 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,02 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,88 (1H, d, J = 6,6Hz), 6,94 7,06 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,22–7,45 (9H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,4Hz).

10 Ejemplo 341

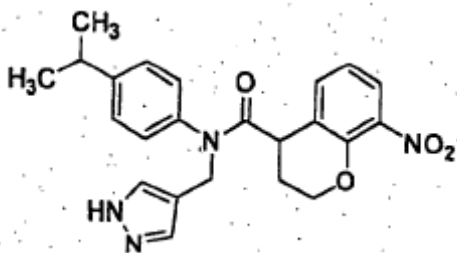


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-({1-[(2-(dimetilamino)fenil)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,43 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloreuro de N-({1-[(2-(dimetilamino)fenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,32 g).

MS (ESI) m/z: 524 [MH]⁺

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,28 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,31–1,52 (1H, m), 1,70–1,96 (3H, m), 2,33–2,59 (2H, m), 3,08 (6H, s), 3,15–3,33 (1H, m), 3,44–3,61 (1H, m), 4,62–4,87 (2H, m), 5,68 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,27–7,51 (3H, m), 7,60–8,05 (4H, m), 8,57–8,70 (1H, m).

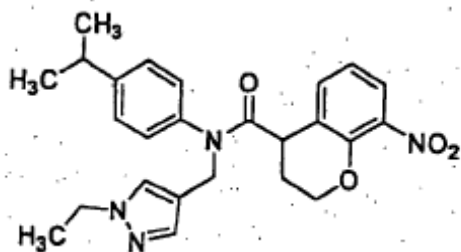
20 Ejemplo 342



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 82 usando N-(4-isopropilfenil)-8-nitrocroman-4-carboxamida (4,1 g) y 1-(terc-butiloxicarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (2,4 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-8-nitro-N-[(pirazol-4-il)metil]croman-4-carboxamida (2,9 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,90–2,25 (2H, m), 2,85–3,05 (1H, m), 3,60–3,85 (2H, m), 4,05–4,25 (1H, m), 4,50–4,70 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,80 (1H, d, J = 14,4Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,00–7,15 (3H, m), 7,20–7,35 (2H, m), 7,49 (2H, s), 7,70 (1H, d, J = 1,4Hz).

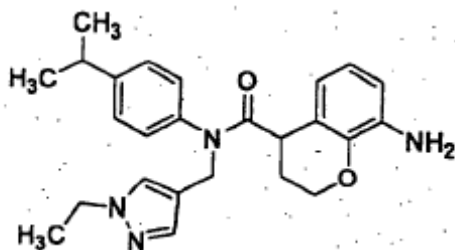
Ejemplo 343



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando N-(4-isopropilfenil)-8-nitro-N-[(pirazol-4-il)metil]croman-4-carboxamida (2,9 g) y yoduro de etilo (1,1 mL) como material de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-8-nitrocroman-4-carboxamida (2,9 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,27 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,90–2,05 (1H, m), 2,10–2,20 (1H, m), 2,85–3,05 (1H, m), 3,70–3,80 (1H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,2Hz), 4,05–4,25 (1H, m), 4,50–4,65 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 14,1Hz), 4,75 (1H, d, J = 14,1Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 6,95–7,10 (3H, m), 7,20–7,40 (4H, m), 7,65–7,75 (1H, m).

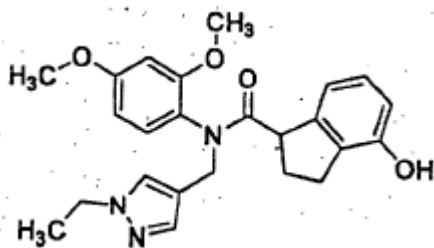
Ejemplo 344



- 10 A un disolvente mixto de etanol (43 mL) y agua (18 mL) se añadieron hierro (0,43 g) y cloruro de amonio (0,06 g), y una solución de N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-8-nitrocroman-4-carboxamida (0,9 g) en etanol (10 mL) se añadió gota a gota con calentamiento y agitación a 50 °C–70 °C. Después de agitar a 50 °C–70 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 8-amino-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (0,66 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,85–2,00 (1H, m), 2,10–2,25 (1H, m), 2,85–3,00 (1H, m), 3,60–3,80 (3H, m), 4,00–4,12 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,45–4,55 (1H, m), 4,60 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,81 (1H, d, J = 14,4Hz), 6,30 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,50–6,56 (1H, m), 6,63 (1H, t, J = 7,6Hz), 6,95–7,40 (6H, m).

- 20 Ejemplo 345

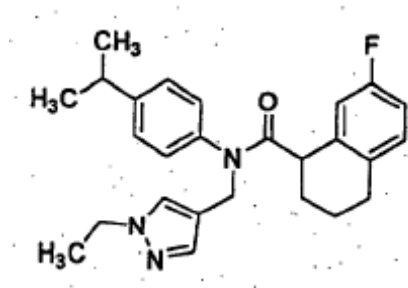


- 25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 82 usando 4-benciloxi-N-(2,4-dimetoxifenil)indan-1-carboxamida (0,96 g) y 1-(terc-butiloxicarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (0,47 g) como materiales de partida, se obtuvo 4-benciloxi-N-(2,4-dimetoxifenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]indan-1-carboxamida (0,43 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando este compuesto (0,43 g) y yoduro de etilo (0,28 mL), se obtuvo 4-benciloxi-N-(2,4-dimetoxifenil)-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]indan-1-carboxamida (0,36 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando este compuesto (0,36 g), se obtuvo N-(2,4-dimetoxifenil)-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-4-hidroxiindan-1-carboxamida (0,21 g).

- 30 MS (ESI) m/z: 422 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,00–2,50 (2H, m), 2,55–2,80 (1H, m), 2,90–3,20 (1H, m), 3,55–4,40 (8H, m), 4,11 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 5,00–5,25 (1H, m), 5,90–7,50 (9H, m).

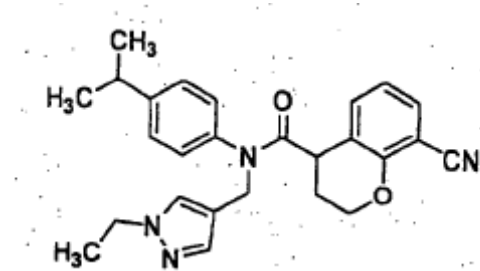
Ejemplo 346



- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,41 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,51 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-7-fluoro-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,40–1,60 (1H, m), 1,46 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,80–2,15 (3H, m), 2,55–3,05 (3H, m), 3,60–3,75 (1H, m), 4,14 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,59 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 6,55–6,65 (1H, m), 6,75–6,85 (1H, m), 6,95–7,10 (3H, m), 7,20–7,40 (2H, m), 7,31 (1H, s) 7,43 (1H, s).

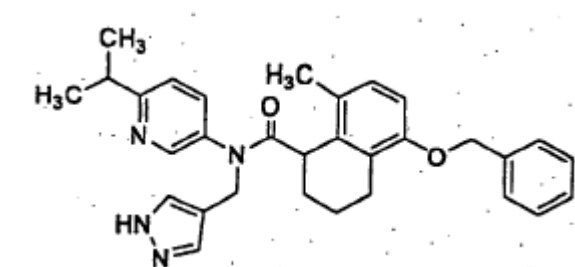
Ejemplo 347



- 15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 8-cianocroman-4-carboxílico (0,7 g) y [(1-etilpirazol-4-il)metil](4-isopropilfenil)amina (0,84 g) como materiales de partida, se obtuvo 8-ciano-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida (1,2 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (6H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,45 (3H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 1,85–2,20 (2H, m), 2,85–3,05 (1H, m), 3,70–3,80 (1H, m), 4,05–4,25 (1H, m), 4,12 (2H, q, $J = 7,4\text{Hz}$), 4,63 (1H, d, $J = 14,3\text{Hz}$), 4,75 (1H, d, $J = 14,3\text{Hz}$), 4,50–4,70 (1H, m), 6,85 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,00–7,15 (3H, m), 7,20–7,50 (5H, m).

20 Ejemplo 348

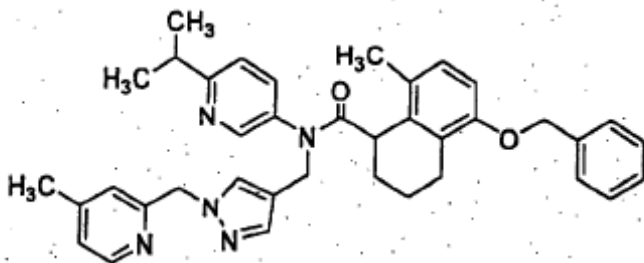


- 25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 82 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,75 g) y 1-(terc-butiloxycarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (0,84 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-bencil-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-8-metil-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,22 g).

MS (ESI) m/z : 495 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,50–1,80 (2H, m), 1,82–2,10 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,45–2,60 (1H, m), 2,80–3,20 (2H, m), 3,50–3,60 (1H, m), 4,57 (1H, d, $J = 14,5\text{Hz}$), 4,86 (1H, d, $J = 14,5\text{Hz}$), 5,01 (2H, s), 6,68 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,20–7,55 (9H, m), 8,45 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

Ejemplo 349

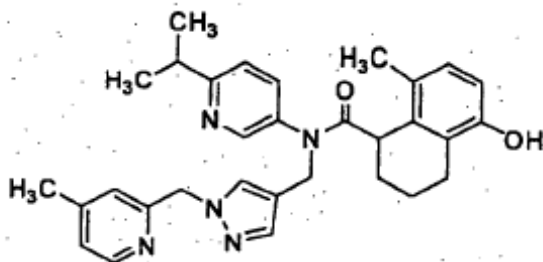


5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-8-metil-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,5 g) e hidrocloreto de 2-clorometil-4-metilpiridina (0,36 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,45 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,55–1,75 (2H, m), 1,80–2,00 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,45–2,60 (1H, m), 2,85–3,00 (1H, m), 3,02–3,20 (1H, m), 3,50–3,60 (1H, m), 4,54 (1H, d, $J = 14,5\text{Hz}$), 4,82 (1H, d, $J = 14,5\text{Hz}$), 5,01 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,67 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,79 (1H, s), 6,87 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,02 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 7,15–7,50 (9H, m), 8,41 (1H, d, $J = 5,0\text{Hz}$), 8,46 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

Ejemplo 350



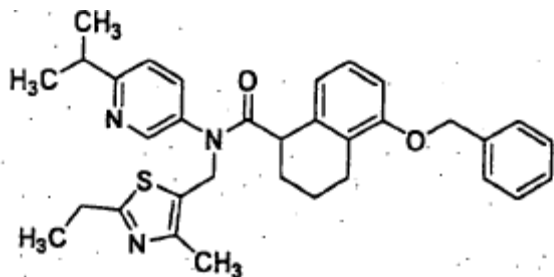
15

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,45 g) como materiales de partida, se obtuvo dihidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,27 g).

20 MS (ESI) m/z : 510 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,28 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,40–2,05 (4H, m), 1,92 (3H, s), 2,20–2,70 (5H, m), 3,10–3,25 (1H, m), 3,40–3,50 (1H, m), 4,60 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,75 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,60 (2H, s), 6,54 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 6,70 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,17 (1H, brs), 7,34 (1H, brs), 7,50–7,95 (4H, m), 8,51 (1H, brs), 8,67 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$).

Ejemplo 351



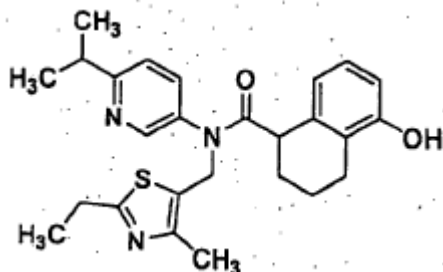
25

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 142 usando 2-etil-5-hidroximetil-4-metilthiazol (0,63 g) y 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,8 g) como

materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(2-etil-4-metiltiazol-5-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,3 g).

MS (ESI) m/z: 540 [MH]⁺

Ejemplo 352



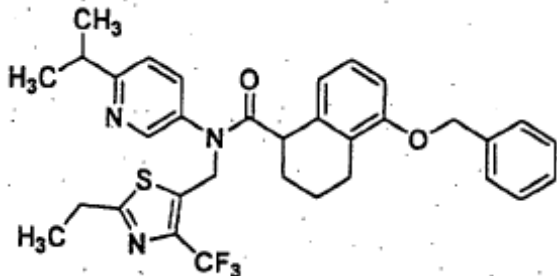
5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-[(2-etil-4-metiltiazol-5-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,3 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-[(2-etil-4-metiltiazol-5-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g).

10 MS (ESI) m/z: 450 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,26 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,30–1,50 (1H, m), 1,70–2,00 (3H, m), 1,94 (3H, s), 2,35–2,60 (2H, m), 2,94 (2H, q, J = 7,5Hz), 3,10–3,25 (1H, m), 3,40–3,60 (1H, m), 4,92 (1H, d, J = 14,6Hz), 5,04 (1H, d, J = 14,6Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,75–7,90 (1H, m), 8,52 (1H, brs).

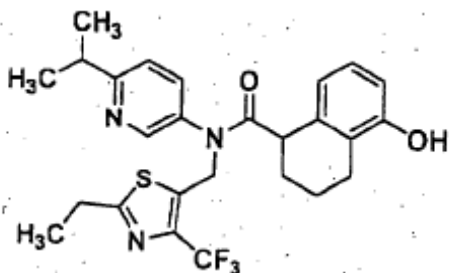
15 Ejemplo 353



20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 142 usando 2-etil-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiazol (0,63 g) y 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,2 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(2-etil-4-trifluorometiltiazol-5-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,4 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,45–1,65 (1H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,65–2,80 (2H, m), 3,02 (2H, q, J = 7,5Hz), 2,95–3,20 (1H, m), 3,65–3,80 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,75 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,08 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,20–7,45 (7H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 354



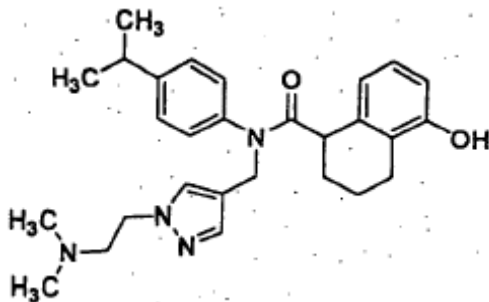
25

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 133 usando 5-benciloxi-N-[(2-etil-4-trifluorometiltiazol-5-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida (0,4 g)

como material de partida, se obtuvo N-[(2-etil-4-trifluorometiltiazol-5-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,22 g). Punto de fusión: 164,0 °C.

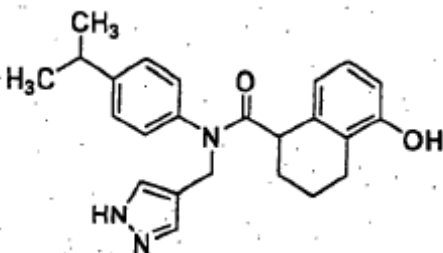
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 7,0Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,6Hz), 1,45-1,70 (1H, m), 1,80-2,20 (3H, m), 2,50-2,75 (2H, m), 3,03 (2H, q, J = 7,6Hz), 3,00-3,20 (1H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 5,19 (2H, s), 5,58 (1H, s), 6,45-6,60 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,20-7,50 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 355



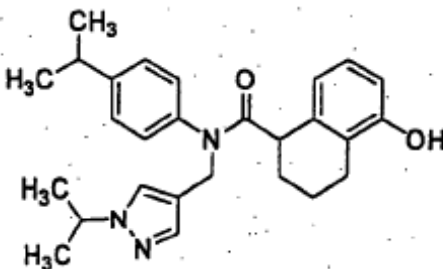
A una solución de 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,35 g) en dimetilformamida se añadieron hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (0,12 g) e hidruro de sodio (0,035 g) y la mezcla se agitó durante un día. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se hizo reaccionar y se trató de la misma manera que en el Ejemplo 17 para dar N-[(1-(2-dimetilamino)etil)pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,18 g). Punto de fusión: 92 °C.

Ejemplo 356



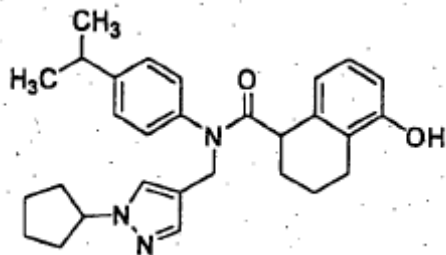
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,36 g) como material de partida, se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,14 g). Punto de fusión: 247 °C.

Ejemplo 357



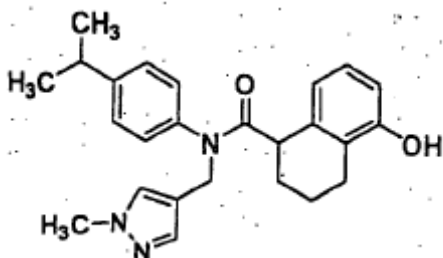
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,41 g) y yoduro de isopropilo (0,16 mg) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-isopropilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,47 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 17, se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-isopropilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,22 g). Punto de fusión: 185 °C.

Ejemplo 358



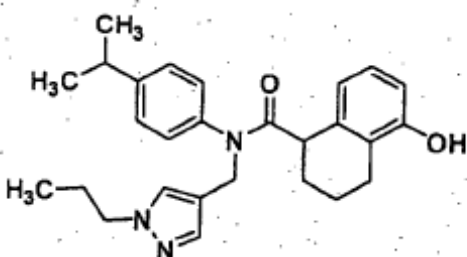
5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,50 mg) y bromociclopentano (0,12 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(1-ciclopentilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,54 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 17, se obtuvo N-[(1-ciclopentilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,27 g). Punto de fusión: 173 °C.

Ejemplo 359



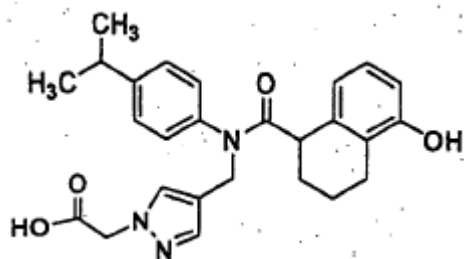
10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,52 g) y yoduro de metilo (0,073 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,49 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 17, se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g). Punto de fusión: 215 °C.

Ejemplo 360



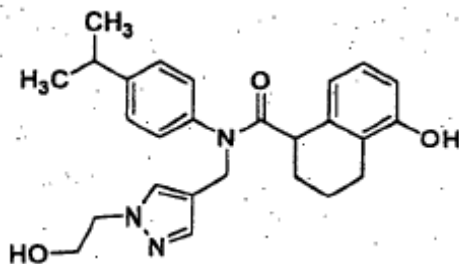
20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,50 g) y 1-bromopropano (0,1 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-propilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,52 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 17, se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-propilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,31 g). Punto de fusión: 161 °C.

25 Ejemplo 361



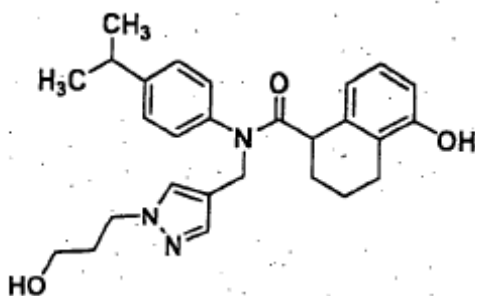
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,12 g) y bromoacetato de etilo (0,31 mL), se obtuvo 2-(4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonyl)-N-(4-isopropilfenil)amino]metil]pirazol-1-il)acetato de etilo (0,66 g). Este compuesto se disolvió en etanol (20 mL) y 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (1,22 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (1,22 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó. Por medio de la reacción y el tratamiento del residuo obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 17 (0,58 g), se obtuvo ácido 2-(4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbonyl)-N-(4-isopropilfenil)amino]metil]pirazol-1-il)acético (0,23 g). Punto de fusión: 180-182 °C.

Ejemplo 362



2-(4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilcarbonyl)-N-(4-isopropilfenil)amino]metil]pirazol-1-il)acetato de etilo (1,0 g) se disolvió en solución de tetrahydrofurano:etanol (1:2) (10 mL), y se añadieron cloruro de litio (0,30 g) y borhidruro de sodio (0,27 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido (0,91 g) se hizo reaccionar y se trató de la misma manera que en el Ejemplo 17 para dar 5-hidroxi-N-[[1-(2-hidroxi)etil]pirazol-4-il]metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,25 g). Punto de fusión: 110-114 °C.

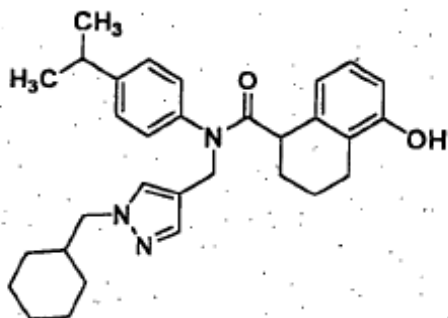
Ejemplo 363



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,02 g) y 1-bromo-3-(2-oxaniloxi)propano (0,45 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-({1-[3-(2-oxaniloxi)propil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,65 g). Este compuesto se disolvió en metanol (30 mL) y se añadieron 4 moles/L de HCl/dioxano (0,1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se vertió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (2 mL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó. Por reacción y tratamiento del residuo obtenido (0,94 g) de la misma manera que en el Ejemplo 105, se obtuvo 5-hidroxi-N-[[1-(3-hidroxi)propil]pirazol-4-il]metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,58 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,48 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,41–1,44 (1H, m), 1,82–1,98 (5H, m), 2,57 (2H, brs), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,48–3,52 (2H, m), 3,68–4,19 (2H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 4,57 (1H, d, $J = 14,3\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J = 14,3\text{Hz}$), 6,40 (2H, t, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,80 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,07 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,22–7,26 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,47 (1H, s), 8,14 (1H, brs).

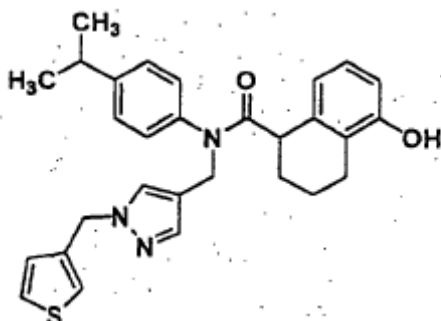
5 Ejemplo 364



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-([pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,33 g) y (bromometil)ciclohexano (0,142 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-([1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil)-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,26 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 105, se obtuvo N-([1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil)-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,18 g).

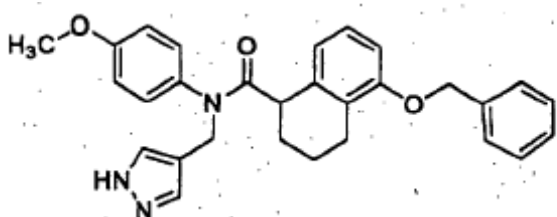
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,84–0,92 (2H, m), 1,11–1,44 (12H, m), 1,63–1,77 (6H, m), 1,91–1,99 (1H, m), 2,43–2,52 (2H, m), 2,89 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,50–3,55 (1H, m), 3,86 (2H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,65 (2H, s), 6,40 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,59 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,86 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,12 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,21 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,41 (1H, s).

Ejemplo 365



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-([pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,37 g) y 3-(clorometil)tiofeno (0,21 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-([1-(3-tienilmetil)pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,16 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto (0,11 g) de la misma manera que en el Ejemplo 133, se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-([1-(3-tienilmetil)pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,054 g).

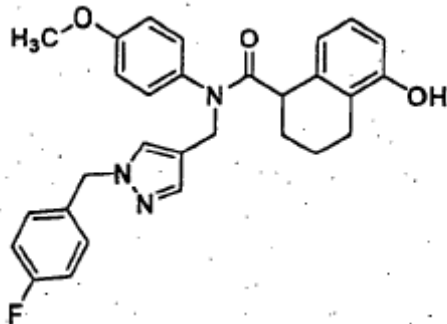
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,38–1,45 (1H, m), 1,76–2,01 (3H, m), 2,55–2,60 (2H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,67–3,72 (1H, m), 4,67 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,79 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,23 (2H, s), 6,33 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,38 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,74 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,94–6,96 (1H, m), 7,04 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,11–7,12 (1H, m), 7,20–7,30 (3H, m), 1,41 (2H, s), 7,53 (1H, brs). Ejemplo 366



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 82 usando 5-benciloxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (2,98 g) y 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (1,83 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-metoxifenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,74 g).

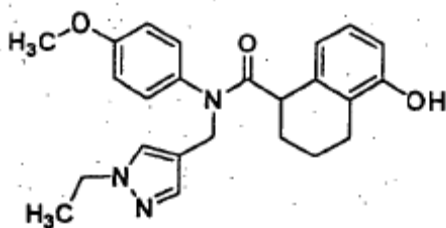
5 MS (ESI) m/z: 468 [MH]⁺

Ejemplo 367



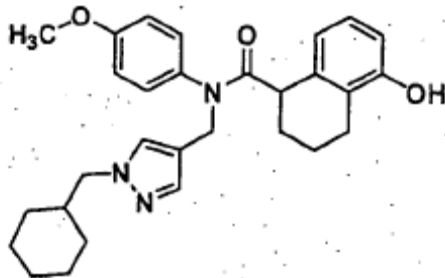
10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-metoxifenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,56 g) y cloruro de 4-fluorobencilo (0,172 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[[1-(4-fluorobencil)pirazol-4-il]metil]-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,60 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 133, se obtuvo N-[[1-(4-fluorobencil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,42 g). Punto de fusión: 143–146 °C.

Ejemplo 368



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-metoxifenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,62 g) y yoduro de etilo (0,13 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,55 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto (0,40 g) de la misma manera que en el Ejemplo 133, se obtuvo N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,30 g). Punto de fusión: 211–213 °C.

Ejemplo 369

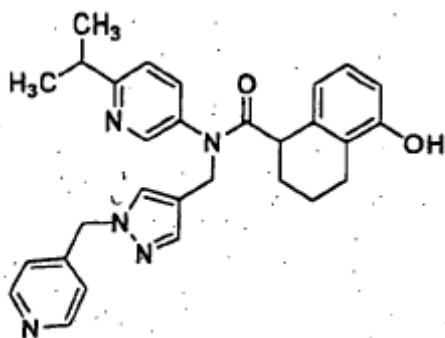


25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(4-metoxifenil)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,56 g) y (bromometil)ciclohexano (0,20 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[[1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil]-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,55 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de la

misma manera que en el Ejemplo 133 usando este compuesto (0,45 g), se obtuvo N-[[1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,36 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 0,84–0,92 (2H, m), 1,12–1,23 (3H, m), 1,32–1,46 (3H, m), 1,63–1,75 (6H, m), 1,90–1,94 (1H, m), 2,40–2,56 (2H, m), 3,53–3,58 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,83 (2H, d, J = 10,8Hz), 4,60 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,66 (1H, d, J = 14,7Hz), 6,40 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,8Hz), 6,93–6,96 (2H, m), 7,10–7,13 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,41 (1H, s), 9,19 (1H, s).

Ejemplo 370

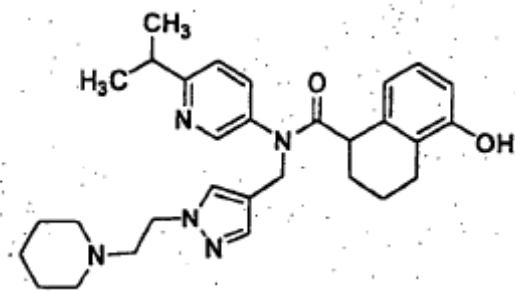


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,77 g) y 4-(clorometil)piridina (0,49 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(4-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,67 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo dihidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(4-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,58 g).

MS (ESI) m/z: 482 [MH] $^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,28 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,35–1,43 (1H, m), 1,80–2,00 (3H, m), 2,38–2,55 (2H, m), 3,22–3,28 (1H, m), 3,53 (1H, brs), 4,73 (1H, d, J = 14,3Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,3Hz), 5,68 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,43 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 6,6Hz), 7,66–7,69 (1H, m), 7,83 (1H, s), 8,00 (1H, brs), 8,61 (1H, brs), 8,89 (2H, d, J = 6,6Hz).

Ejemplo 371

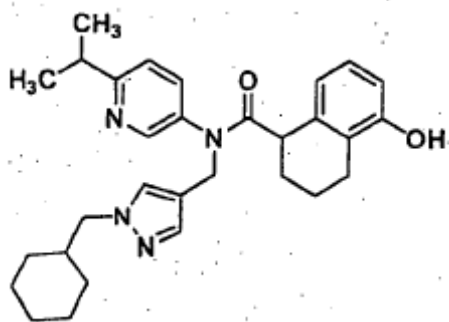


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,77 g) e hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)piperidina (0,55 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piperidinoetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo dihidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piperidinoetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,54).

MS (ESI) m/z: 502 [MH] $^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,32–1,40 (1H, m), 1,65–1,91 (7H, m), 2,47–2,52 (3H, m), 2,81–2,86 (2H, m), 3,18–3,57 (5H, m), 4,61 (2H, d, J = 6,6Hz), 4,63–4,87 (2H, m), 5,10 (2H, brs), 6,49 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,36 (1H, brs), 7,76 (2H, brs), 8,15 (1H, brs), 8,68 (1H, brs), 11,1 (1H, brs).

Ejemplo 372

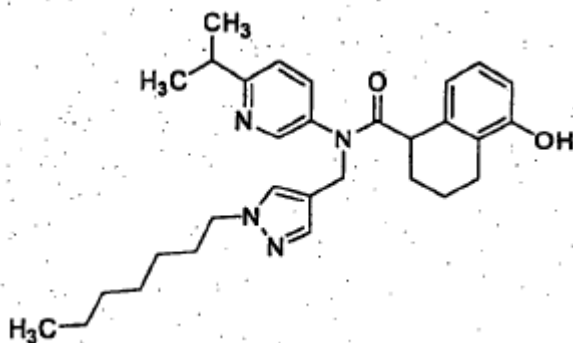


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g) y (bromometil)ciclohexano (0,25 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(1-ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,86 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de N-[(1-ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,63 g).

MS (ESI) m/z: 487 [MH]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,83–1,91 (21H, m), 2,46–2,52 (2H, m), 3,23 (1H, brs), 3,52 (1H, brs), 3,86 (2H, d, J = 7,1Hz), 4,74 (2H, brs), 6,45 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,26 (1H, brs), 7,49 (1H, brs), 7,65 (1H, brs), 7,93 (1H, brs), 8,61 (1H, brs).

Ejemplo 373

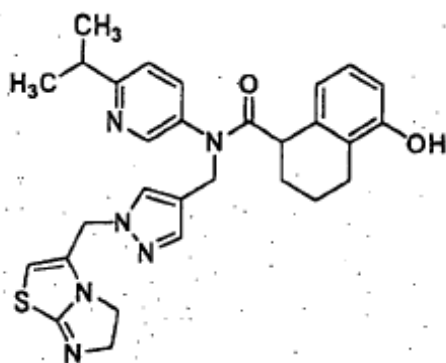


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g) y 1-bromoheptano (0,28,3 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(1-heptilpirazol-4-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,86 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de N-[(1-heptilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,62 g).

MS (ESI) m/z: 489 [MH]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,82–0,87 (3H, m), 1,10–1,43 (15H, m), 1,63–1,91 (5H, m), 2,46–2,54 (2H, m), 3,31 (1H, brs), 3,54 (1H, brs), 4,02 (2H, t, J = 6,9Hz), 4,72–4,77 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,27 (1H, brs) 7,55 (1H, brs), 7,74 (1H, brs), 8,03 (1H, brs), 8,68 (1H, brs).

25 Ejemplo 374

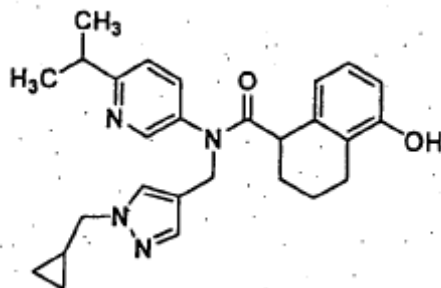


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g) e hidrocloreto de 3-clorometil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol (0,38 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,92 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo dihidrocloreto de N-({1-[(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,50 g).

MS (ESI) m/z: 529 [MH]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,28 (6H, d, J = 6,8Hz), 1,34-1,44 (1H, m), 1,80-1,91 (3H, m), 2,46-2,55 (2H, m), 3,21 (1H, brs), 3,51 (1H, brs), 4,11-4,29 (4H, m), 4,66-4,81 (2H, m), 5,35 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,81-6,91 (2H, m), 7,37 (1H, brs), 7,59-7,61 (1H, m), 7,74 (1H, brs), 7,93 (1H, brs), 8,85 (1H, brs), 9,98 (1H, brs).

Ejemplo 375

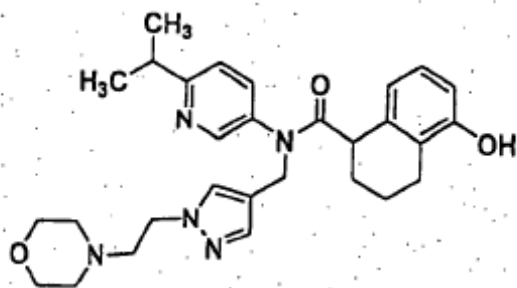


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N- N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g) y (bromometil)ciclopropano (0,174 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[[1-(ciclopropilmetil)pirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,80 g).
 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo N-[[1-(ciclopropilmetil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,58 g).

MS (ESI) m/z: 445 [MH]⁺

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,26-0,30 (2H, m), 0,45 (0,51 (2H, m), 1,12-1,20 (1H, m), 1,32 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40-1,50 (1H, m), 1,81-1,91 (3H, m), 2,47-2,51 (2H, m), 3,34 (1H, brs), 3,55 (1H, brs), 3,91 (2H, d, J = 6,9Hz), 4,76 (2H, brs), 6,49 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,28 (1H, brs), 7,59 (1H, brs), 7,79 (1H, brs), 8,07 (1H, brs), 8,70 (1H, brs).

Ejemplo 376

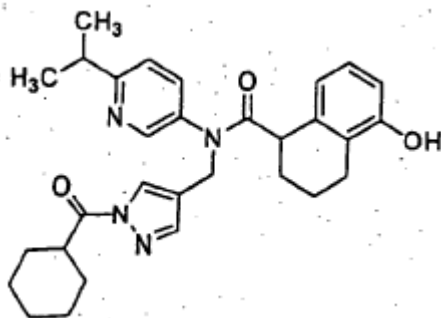


- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g) e hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,33 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[[1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,69 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-[[1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,34 g).

MS (ESI) m/z: 504 [MH]⁺

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,50 (1H, m), 1,81–1,91 (3H, m), 2,43–2,54 (2H, m), 3,05 (1H, brs), 3,24 (1H, brs), 3,52–3,57 (4H, m), 3,81–3,89 (4H, m), 4,58–5,20 (6H, m), 6,48 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,35 (1H, brs), 7,47–7,73 (2H, m), 8,05 (1H, brs), 8,63 (1H, brs), 11,7 (1H, brs).

Ejemplo 377

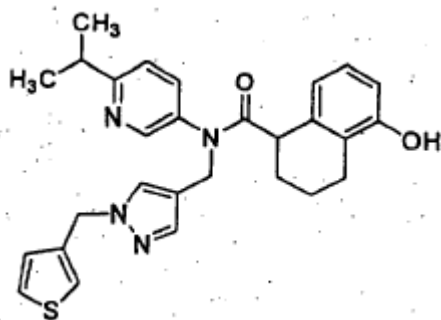


- 15 A una solución de hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g) en dimetilformamida (5 mL) se añadieron trietilamina (0,23 mL) y cloruro de ciclohexancarboxilo (0,22 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-benciloxi-N-[[1-(ciclohexilcarbonyl)pirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,67 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de N-[[1-(ciclohexancarboxil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,23 g).

MS (ESI) m/z: 501 [MH]⁺

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,15–2,00 (20H, m), 2,43 (2H, brs), 2,58–2,64 (1H, m), 3,40–3,44 (1H, m), 3,66 (1H, brs), 4,73–7,89 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,57–7,66 (2H, m), 7,86–7,89 (2H, m), 8,25–8,26 (1H, m), 8,87 (1H, brs).

Ejemplo 378

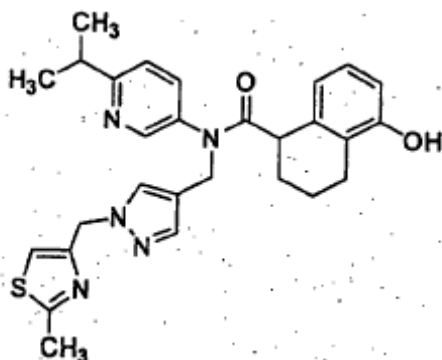


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g) y 3-(clorometil)tiofeno (0,27 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[[1-(3-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,48 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,39 g).

MS (ESI) m/z: 487 [MH]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,8Hz), 1,42 (1H, m), 1,79–1,91 (3H, m), 2,46–2,51 (2H, m), 3,30 (1H, brs), 3,53–3,57 (1H, m), 4,76 (2H, m), 5,26 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,87–6,94 (2H, m), 7,24–7,28 (2H, m), 7,49–7,52 (1H, m), 7,61 (1H, brs), 7,73 (1H, brs), 8,02 (1H, brs), 8,68 (1H, brs).

Ejemplo 379

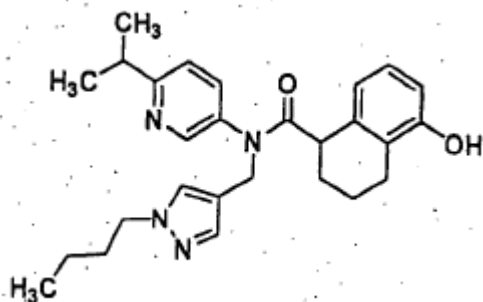


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g) y 4-(clorometil)-2-metilmetiltiazol (0,55 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[[1-(2-metilmetiltiazol-4-il)metil]pirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,73 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-metilmetiltiazol-4-il)metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,62 g).

MS (ESI) m/z: 502 [MH]⁺

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,33 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,41–1,50 (1H, m), 1,83–1,91 (3H, m), 2,41–2,50 (2H, m), 2,63 (3H, s), 3,40–3,45 (1H, m), 3,57 (1H, brs), 4,70–4,85 (2H, m), 5,31 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,19 (1H, s), 7,32 (1H, brs), 7,67–7,70 (1H, m), 7,87–7,89 (1H, m), 8,21 (1H, brs), 8,80 (1H, brs).

Ejemplo 380

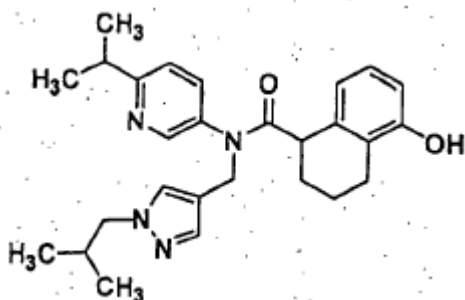


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g) y 1-bromobutano (0,322 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(1-butilpirazol-4-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de N-[(1-butilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-opropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,41 g).

MS (ESI) m/z: 447 [MH]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,82–0,84 (3H, m), 1,07–1,20 (2H, m), 1,35 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,51 (1H, m), 1,62–1,92 (5H, m), 2,47–2,52 (2H, m), 3,43–3,57 (2H, m), 3,99–4,06 (2H, m), 4,70–5,20 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,33 (1H, brs), 7,60 (1H, brs), 7,92–7,95 (1H, m), 8,25 (1H, brs).

Ejemplo 381

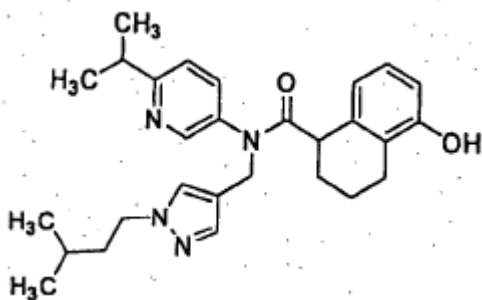


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g) e isobromuro de butilo (0,326 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-metilpropil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,16 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 19, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-metilpropil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,11 g).

20 MS (ESI) m/z: 447 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,75 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,35–1,47 (1H, m), 1,81–1,94 (3H, m), 2,46–2,52 (3H, m), 3,29 (1H, brs), 3,50–3,60 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,9Hz), 4,76 (2H, brs), 6,47 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,24–7,31 (1H, m), 7,51 (1H, brs), 7,74 (1H, brs), 8,02 (1H, brs), 8,67 (1H, brs).

25 Ejemplo 382

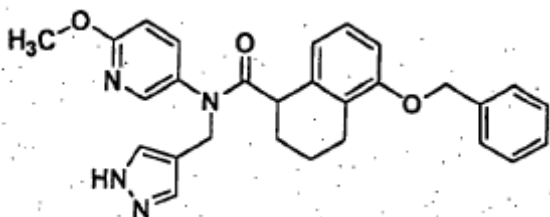


5 Por medio de la reacción y el tratamiento en la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83 g) y 1-brouro-3-metilbutano (0,359 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-metilbutil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,60 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-metilbutil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,45 g).

MS (ESI) m/z: 461 [MH]⁺.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (6H, d, J = 6,6Hz), 1,34 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,43–1,54 (1H, m), 1,56–1,63 (2H, m), 1,85–1,92 (3H, m), 2,43–2,52 (3H, m), 3,41–3,65 (2H, m), 4,02–4,08 (2H, m), 4,70–5,20 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,22–7,31 (1H, m), 7,61 (1H, brs), 7,90–7,92 (1H, m), 8,22 (1H, brs), 8,81 (1H, brs).

Ejemplo 383

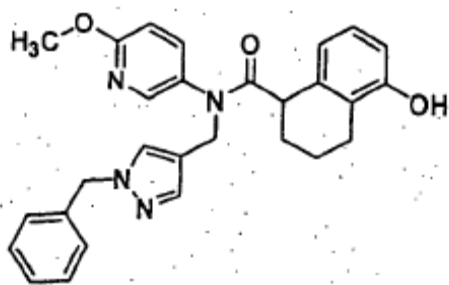


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 82 usando 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (20,0 g) y 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)pirazol (12,0 g), se obtuvo hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (18,8 g).

MS (ESI) m/z: 469 [MH]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,38–1,49 (1H, m), 1,75–1,82 (2H, m), 1,90–2,00 (1H, m), 2,52–2,55 (2H, m), 3,57 (1H, t, J = 6,8Hz), 3,84 (3H, s), 4,71 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,59–6,62 (1H, m), 6,83–6,90 (2H, m), 7,02–7,07 (1H, m), 7,31–7,46 (7H, m), 7,60–7,64 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 384

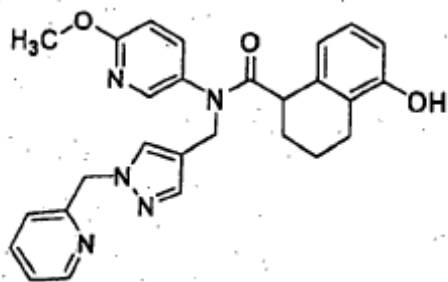


25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,94,8) y bromuro de bencilo (0,285 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,31 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,087 g).

30 MS (ESI) m/z: 469 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,36–1,43 (1H, m), 1,75–1,79 (2H, m), 1,86–2,00 (1H, m), 2,43–2,57 (2H, m), 3,49–3,55 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,68 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,40 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,82–6,88 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 6,5Hz), 7,25–7,36 (4H, m), 7,57–7,62 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 2,4Hz), 9,20 (1H, brs).

Ejemplo 385

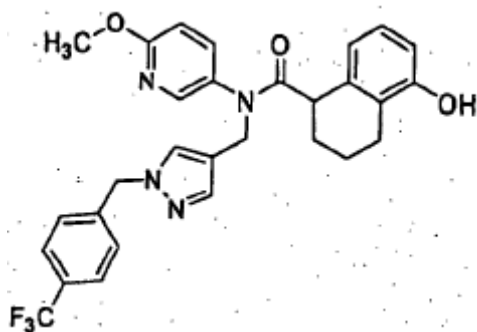


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-([1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,9,4 g) e hidrocloreto de 2-(clorometil)piridina (0,33 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-([1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,28 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo dihidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-([1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,085 g).

MS (ESI) m/z: 470 [MH]⁺.

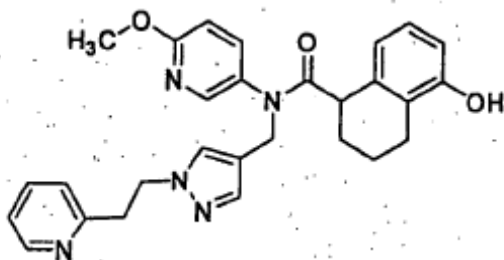
10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,35–1,43 (1H, m) 1,74–1,80 (2H, m), 1,87–1,95 (1H, m), 2,43–2,56 (2H, m), 3,50–3,55 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,65–5,00 (3H, m), 5,51 (2H, m), 6,43 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,83–6,90 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,34 (1H, s), 7,55 (1H, t, J = 6,3Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,7, 8,7Hz), 7,73 (1H, s), 8,00–8,07 (2H, m), 8,66–8,67 (1H, m).

Ejemplo 386



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-([1-(4-trifluorometilbencil)pirazol-4-il]metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,936 g) y cloruro de 4-(trifluorometil)bencilo (0,592 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-([1-(4-trifluorometilbencil)pirazol-4-il]metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,25 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 133, se obtuvo 5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-([1-(4-trifluorometilbencil)pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,53 g). Punto de fusión: 199–200 °C.

Ejemplo 387



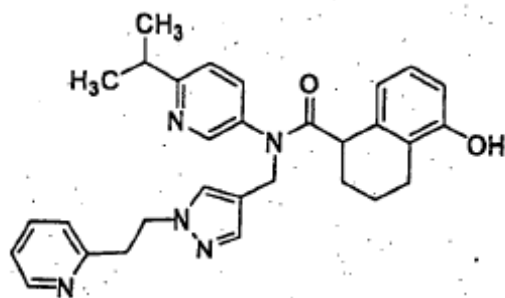
25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-([1-(2-piridil)pirazol-4-il]metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,70 g) y 2-(2-cloroetil)piridina (0,42 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-([1-(2-piridil)pirazol-4-il]metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,70 g).

(2-piridil)etilpirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,45 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-({1-[2-(2-piridil)etil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,31 g).

5 MS (ESI) m/z: 484 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,37-1,41 (1H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 1,87-1,92 (1H, m), 2,44-2,52 (2H, m), 3,47-3,57 (3H, m), 3,86 (3H, s), 4,54-4,68 (4H, m) 6,40 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,53-7,58 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,86-7,90 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 2,5Hz), 8,38-8,41 (1H, m), 8,81 (1H, d, J = 4,9Hz).

10 Ejemplo 388

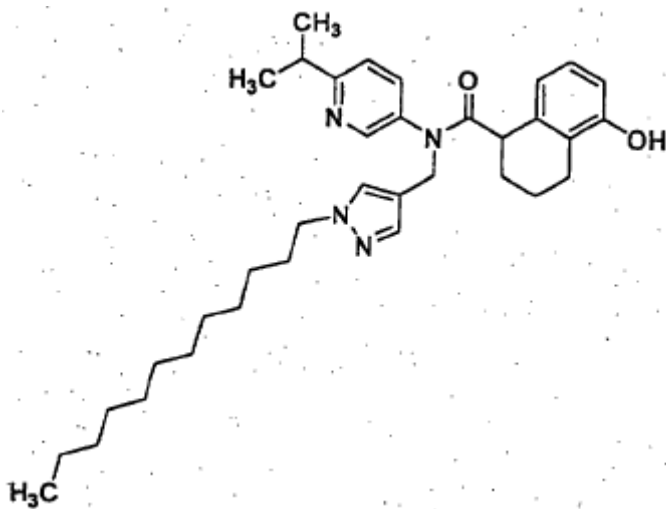


15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreuro de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,83) y 2-(2-cloroetil)piridina (0,42 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[2-(2-piridil)etil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,56 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[2-(2-piridil)etil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,41 g).

MS (ESI) m/z: 496 [MH]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,32 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,37-1,46 (1H, m), 1,79-1,92 (3H, m), 2,44-2,56 (2H, m), 3,34 (1H, brs), 3,51-3,60 (1H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,6Hz), 4,61 (2H, t, J = 6,6Hz), 4,73-4,78 (2H, m), 6,46 (H, d, J = 7,8Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,20 (1H, brs), 7,61 (1H, brs), 7,76 (2H, d, J = 7,7Hz), 7,86-7,92 (1H, m), 8,04 (1H, brs), 8,46 (1H, t, J = 7,7Hz), 8,63 (1H, brs), 8,82 (1H, d, J = 5,0Hz).

Ejemplo 389



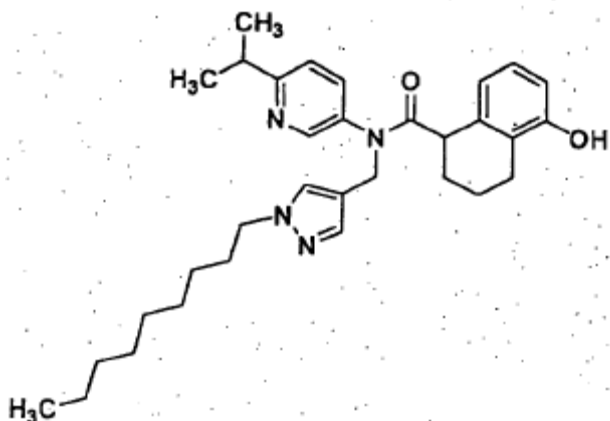
25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83, usando hidrocloreuro de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,96 g) y bromuro de dodecilo (0,719 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(1-dodecilpirazol-4-il)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,29 g). Por medio de la reacción y el

tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de N-[(1-dodecylpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,54 g).

MS (ESI) m/z: 559 [MH]⁺

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,82–0,87 (3H, m), 1,12–1,45 (19H, m), 1,32 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,64–1,73 (2H, m), 1,82–1,92 (3H, m), 2,40–2,56 (2H, m), 3,30–3,40 (1H, m), 3,55 (1H, brs), 4,02 (2H, t, J = 6,7Hz), 4,74–4,82 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,28 (1H, brs), 7,56 (1H, brs), 7,78 (1H, brs), 8,07 (1H, brs), 8,72 (1H, brs).

Ejemplo 390

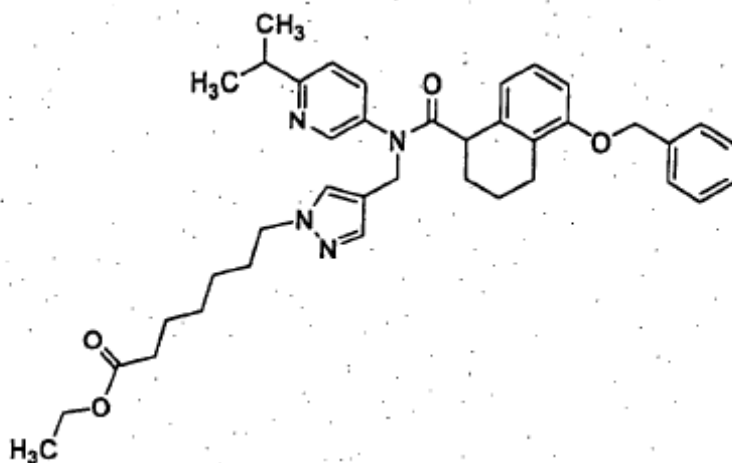


10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-(pirazol-4-il)metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,96 g) y bromuro de nonilo (0,57 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-nonilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,20 g). Por medio de la reacción y el tratamiento
15 de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-nonilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,81 g).

MS (ESI) m/z: 517 [MH]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (3H, t, J = 6,6Hz), 1,12–1,45 (13H, m), 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,68 (2H, tt, J = 6,9Hz), 1,81–1,91 (3H, m), 2,40–2,55 (2H, m), 3,33 (1H, brs), 3,54 (1H, brs), 4,02 (2H, t, J = 6,9Hz), 4,69–4,81 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,27 (1H, brs), 7,55 (1H, brs), 7,76 (1H, brs), 8,05 (1H, brs), 8,69 (1H, brs).

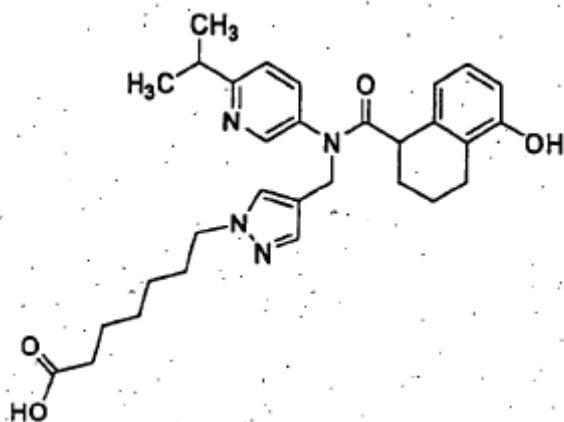
Ejemplo 391



25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (3,26 g) y 7-bromoheptanoato de etilo (2,0 mL) como materiales de partida, se obtuvo 7-(4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilcarbonyl)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)amino]metil]pirazol-1-il)heptanoato de etilo (4,25 g).

MS (ESI) m/z: 637 [MH]⁺

Ejemplo 392

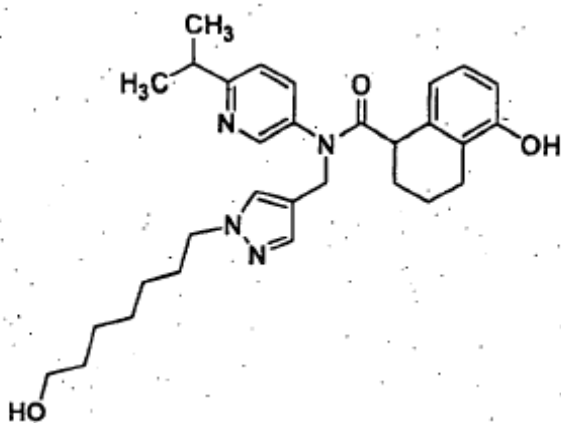


5 7-(4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-carbonil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)amino]metil]pirazol-1-il)heptanoato de etilo (2,0 g) se disolvió en etanol (100 mL) y se añadió 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (6,60 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (6,60 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por
10 cromatografía en columna de gel de sílice para dar ácido 7-(4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-carbonil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)amino]metil]pirazol-1-il)heptanoico (1,80 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de ácido 7-(4-[[N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-carbonil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)amino]metil]pirazol-1-il)heptanoico (0,84 g).

MS (ESI) m/z: 519 [MH]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: g: 1,13-1,51 (7H, m), 1,32 (6H, d, J = 6,8Hz), 1,64-1,73 (2H, m), 1,80-1,99 (3H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,40-2,57 (2H, m), 3,36 (1H, brs), 3,55 (1H, brs), 4,02 (2H, t, J = 6,9Hz), 4,68-4,81 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,28 (1H, brs), 7,56 (1H, brs), 7,80 (1H, brs) 8,08 (1H, brs), 8,74 (1H, brs).

Ejemplo 393

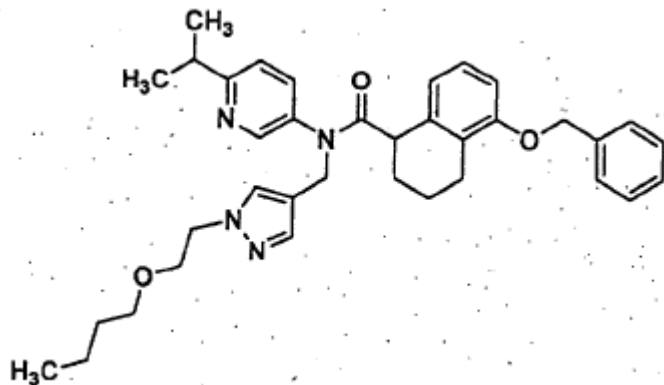


20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 256 usando 7-(4-[[N-(5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-carbonil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)amino]metil]pirazol-1-il)heptanoato de etilo (2,2 g) como material de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[[1-(7-hidroxiheptil)pirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,30 g). Por medio de la reacción y el tratamiento
25 de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-[[1-(7-hidroxiheptil)pirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,48 g).

MS (ESI) m/z: 505 [MH]⁺

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,04–1,40 (15H, m), 1,64–1,73 (2H, m), 1,85–1,91 (3H, m), 2,50–2,52 (2H, m), 3,36 (2H, t, $J = 6,4\text{Hz}$), 3,36–3,40 (1H, m), 3,56 (1H, brs), 4,02 (2H, t, $J = 6,4\text{Hz}$), 4,79 (2H, brs), 6,48 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,66 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,89 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,29 (1H, brs), 7,57 (1H, brs), 7,85 (1H, brs), 8,13 (1H, brs), 8,77 (1H, brs).

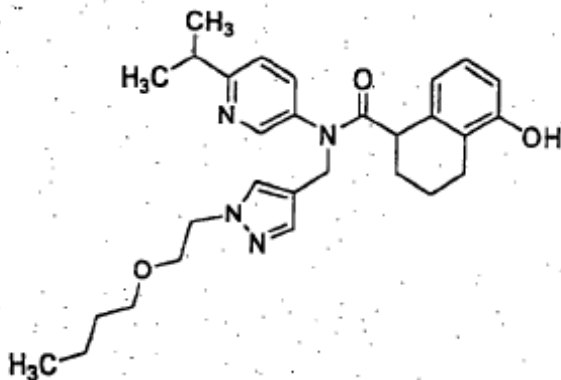
Ejemplo 394



A una solución de etilenglicolmonobutiléter (1 mL) y trietilamina (1,6 mL) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,88 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se dividió en agua y cloroformo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido e hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,0 g) se hicieron reaccionar y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 83 para dar 5-benciloxi-N-[[1-(2-butoxietil)pirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,58 g).

MS (ESI) m/z : 581 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 395

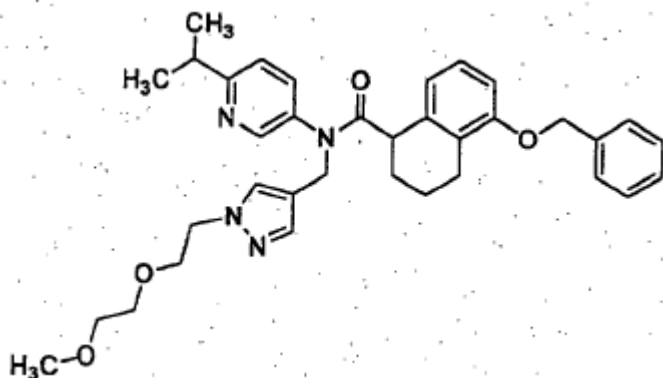


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-[[1-(2-butoxietil)pirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,58 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-[[1-(2-butoxietil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,25 g).

MS (ESI) m/z : 491 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 0,82 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,15–1,24 (2H, m), 1,29 (6H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,36–1,43 (3H, m), 1,81–1,91 (3H, m), 2,41–2,51 (2H, m), 3,21–3,32 (1H, m), 3,32 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 3,53 (1H, brs), 3,65 (2H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 4,18 (2H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 4,70–4,77 (2H, m), 6,47 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,63 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,89 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,27 (1H, brs), 7,55 (1H, brs), 7,68 (1H, brs), 7,96 (1H, brs), 8,63 (1H, brs).

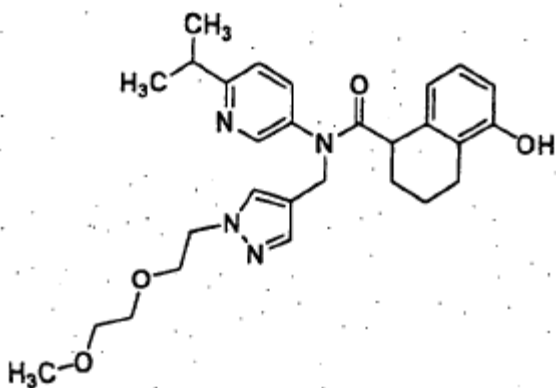
Ejemplo 396



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 394 usando dietilenglicolmonometiléter (1 mL) y 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,0 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-([1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g).

MS (ESI) m/z: 583 [MH]⁺

Ejemplo 397

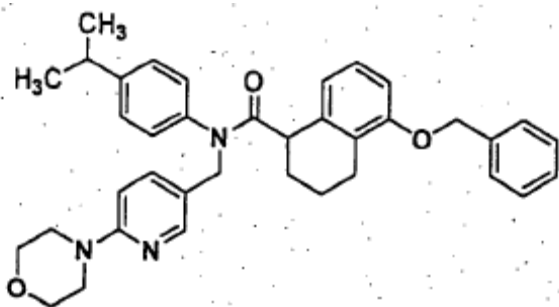


10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-([1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-([1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,20 g).

MS (ESI) m/z: 493 [MH]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40 (1H, m), 1,81-1,91 (3H, m), 2,51 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,28-3,32 (1H, m), 3,36-3,39 (2H, m), 3,44-3,47 (2H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,70 (2H, t, J = 5,4Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,4Hz), 4,71-4,78 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,28 (1H, brs), 7,58 (1H, brs), 7,76 (1H, brs), 8,04 (1H, brs), 8,70 (1H, brs).

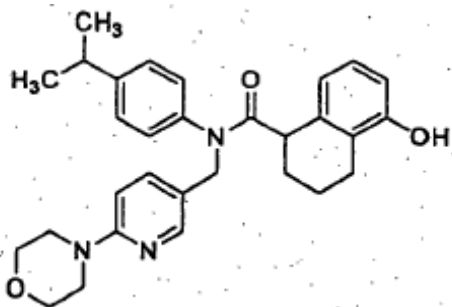
Ejemplo 398



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,56 g) y (4-isopropilfenil)[(6-morfolinopiridin-3-il)metil]amina (0,62 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-morfolinopiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,90 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,31–1,51 (1H, m), 1,73–2,09 (3H, m), 2,49–2,70 (2H, m), 2,90 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,49 (4H, t, $J = 5,0\text{Hz}$), 3,68–3,79 (1H, m), 3,83 (4H, t, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,73 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 4,86 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 6,55–6,65 (2H, m), 6,71 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,97–7,10 (3H, m), 7,17–7,45 (7H, m), 7,69 (1H, dd, $J = 2,1, 8,7\text{Hz}$), 7,93 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$).

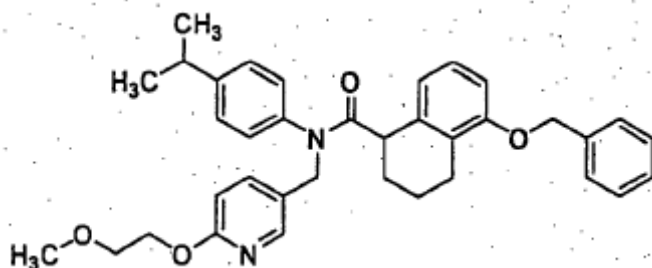
Ejemplo 399



- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 105 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-morfolinopiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,88 g) como material de partida, se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-morfolinopiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,51 g).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,32–1,51 (1H, m), 1,73–2,08 (3H, m), 2,49–2,69 (2H, m), 2,88 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,36–3,58 (4H, m), 3,69–3,90 (5H, m), 4,78 (1H, d, $J = 14,2\text{Hz}$), 4,85 (1H, d, $J = 14,2\text{Hz}$), 6,34 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,46 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,62 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,78 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,02 (2H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,20 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,59 (1H, dd, $J = 2,1, 8,7\text{Hz}$), 7,93 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,90–8,38 (1H, brs).

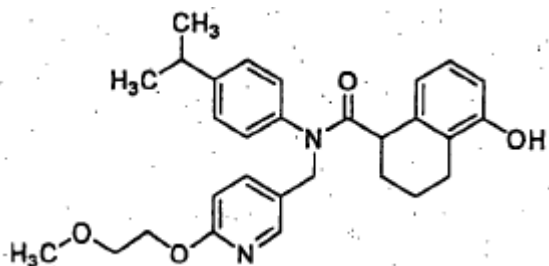
Ejemplo 400



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento en la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,56 g) y (4-isopropilfenil)-[(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)metil]amina (0,60 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,52 g).

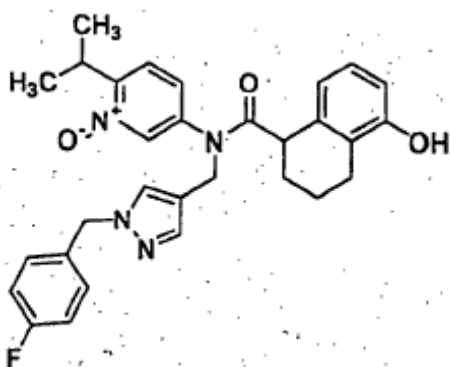
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,40–1,59 (1H, m), 1,77–2,10 (3H, m), 2,67–2,79 (2H, m), 2,90 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,45 (3H, s), 3,68–3,81 (3H, m), 4,39–4,50 (2H, m), 4,78 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 4,89 (1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 6,61 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,72 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,77 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,98 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,06 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,17–7,44 (7H, m), 7,61 (1H, dd, $J = 2,4, 8,4\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

Ejemplo 401



- 5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-([6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,88 g) como material de partida, se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-([6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,35 g). Punto de fusión: 153 °C

Ejemplo 402

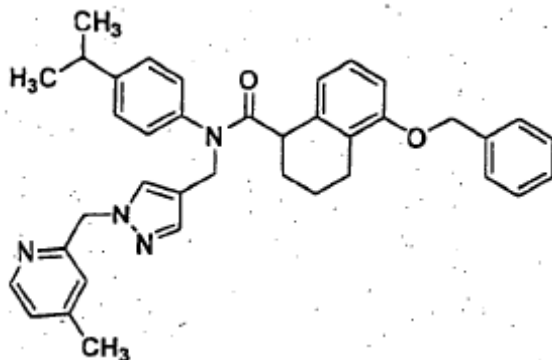


- 10 A una solución de N-({1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,55 g) en cloroformo (10 mL) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,29 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió en agua y cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar hidrocloreto de N-({1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropil-1-oxidopiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,13 g).

MS (ESI) m/z: 515 [MH]⁺

- 15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,38–1,57 (1H, m), 1,78–2,05 (3H, m), 2,48–2,67 (2H, m), 3,57–3,80 (2H, m), 4,61 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,82 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,23 (2H, s), 6,33 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,49 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,80 (1H, t, J = 8,0Hz), 6,95–7,10 (3H, m), 7,13–7,29 (4H, m), 7,42 (2H, d, J = 2,1Hz), 8,15–8,30 (1H, brs).

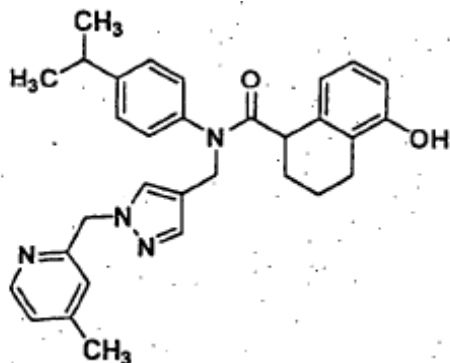
Ejemplo 403



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-([pirazol-4-il]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,62 g) e hidrocloreto de 2-(clorometil)-4-metilpiridina (0,46 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il]metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,53 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,35–1,53 (1H, m), 1,75–2,08 (3H, m), 2,30 (3H, s), 2,60–2,80 (2H, m), 2,91 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,65–3,77 (1H, m), 4,65 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,85 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,02 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,58 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,70 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,76 (1H, s), 6,92–7,09 (4H, m), 7,17–7,51 (9H, m), 8,41 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$).

5 Ejemplo 404

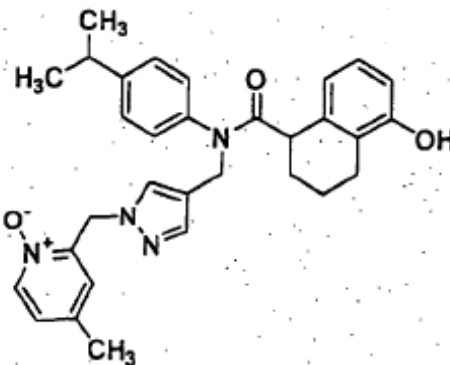


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 133 usando 5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,53 g) como material de partida, se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,50 g).

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,35–2,08 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,49–2,68 (2H, m), 2,91 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,64–3,76 (1H, m), 4,68 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,03–5,18 (1H, brs), 5,38 (2H, s), 6,45 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,73–6,86 (2H, m), 6,98–7,12 (3H, m), 7,18–7,32 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,50 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$).

15 Ejemplo 405

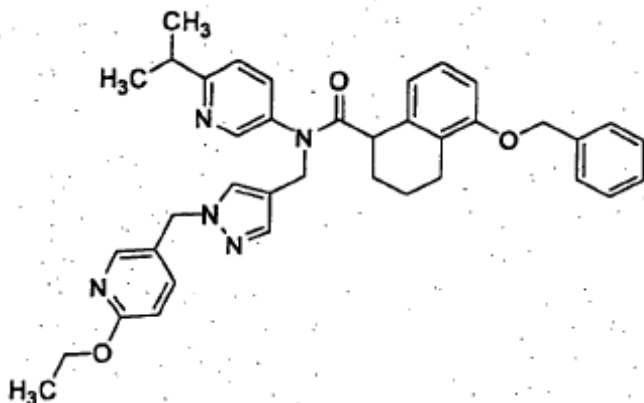


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 402 usando 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,50 g) como material de partida, se obtuvo 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-({1-[(4-metil-1-oxidopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,16 g).

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,35–1,52 (1H, m), 1,76–2,07 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,52–2,67 (2H, m), 2,92 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,66–3,80 (1H, m), 4,69 (1H, d, $J = 14,5\text{Hz}$), 4,88 (1H, d, $J = 14,5\text{Hz}$), 5,56 (2H, s), 6,43 (2H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,51 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$), 6,78 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,00–7,17 (3H, m), 7,20–7,31 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,58 (1H, s), 8,18 (1H, d, $J = 6,6\text{Hz}$).

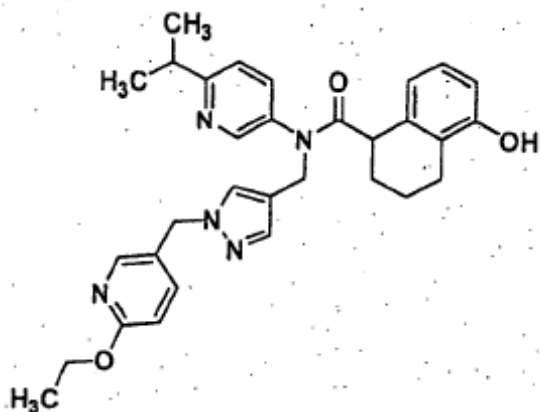
25 Ejemplo 406



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 5-clorometil-2-etohipiridina (0,51 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-((1-[(6-etohipiridin-3-il)metil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,67 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,38 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,39–1,57 (1H, m), 1,78–2,08 (3H, m), 2,60–2,80 (2H, m), 3,08 (1H, sept, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,57–3,67 (1H, m), 4,35 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,59 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,65–6,77 (2H, m), 7,01 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,17 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,22–7,48 (9H, m), 8,04 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,36 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

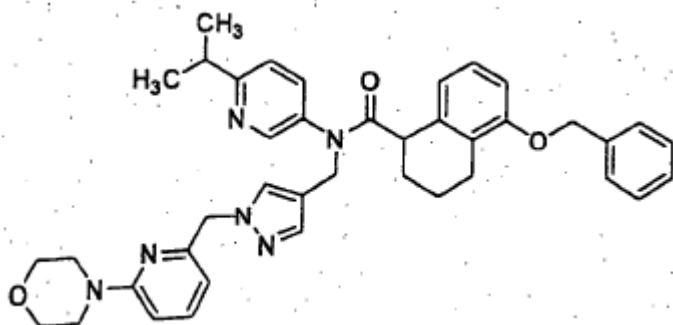
10 Ejemplo 407



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-((1-[(6-etohipiridin-3-il)metil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,66 g) como material de partida, se obtuvo diclorhidrato de N-((1-[(6-etohipiridin-3-il)metil]pirazol-4-il)metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,54 g).

MS (ESI) m/z : 526 $[\text{MH}]^+$

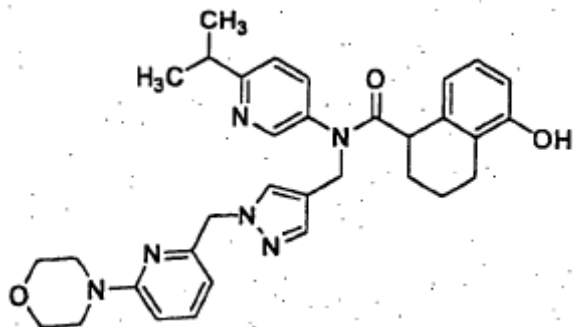
Ejemplo 408



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,65 g) y 6-clorometil-2-morfolinopiridina (0,29 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-morfolinopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,44 g).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,39–1,57 (1H, m), 1,77–2,08 (3H, m), 2,60–2,81 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,49 (4H, t, J = 4,8Hz), 3,58–3,69 (1H, m), 3,80 (4H, t, J = 5,0Hz), 4,66 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,85 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,28 (1H, d, J = 7,2Hz), 6,46–6,58 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,25–7,51 (9H, m), 8,39 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 409

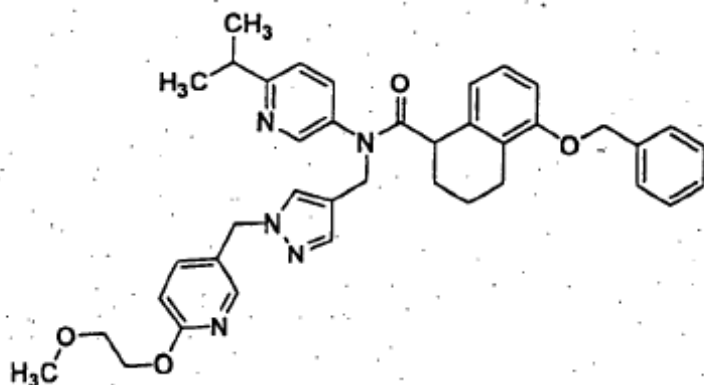


- 10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-morfolinopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,44 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloreto de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-morfolinopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,30 g).

- 15 MS (ESI) m/z: 567 [MH]⁺

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz) 1,34–1,52 (1H, m), 1,68–1,93 (3H, m), 2,34–2,58 (2H, m), 3,20–3,70 (10H, m), 5,30 (2H, s), 6,13 (1H, d, J = 7,2Hz), 6,47 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,78–6,90 (2H, m), 7,27–7,44 (1H, m), 7,61 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,67–7,83 (2H, m), 7,97–8,17 (1H, m), 8,61–8,80 (1H, m).

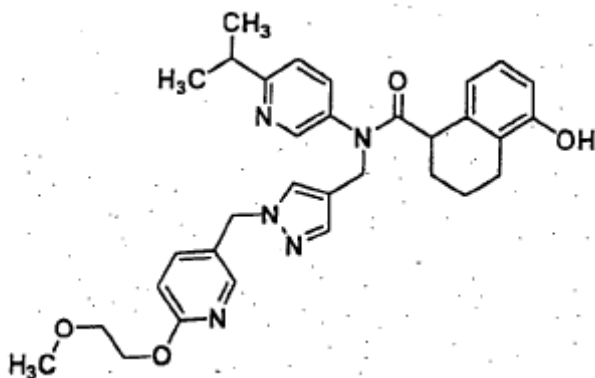
Ejemplo 410



- 20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreto de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 5-clorometil-2-(2-metoxietoxi)piridina (0,61 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,77 g).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,57 (1H, m), 1,75–2,05 (3H, m), 2,60–2,80 (2H, m), 3,08 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,39–3,49 (3H, m), 3,55–3,65 (1H, m), 3,68–3,78 (2H, m), 4,42–4,51 (2H, m), 4,59 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,83 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,80 (1H, t, J = 9,3Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,24–7,48 (9H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 411

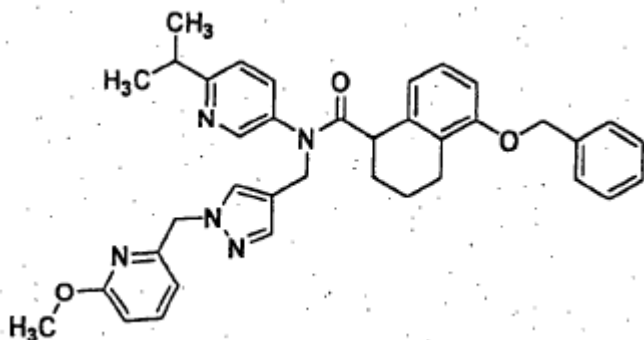


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,76 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,55 g).

MS (ESI) m/z: 556 [MH]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,34–1,53 (1H, m), 1,68–1,93 (3H, m) 2,35–2,60 (2H, m), 3,29–3,67 (7H, m), 4,29–4,39 (2H, m), 4,63–4,90 (2H, m), 5,22 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,77–6,90 (2H, m), 7,22–7,38 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J = 2,4, 8,5Hz), 7,60–7,89 (2H, m), 8,00–8,16 (2H, m), 8,67–8,82 (1H, m).

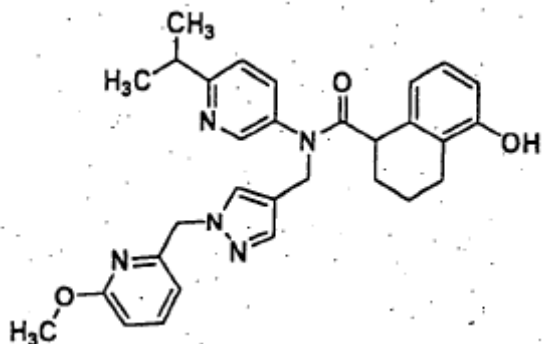
Ejemplo 412



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando hidrocloreuro de 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y 6-clorometil-2-metoxipiridina (0,47 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[6-(2-metoxipiridin-2-il]metil]pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,44 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,60 (1H, m), 1,77–2,08 (3H, m), 2,61–2,82 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,60–3,70 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,66 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,86 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,53 (2H, t, J = 6,6Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,4Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,25–7,56 (9H, m), 8,39 (1H, d, J = 2,1Hz).

Ejemplo 413

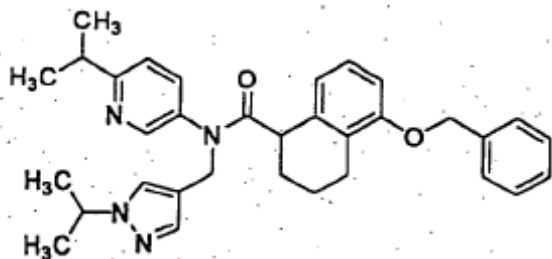


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-((1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)pirazol-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,43 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-((1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)pirazol-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,34 g).

MS (ESI) m/z: 512 [MH]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,31–1,53 (1H, m), 1,69–1,99 (3H, m), 2,34–2,60 (2H, m), 3,13–3,32 (1H, m), 3,43–3,62 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,65–4,90 (2H, m), 5,29 (2H, s), 6,39 (1H, d, J = 7,2Hz), 6,46 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,4Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,25–7,44 (1H, m), 7,55–8,05 (4H, m), 8,49–8,73 (1H, m).

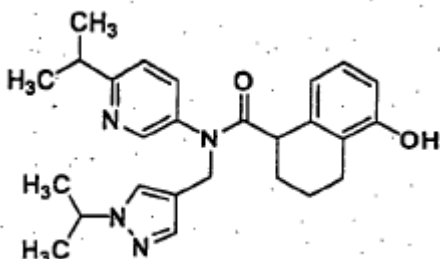
Ejemplo 414



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando hidrocloreuro de 5-benciloxi-N-((1-isopropilpirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,78 g) y yoduro de isopropilo (0,30 mL) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-((1-isopropilpirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,68 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,39–1,58 (7H, m), 1,78–2,07 (3H, m), 2,62–2,83 (2H, m), 3,09 (1H, sept, J = 6,9Hz), 3,58–3,68 (1H, m), 4,47 (1H, sept, J = 6,6Hz), 4,58 (1H, d, J = 14,7Hz), 4,90 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,02 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,25–7,47 (8H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 415

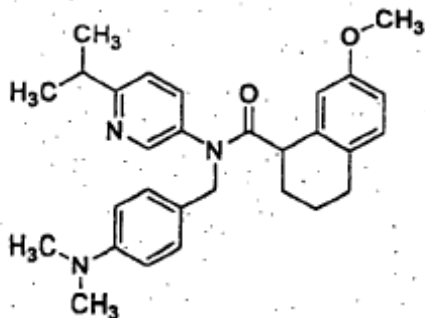


25 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-((1-isopropilpirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,67 g) como material de partida, se obtuvo 5-hidroxi-N-((1-isopropilpirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,52 g).

MS (ESI) m/z: 433 [MH]⁺

¹H-RMN (DM50-d₆) δ: 1,22–1,60 (13H, m), 1,72–1,98 (3H, m), 2,36–2,64 (2H, m), 3,21–3,63 (2H, m), 4,30–5,07 (3H, m), 6,46 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,20–7,37 (1H, m), 7,47–7,63 (1H, m), 7,68–7,87 (1H, m), 7,97–8,13 (1H, m), 8,59–8,80 (1H, m).

5 Ejemplo 416

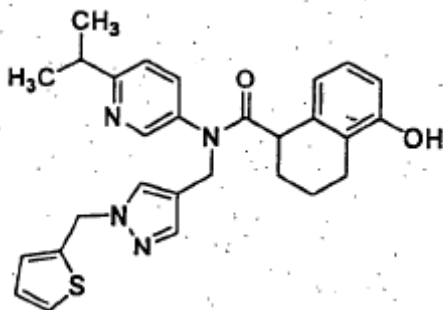


10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,41 g) y [(4-dimetilaminofenil)metil](6-isopropilpiridin-3-il)amina (0,54 g) como materiales de partida, se obtuvo N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,13 g).

MS (ESI) m/z: 458 [MH]⁺

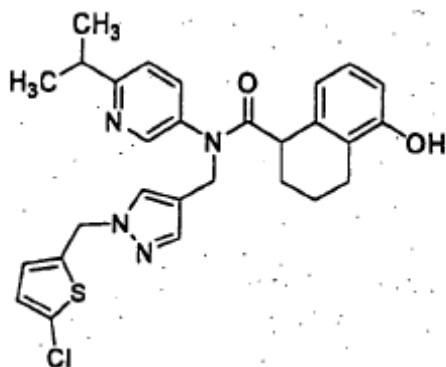
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,40–1,65 (1H, m), 1,80–2,10 (3H, m), 2,50–2,85 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,00–3,15 (1H, m), 3,55–3,65 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,60 (1H, d, J = 13,8Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,8Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,55–6,75 (3H, m), 6,90–7,30 (5H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,4Hz).

15 Ejemplo 417



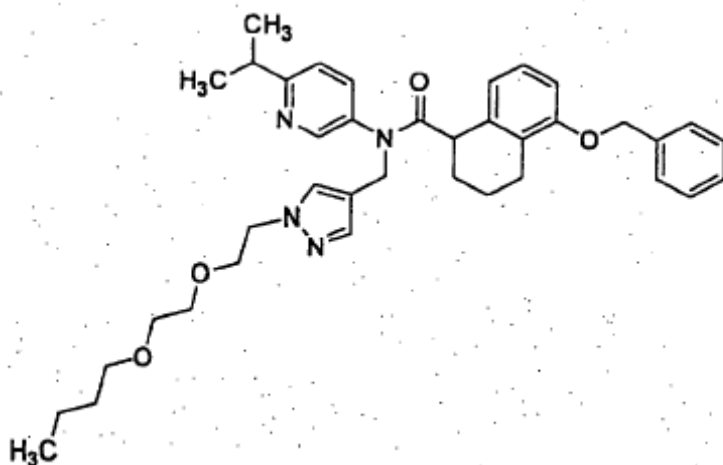
20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,96 g) y 2-(clorometil)tiofeno (0,25 g) como material de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,95 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 133, se obtuvo 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,41 g). Punto de fusión: 125–129 °C

Ejemplo 418



5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 83 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,44 g) y 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno (0,79 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-((1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,37 g). Por medio de la reacción y el tratamiento de este compuesto de la misma manera que en el Ejemplo 133, se obtuvo N-((1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]pirazol-4-il)metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,37 g). Punto de fusión: 98-101 °C

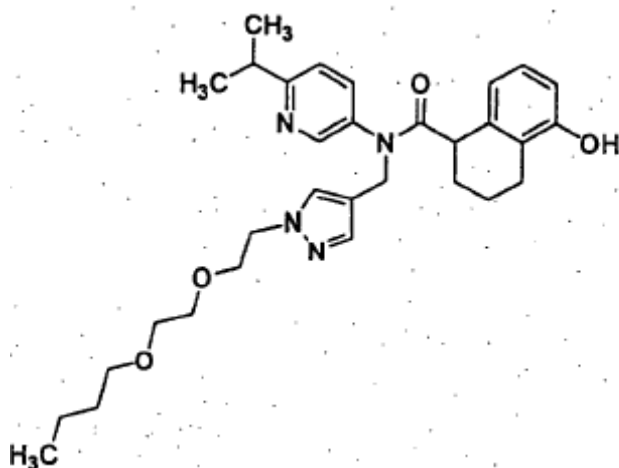
Ejemplo 419



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de dietilenglicolmonobutiléter (1,0 mL) y 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,96 g) de la misma manera que en el Ejemplo 394, se obtuvo 5-benciloxi-N-((1-[2-(2-butoxi)etil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,94 g).

15 MS (ESI) m/z: 625 [MH]⁺

Ejemplo 420

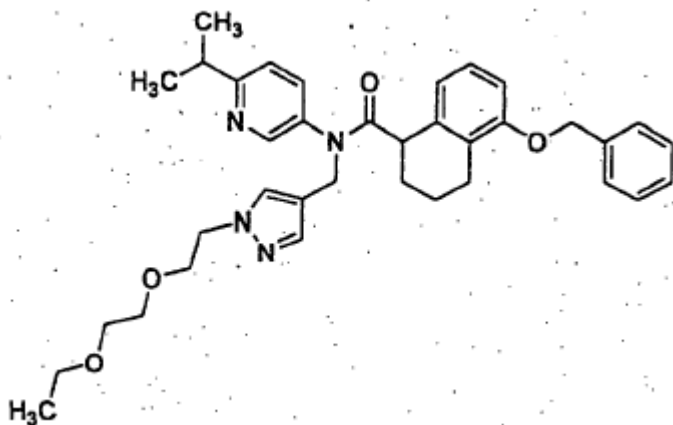


Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-({1-[2-(2-butoxi)etil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,94 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-({1-[2-(2-butoxi)etil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,48 g).

MS (ESI) m/z 535 [MH]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,21-1,48 (11H, m), 1,80-1,85 (3H, m), 2,51 (2H, brs), 3,26 (2H, t, J = 6,5Hz), 3,42-3,58 (6H, m), 3,71 (2H, t, J = 5,2Hz), 4,20 (2H, t, J = 5,2Hz), 4,73-4,82 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 7,1Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,32 (1H, brs), 7,61 (1H, brs), 7,92 (1H, brs), 8,21 (1H, brs).

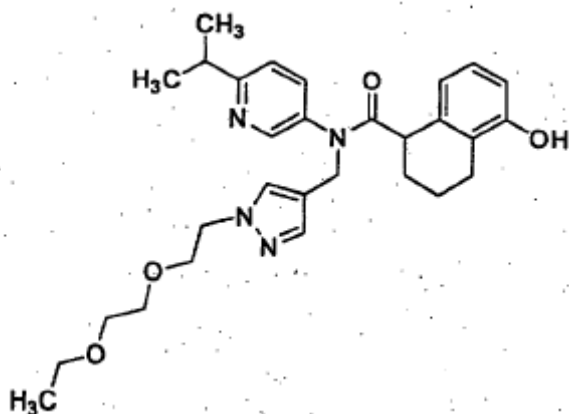
Ejemplo 421



Por medio de la reacción y el tratamiento de dietilenglicolmonoetiléter (1,5 mL) y 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,72 g) de la misma manera que en el Ejemplo 394, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[2-(2-etoxi)etil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,89 g).

MS (ESI) m/z: 597 [MH]⁺

Ejemplo 422

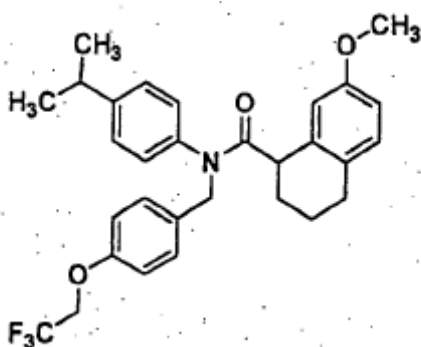


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-((1-[2-(2-etoietoxi)etil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,00 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de 5-hidroxi-N-((1-[2-(2-etoietoxi)etil]pirazol-4-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,15 g).

MS (ESI) m/z: 507 [MH]⁺

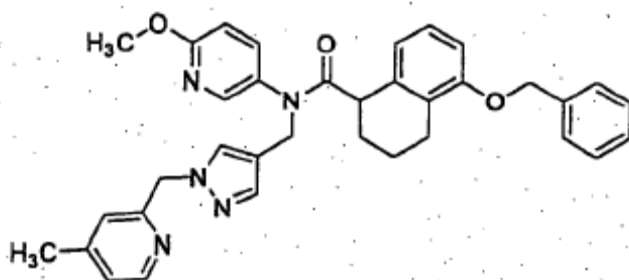
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,06 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,32 (1H, d, J = 6,8Hz), 1,43-1,48 (1H, m), 1,81-1,91 (3H, m), 2,50 (2H, brs), 3,34-3,55 (8H, m), 3,70 (2H, t, J = 5,3Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,3Hz), 4,71-4,79 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,29 (1H, brs), 7,59 (1H, brs), 7,79 (1H, brs), 8,08 (1H, brs), 8,72 (1H, brs).

Ejemplo 423



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 12 usando ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (0,64 g) y (4-isopropilfenil)-([4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil)amina (1,0 g) como materiales de partida, se obtuvo N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-N-([4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,58 g). Punto de fusión: 125-127 °C.

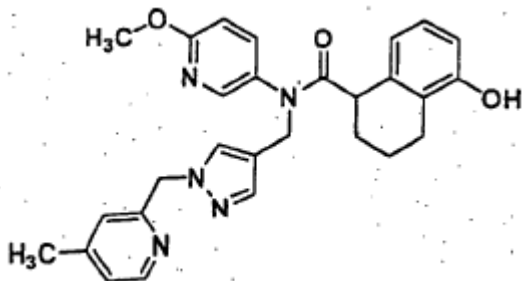
Ejemplo 424



20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-((pirazol-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,94 g) e hidrocloreto de 2-clorometil-4-metilpiridina (0,71 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-((1-((4-metilpiridin-2-il)metil)pirazol-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,90 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,39–1,57 (1H, m), 1,76–2,12 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,61–2,82 (2H, m), 3,62–3,82 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,65 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,84 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,55 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,68–6,83 (3H, m), 6,95–7,07 (8H, m), 7,98 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,41 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$).

Ejemplo 425



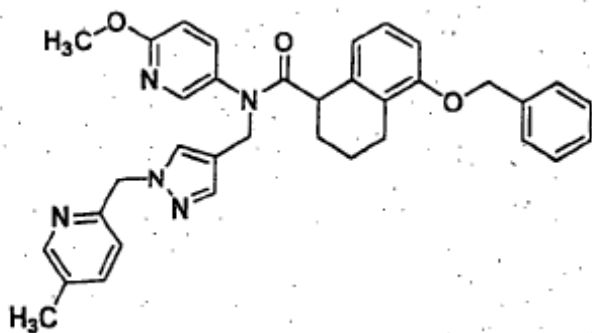
5

Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,90 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-({1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,67 g).

10 MS (ESI) m/z : 484 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1,22–1,51 (1H, m), 1,80–2,00 (3H, m), 2,35–2,62 (5H, m), 3,47–3,57 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,67 (1H, d, $J = 14,6\text{Hz}$), 4,76 (1H, d, $J = 14,7\text{Hz}$), 5,71 (2H, s), 6,45 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,63 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,80–6,92 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,70 (1H, dd, $J = 2,6, 8,7\text{Hz}$), 7,77 (1H, d, $J = 5,8\text{Hz}$), 7,85 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,74 (1H, d, $J = 5,9\text{Hz}$).

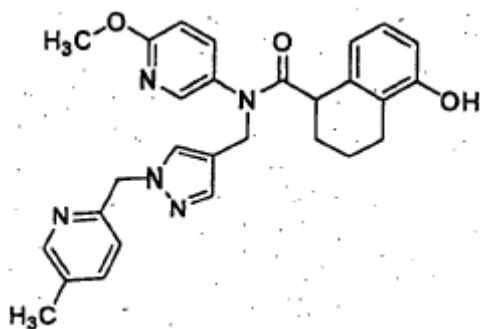
15 Ejemplo 426



20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-({1-[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,94 g) e hidrocloreto de 2-clorometil-5-metilpiridina (0,71 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-({1-[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,94 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,39–1,57 (1H, m), 1,76–2,12 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,61–2,82 (2H, m), 3,62–3,82 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,65 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 4,84 (1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,03 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,54 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,64–6,77 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,01 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,23–7,52 (9H, m), 7,97 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 8,38 (1H, d, $J = 1,7\text{Hz}$).

25 Ejemplo 427

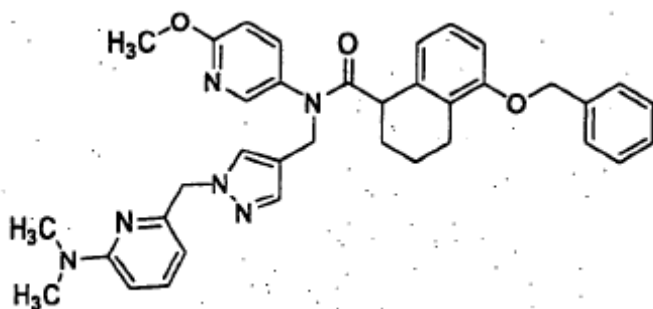


5 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-({1-[(5-metilpiridin-2-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,94 g) como material de partida, se obtuvo dihidrocloruro de 5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-({1-[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,73 g).

MS (ESI) m/z : 484 [MH]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30–1,52 (1H, m), 1,68–1,98 (3H, m), 2,33–2,57 (5H, m), 3,45–3,57 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,66 (1H, d, J = 15,0Hz), 4,74 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,61 (2H, s), 6,43 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,79–6,93 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,34 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J = 2,7, 8,7Hz), 7,79 (1H, s), 8,02–8,18 (2H, m), 8,68 (1H, s).

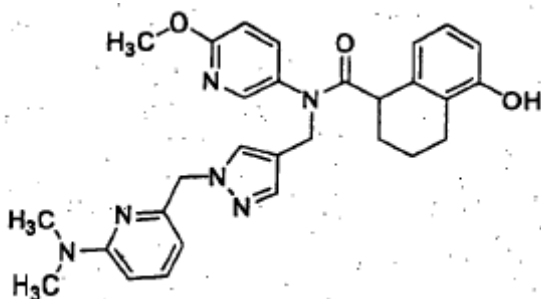
Ejemplo 428



15 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 271 usando 5-benciloxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[(pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,94 g) y 6-clorometil-2-(dimetilamino)piridina (0,68 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-({1-[(6-(dimetilamino)piridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,31 g).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,38–1,67 (1H, m), 1,73–2,07 (3H, m), 2,61–2,82 (2H, m), 3,04 (6H, s), 3,59–3,72 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,64 (1H, d, J = 14,4Hz), 4,83 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,18 (1H, d, J = 7,2Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,4Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,62–6,76 (2H, m), 7,01 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,21–7,52 (9H, m), 7,99 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 429



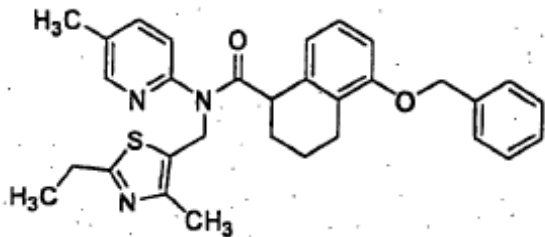
Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-({1-[(6-(dimetilamino)piridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,31 g) como material

de partida, se obtuvo dihidrocloruro de N-({1-[(6-(dimetilamino)piridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil)-5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,20 g).

MS (ESI) m/z: 5,13 [MH]⁺

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30–1,50 (1H, m), 1,68–2,00 (3H, m), 2,34–2,58 (2H, m), 3,17 (6H, s), 3,30–3,78 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,67 (1H, d, J = 14,8Hz), 4,74 (1H, d, J = 14,7Hz), 5,45 (2H, s), 6,06 (1H, d, J = 7,1Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,80–6,97 (3H, m), 7,35 (1H, s), 7,60–7,81 (3H, m), 8,06 (1H, d, J = 2,4Hz).

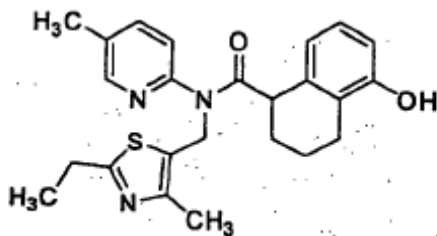
Ejemplo 430



10 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 132 usando 5-benciloxi-N-(5-metilpiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,43 g) y 5-clorometil-2-etil-4-metiltiazol (0,68 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[(2-etil-4-metiltiazol-5-il)metil]-N-(5-metilpiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,92 g).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,40–1,57 (1H, m), 1,75–2,12 (6H, m), 2,36 (3H, s), 2,66–2,80 (2H, m), 2,92 (2H, q, J = 7,6Hz), 3,68–3,81 (1H, m), 5,03 (2H, s), 5,10 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,17 (1H, d, J = 15,0Hz), 6,72 (1H, d, J = 3,3Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,7Hz), 6,88–7,00 (1H, m), 7,07 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,25–7,52 (6H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,1Hz).

Ejemplo 431

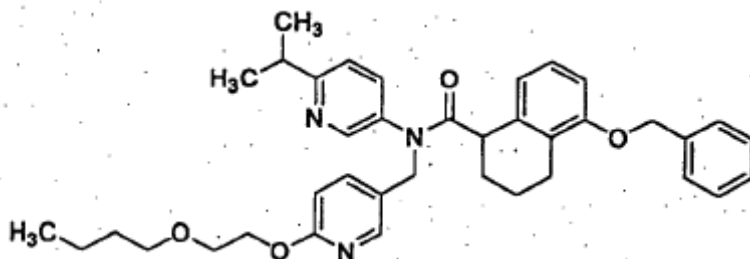


20 Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 101 usando 5-benciloxi-N-[(2-etil-4-metiltiazol-5-il)metil]-N-(5-metilpiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,92 g) como material de partida, se obtuvo hidrocloreto de N-[(2-etil-4-metiltiazol-5-il)metil]-5-hidroxi-N-(5-metilpiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,57 g).

MS (ESI) m/z: 422 [MH]⁺

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,35–1,50 (1H, m), 1,73–1,99 (3H, m), 2,16 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,42–2,58 (2H, m), 3,10 (2H, q, J = 7,5Hz), 3,62–3,77 (1H, m), 5,03 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,80 (1H, dd, J = 2,1, 8,1Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,3Hz).

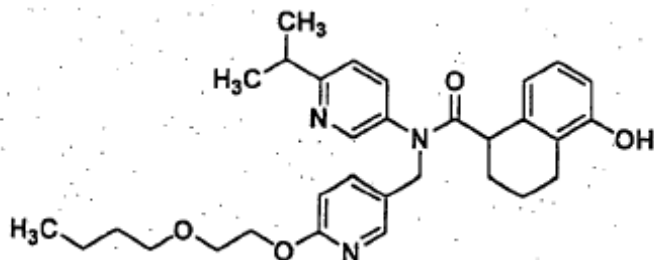
Ejemplo 432



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 142 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,53 g) y 2-(2-butoxietoxi)-5-(hidroximetil)piridina (0,30 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-[[6-(2-butoxietoxi)piridin-3-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,40 g).

5 MS (ESI) m/z: 608 [MH]⁺

Ejemplo 433



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 139 usando 5-benciloxi-N-[[6-(2-butoxietoxi)piridin-3-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,40 g) como un material de partida, se obtuvo N-[[6-(2-butoxietoxi)piridin-3-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,10 g).

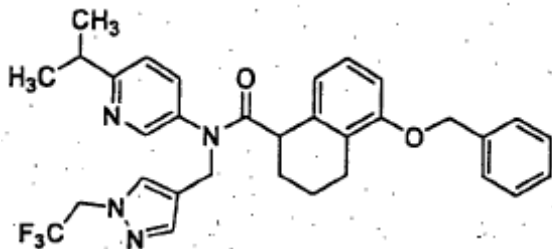
10

MS (ESI) m/z: 518 [MH]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,30 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,20–2,15 (8H, m), 2,50–2,70 (2H, m), 3,00–3,20 (1H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,60–3,70 (1H, m), 3,75–3,85 (2H, m), 4,40–4,50 (2H, m), 4,83 (1H, d, J = 14,1Hz), 4,90 (1H, d, J = 14,1Hz), 6,35–6,50 (2H, m), 6,75–6,90 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,25–7,35 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J = 2,4, 8,4Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,4Hz).

15

Ejemplo 434



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 132 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (2,05 g) y 4-clorometil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (1,02 g) como materiales de partida, se obtuvo 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (1,70 g).

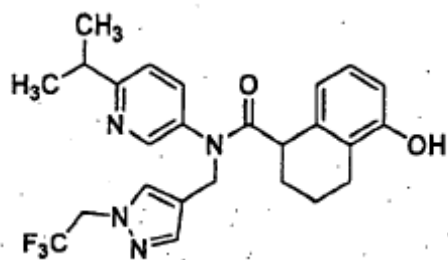
20

MS (ESI) m/z: 563 [MH]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (6H, d, J = 7,2Hz), 1,40–1,65 (1H, m), 1,75–2,10 (3H, m), 2,60–2,85 (2H, m), 3,00–3,20 (1H, m), 3,60–3,70 (1H, m), 4,55–4,75 (3H, m), 4,87 (1H, d, J = 14,4Hz), 5,03 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,15–7,60 (9H, m), 8,39 (1H, d, J = 2,4Hz).

25

Ejemplo 435



Por medio de la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando 5-benciloxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,81 g) como material de partida, se obtuvo 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (0,23 g). Punto de fusión: 127,7 °C

5 MS (ESI) m/z: 473 [MH]⁺

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, d, J = 6,3Hz), 1,35–1,55 (1H, m), 1,75–2,10 (3H, m), 2,50–2,70 (2H, m), 3,00–3,20 (1H, m), 3,60–3,70 (1H, m), 4,55–4,75 (3H, m), 4,85 (1H, d, J = 14,5Hz), 6,35–6,45 (2H, m), 6,82 (1H, t, J = 7,8Hz), 6,91 (1H, brs), 7,20–7,55 (4H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,3Hz).

Ejemplo de formulación 1

10 El compuesto de la presente invención (5,0 mg) se amasa por completo con lactosa (9,8 mg), almidón de maíz (45 mg) e hidroxipropilcelulosa (3 mg) en una amasadora. El producto amasado se pasa a través de un tamiz de malla 200, se seca a 50 °C y se pasa a través de un tamiz de malla 24. Se mezclan talco (3 mg) y estearato de magnesio (1 mg) y, usando un mazo de 9 mm de diámetro, se obtienen comprimidos de 200 mg de peso. Estos comprimidos se pueden recubrir con azúcar o recubrir con película, de ser necesario.

15 Ejemplo de preparación farmacéutica 1

Se produjeron comprimidos que contenían los siguientes ingredientes por medio de un método convencional.

Ingredientes	por comprimido
compuesto del Ejemplo 4	10 mg
lactosa	125 mg
20 almidón de maíz	75 mg
talco	4 mg
estearato de magnesio	1 mg
peso total	215 mg

Ejemplo de preparación farmacéutica 2

25 Se produjeron cápsulas que contenían los siguientes ingredientes por medio de un método convencional.

Ingredientes	por comprimido
compuesto del Ejemplo 4	10 mg
lactosa	165 mg
almidón de maíz	20 mg
30 talco	5 mg
peso total de una cápsula	200 mg

Ejemplo de preparación farmacéutica 3

Se produjo un ungüento que contenía los siguientes ingredientes por medio de un método convencional.

Ingredientes	dosis
35 compuesto del Ejemplo 4	0,2 g
petrolato blanco	97,8 g
parafina líquida	2 g
peso total	100 g

Ejemplo de preparación farmacéutica 4

40 Se produjo una inyección que contenía los siguientes ingredientes por medio de un método convencional.

Ingredientes	dosis
--------------	-------

compuesto del Ejemplo 4	0,2 g
cloruro de sodio	0,9 g
agua destilada para inyección	cantidad apropiada
peso total	100 g

5 Ejemplo de preparación farmacéutica 5

Se produjo una gota oftálmica que contenía los siguientes ingredientes por medio de un método convencional.

Ingredientes

compuesto del Ejemplo 4	0,1 g
cloruro de sodio	0,3 g
10 agua purificada estéril	cantidad apropiada
peso total	100 g

El efecto farmacológico superior del compuesto de la fórmula (1) se verifica por medio de una serie de los siguientes ensayos.

Ejemplo de ensayo 1: ensayo de ligación del receptor C5a

- 15 Se evaluó la acción inhibitoria de ligación del receptor C5a y el compuesto de ensayo mediante un ensayo de ligación del receptor que comprendía hacer reaccionar una línea de células humanas U-937 (línea de linfoma histiocítica humana), que expresa el receptor C5a con (¹²⁵I)-C5a humano (Amersham Pharmacia Biotech) en un MultiScreen (MILLIPORE). Primero se estimularon las células U-937 con 1 mM de AMP dibutirilo cíclico (dcAMP, SIGMA) durante 2 días para expresar el receptor C5a (célula dcAMP-U937), y se suspendió en un tampón de ligación [50 mM de HEPES, 1 mM de CaCl₂, 5 mM de MgCl₂, 0,5% de albúmina bovina (BSA, SIGMA), 0,02% de NaN₃ (pH 7,2)], y se almacenó a -80 °C. Se empezó el ensayo de ligación mediante la adición de 1 x 10⁵ células/50 µl de suspensión de células dcAMP-U937 disuelta inmediatamente antes de usar, 25 µL de un compuesto de ensayo (obtenido por disolución del compuesto de ensayo en N,N-dimetilformamida hasta una concentración final de 10 mmol/L, y disolución con tampón de ligación), y 25 µL de solución de (¹²⁵I)-C5a (concentración final 200 pM), a cada cavidad del MultiScreen. Para el cálculo de la ligación no específica, se prepararon cavidades que contenían un C5a no rotulado (concentración final 20 nM) o tampón de ligación en lugar del compuesto de ensayo. Después de incubación a 4 °C durante dos horas, se repitieron cuatro veces la filtración por succión y la adición de 300 µL de tampón de ligación para eliminar la porción no ligante. Después de secar el MultiScreen, se midió la radiactividad en el filtro mediante un contador gamma.
- 20
- 25
- 30 Se calculó el coeficiente (% de inhibición) de la inhibición de la ligación de C5a por el compuesto de ensayo para lo cual se utilizó la siguiente fórmula basada en el valor de recuento obtenido sin adición del compuesto de ensayo como Total, y el valor de recuento obtenido con adición de C5a no rotulado como No, y el valor de recuento obtenido con adición del compuesto de ensayo como Ensayo.

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [(\text{Ensayo} - \text{No}) / (\text{Total} - \text{No})] \times 100$$

- 35 Además, se calculó la concentración (valor de IC₅₀) del compuesto de ensayo, a la cual se inhibe la ligación del [¹²⁵I]-C5a humano en un 50%, mediante el método de dos interpolaciones. En este sistema de evaluación, el valor de C₅₀ del compuesto del Ejemplo 4 era de 104 nmol/L.

Ejemplo de ensayo 2: acción sobre el incremento de la concentración de Ca²⁺ intracelular de los neutrófilos estimulados por C5a

- 40 Se tomó por separado una fracción de neutrófilos de sangre venosa periférica humana mediante Lympholyte-poly (Cedarlane), y se suspendió en solución de sal equilibrada de Hank (HBSS, Hank's Balanced Salt Solution, GIBCO BRL) complementado con 1% de FBS (fetal bovine serum, suero bovino fetal). Seguidamente, se añadió Fura 2-AM (concentración final 5 µM, DOJINDO) a la fracción neutrófila (5 x 10⁶ células/mL), y se incubó la mezcla a 37 °C durante 40 min. Se lavaron las células por centrifugación y se suspendieron hasta una concentración de 1 x 10⁶ células/mL. Se midió la concentración de Ca²⁺ intracelular mediante un espectrofotofluorímetro (CAF-110, JASCO Corporation), y se calculó a partir de la relación (valor Ex340/valor Ex380) de intensidades fluorescentes a 500 nm después de la excitación a 340 nm y 380 nm, siendo el primero el valor Ex340, y siendo el último el valor Ex380. Para ser específicos, se dispuso una suspensión de neutrófilos (450 µL, 1 x 10⁶ células/mL) en una cubeta que tenía una barra agitadora 5 minutos antes de la medición, y la suspensión se calentó hasta 37 °C. Seguidamente se colocó la cubeta sobre el CAF-110 ajustado a 37 °C, y se inició la medición. Inmediatamente después, se añadieron 50 µL de una solución del compuesto de ensayo. Aproximadamente 45 segundos después, se añadieron 5 µL de
- 45
- 50

5 C5a humano recombinante (concentración final 100 pmol/L), y se continuó con la medición durante aproximadamente un minuto. Seguidamente se añadió Triton X-100 (concentración final 0,2%) y se disolvieron las células, y se midieron el valor sb2, que entonces era el valor Ex340, y el valor Rmáx, que era entonces el valor Ex340/Ex380. A continuación, se añadió EGTA (concentración final 3 mmol/L), y se midieron el valor sf2, que entonces era el valor Ex340, y el valor Rmín, que era entonces el valor Ex340/Ex380. A partir de estos resultados de medición, se calculó la concentración de Ca²⁺ intracelular mediante la siguiente fórmula:

$$\text{concentración de Ca}^{2+} \text{ intracelular (nmol/L)} = \frac{(\text{valor Ex340/valor Ex380}) - \text{valor Rmín}}{(\text{valor Rmáx} - (\text{valor Ex340/valor Ex380}))} \times 224 \times (\text{sf2/sb2})$$

En la fórmula, el valor Ex340/Ex380 es el valor en cada punto continuo a lo largo de todo el período de medición.

10 El coeficiente (% de inhibición) de la inhibición del incremento en la concentración de Ca²⁺ intracelular de los neutrófilos estimulados por C5a por el compuesto de ensayo se calculó mediante la siguiente fórmula, en la cual el valor pico del incremento en la concentración de Ca²⁺ intracelular derivada por C5a si adición del compuesto de ensayo es Máx, el valor pico de la concentración de Ca²⁺ intracelular sin adición del compuesto de ensayo y sin estimulación con C5a es Mín, y el valor pico del incremento en la concentración de Ca²⁺ intracelular derivada por C5a con adición del compuesto de ensayo es Ensayo.

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [(\text{Ensayo} - \text{Mín}) / (\text{Máx} - \text{Mín})] \times 100$$

15 Por otra parte, mediante el método de dos interpolaciones, se calculó la concentración (valor de IC₅₀) del compuesto de ensayo a la cual el incremento en la concentración de Ca²⁺ intracelular de los neutrófilos estimulados por C5a está inhibido en un 50%.

El valor de IC₅₀ del compuesto del Ejemplo 4 era de 5 nmol/L. Por otra parte, la adición del compuesto del Ejemplo 4 (3 μmol/L) no indujo un incremento en el Ca²⁺ intracelular y no se encontró una acción agonista.

20 Ejemplo de ensayo 3: acción de los neutrófilos estimulados por C5a sobre la producción de especies que reaccionan al oxígeno

25 Se tomó una fracción de neutrófilos por separado de sangre venosa periférica humana para lo cual se utilizó Lympholyte-poly (Cedarlane), y se suspendió en solución de sal equilibrada de Hank (HBSS, Hansk's Balanced Salt Solution, GIBCO BRL) que contenía 1% de FBS (fetal bovine serum, suero bovino fetal) y 1 mmol/L de luminol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se midieron las especies reactivas al oxígeno mediante un luminómetro (MicroLumat, Berthold) para una placa de 96 cavidades. Es decir, 1 x 10⁶ células/150 μL de suspensión de neutrófilos y 25 μL de una solución de compuesto de ensayo (obtenida por disolución del compuesto de ensayo en N,N-dimetilformamida hasta una concentración final de 10 mmol/L y dilución con HBSS complementado con FBS al 1%) se añadieron a una cavidad que fue colocada en un MicroLumat regulado a 37 °C, y se dejó en reposo durante aproximadamente cinco minutos. Seguidamente se añadieron 25 μL de C5a (concentración final 3 nmol/L) y se midió una luminiscencia producida por la reacción del luminol con la especie reactiva al oxígeno, durante un intervalo de tiempo de 15 minutos. Se calculó el coeficiente (% de inhibición) de la inhibición de la producción de especies reactivas al oxígeno en los neutrófilos estimulados por C5a por el compuesto de ensayo, mediante la siguiente fórmula, en la que el valor pico de la producción de las especies reactivas al oxígeno derivadas por C5a, sin adición del compuesto de ensayo es Máx, el valor pico de la producción de las especies reactivas al oxígeno sin adición del compuesto de ensayo y sin la estimulación de C5a es Mín, y el valor pico de la producción de especies reactivas del oxígeno derivado por C5a con la adición del compuesto de ensayo es Ensayo:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [(\text{Ensayo} - \text{Mín}) / (\text{Máx} - \text{Mín})] \times 100$$

40 Por otra parte, mediante el método de dos interpolaciones, se calculó la concentración (valor de IC₅₀) del compuesto de ensayo a la cual el incremento en la concentración de especies reactivas al oxígeno en los neutrófilos estimulados por C5a se inhibe en un 50%.

El valor de IC₅₀ del compuesto del Ejemplo 4 era de 10 nmol/L.

Ejemplo de ensayo 4: acción sobre la capacidad de migrar de los neutrófilos estimulados por C5a

45 Se tomó por separado una fracción de neutrófilos de sangre venosa periférica humana mediante Lympholyte-poly (Cedarlane), y se suspendió en medio RPMI 1640 (GIBCO BRL) complementado con 0,1% de FBS (fetal bovine serum, suero bovino fetal). A esta fracción de neutrófilos (5 x 10⁶ células/mL), se añadió Calcein-AM (concentración final 5 μM, FUNAKOSHI), y la mezcla se incubó a 37 °C durante 30 minutos. Las células se lavaron por centrifugación y se suspendieron hasta una concentración de 1 x 10⁶ células/mL. Se evaluó la migración mediante la adición de neutrófilos a chemotaxicell (tamaño de los poros: 3 μM, KURABO), y se midieron los neutrófilos que migraron fuera del chemotaxicell. Seguidamente, la suspensión de neutrófilos y la solución del compuesto de ensayo

(200 µl de cada uno de ellos, se añadieron dentro del chemotaxicell y se sometieron a incubación a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 90 minutos. Una vez completada la reacción, se retiró el chemotaxicell después de sacudir bien y se añadieron 100 µl de solución de lisato celular (10% de SDS, 0,01 mol/L de HCl). Se midió la intensidad fluorescente de cada cavidad mediante Cyto Fluor II (Ex: 485, Em: 530). Se calculó el coeficiente (inhibición porcentual) de la inhibición de la migración de los neutrófilos estimulados por C5a por el compuesto de ensayo mediante la siguiente fórmula, en la cual la intensidad de la fluorescencia de los neutrófilos que migraron debido a la estimulación de C5a es Máx., la intensidad de la fluorescencia de los neutrófilos que migraron sin adición del compuesto de ensayo y sin estimulación por C5a es Mín, y la intensidad de la fluorescencia de los neutrófilos que migraron por estimulación de C5a con la adición del compuesto de ensayo es Ensayo:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{\text{ensayo Mín}}{\text{ensayo Máx}} \right] \times 100$$

Por otra parte, mediante el método de dos interpolaciones, se calculó la concentración (valor de IC₅₀) del compuesto de ensayo en el cual la migración de los neutrófilos estimulados por C5a se inhibe en un 50%.

El valor de IC₅₀ del compuesto del Ejemplo 4 era de 100 nmol/L.

Ejemplo de ensayo 5: acción de la disminución de los neutrófilos inducida por C5a en monos

Se administra el compuesto de ensayo por vía intravenosa, subcutánea u oral a monos cynomolgus. Seguidamente, se administra C5a humano (SIGMA). Se efectúa el recuento de los neutrófilos periféricos en el curso del tiempo, y se evalúa la acción supresora por el compuesto de ensayo sobre la disminución en el recuento de los neutrófilos periféricos.

Ejemplo de ensayo 6: acción sobre la artritis inducida por colágeno en monos

Por vía intradérmica se inocula dos veces colágeno de tipo II (adquirido de Collagen Research Center) en la espalda de monos cynomolgus, junto con adyuvante completo de Freund H37Rv (comprado a Waco Pure Chemical Industries, Ltd.), en el primer día del ensayo y en el día 21. El compuesto de ensayo se administra oralmente desde el día 22 hasta el día 33 después de la inoculación. Se observa la hinchazón de las cuatro articulaciones de los miembros de acuerdo con puntajes entre 0 (sin cambios) y 3 (edema en los cinco dedos de los pies). El puntaje total de hinchazón de las articulaciones de cada mono se muestra mediante los puntajes totales de cuatro miembros.

Ejemplo de ensayo 7: ensayo de toxicidad

En un único ensayo de toxicidad por administración, se administra el compuesto de ensayo a ratas SD machos y hembras (a razón de tres por grupo) y a monos cynomolgus (uno por grupo), y se evalúa la toxicidad en base a la presencia y ausencia de incidencia de muerte, condición general y peso corporal como índices. En un ensayo de toxicidad de administración repetida, se administra el compuesto repetidamente a ratas SD machos y hembras (a razón de 6 por grupo) y a monos cynomolgus macho y hembra (a razón de 2 por grupo) durante dos semanas, y se evaluó la toxicidad del compuesto de ensayo por administración repetida en base a la condición general, peso corporal, ingesta de dieta, pruebas hematológicas, pruebas biológicas sanguíneas, peso de órganos y autopsia (lo que incluye la prueba patológica de los tejidos) como índices.

Ejemplo de ensayo 8: evaluación de la biodisponibilidad en la rata

Se administra el compuesto de ensayo por vía intravenosa y oral a ratas SD machos (a razón de cinco por grupo), y se extrae sangre durante el curso del tiempo. Mediante la utilización de cromatografía líquida de alto rendimiento, se mide la concentración del fármaco en plasma. La biodisponibilidad (BA) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{\text{AUC por administración oral}}{\text{AUC por administración intravenosa}} \right) \times \left(\frac{\text{dosis de administración intravenosa}}{\text{dosis por administración oral}} \right) \times 100 (\%)$$

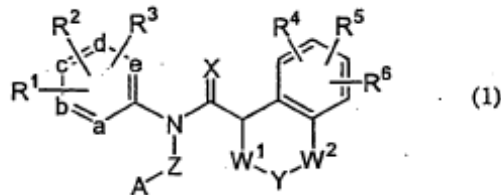
AUC: concentración de plasma – área debajo de la curva de tiempo

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la fórmula (1) de la presente dimensión, una de sus formas ópticamente activas y una de sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una acción antagonista del receptor C5a y son útiles como un agente para la prevención y el tratamiento de enfermedades o síndromes debidos a la inflamación causada por el C5a [por ejemplo, enfermedades autoinmunes tales como reumatismo, lupus eritematoso sistémico y similar, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades alérgicas tales como asma y similares, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer y lesiones orgánicas graves (por ejemplo, neumonía, nefritis, hepatitis y pancreatitis y similares) debido a la activación de los leucocitos causada por reperfusión isquémica, trauma, quemaduras, invasión quirúrgica y similares]. Además, es útil como un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias o virus que invaden por intermedio de un receptor C5a.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de amida representado por la fórmula (1)



en donde

5 R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquenilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquinilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo ariloxi, grupo arilalquilo, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcocarbonilo, grupo carboxilo, grupo acilamino, grupo sulfamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo haloalquilo o dos cualesquiera de R^1 , R^2 y R^3 en combinación con el átomo de carbono adyacente pueden formar un anillo,

a, b, c, d y e son cada uno átomo de carbono o 1 ó 2 de a, b, c, d y e son átomos de nitrógeno (siempre que el átomo de nitrógeno aquí pueda estar unido con átomo de oxígeno óxido de amina y el resto son átomos de carbono,

20 R^4 , R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquenilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquinilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo ariloxi, grupo arilalquilo, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcocarbonilo, grupo carboxilo, grupo acilamino, grupo sulfamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo haloalquilo o grupo haloalquilo,

A es grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes,

30 W^1 y W^2 son iguales o diferentes y cada uno es un enlace o alquileo (C_n) que opcionalmente tiene sustituyentes, en donde n es un número entero de 1 a 3,

X es átomo de oxígeno o átomo de azufre,

35 Y es un enlace, átomo de oxígeno, $-CO-$, $-N(R^7)-$, en donde R^7 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, $-SO_m-$, en donde m es un número entero de 0 a 2, $-CON(R^8)-$, en donde R^8 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tienen sustituyentes o $-N(R^9)CO-$, en donde R^9 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes),

Z es grupo alquileo que opcionalmente tiene sustituyentes y

40 los sustituyentes opcionales están seleccionados de grupo alquilo, grupo alquenilo, grupo alquinilo, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo arilalquilo, grupo heteroarilo, grupo heteroarilalquilo, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo arilalquilo, grupo aciloxi, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcocarbonilo, grupo carboxilo, grupo acilamino, grupo sulfamoilo, grupo haloalquilo, grupo haloalquilo, grupo oxo (siempre que, cuando sustituye un átomo de nitrógeno divalente, forme óxido de amina), tetrahidropiran-2-iloxi, $R^{13}O(CH_2)_lO(CH_2)_kO(CH_2)_lO-$, $R^{13}O(CH_2)_lO(CH_2)_kO-$, $R^{13}O(CH_2)_lO-$, $R^{13}O(CH_2)_lO(CH_2)_kO(CH_2)_l-$, $R^{13}O(CH_2)_lO(CH_2)_k-$, $R^{13}O(CH_2)_l-$, en donde j, k y l son cada uno, de modo independiente, un número entero de 2 a 10, R^{13} es átomo de hidrógeno, grupo alquilo, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo heteroarilo, grupo arilalquilo, grupo heteroarilalquilo o grupo haloalquilo,

una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula (1),

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquenilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquinilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que

5 opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcoxycarbonilo, grupo carboxilo, grupo tetrazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo sulfamoilo o grupo haloalquilo,

a, b, c, d y e son cada uno átomo de carbono o 1 ó 2 de a, b, c, d y e son átomos de nitrógeno y el resto son átomos

10 de carbono,

R^4 , R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquenilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquinilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que

15 opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcoxycarbonilo, grupo carboxilo, grupo tetrazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo sulfamoilo o grupo haloalquilo,

A es grupo cicloalquilo, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes,

20 W^1 y W^2 son iguales o diferentes y cada uno es un enlace o alquileo (C_n) que opcionalmente tiene sustituyentes, en donde n es un número entero de 1 a 3,

X es átomo de oxígeno o átomo de azufre,

Y es un enlace, átomo de oxígeno, $-CO-$, $-N(R^7)-$, en donde R^7 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que

25 opcionalmente tiene sustituyentes, $-SO_m-$, en donde m es un número entero de 0 a 2, $-CON(R^8)-$, en donde R^8 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes o $-N(R^9)CO-$, en donde R^9 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes,

Z es un grupo alquileo que opcionalmente tiene sustituyentes, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los sustituyentes opcionales se definen como en el punto 1 anterior.

30 3. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde a, b, c, d y e en la fórmula (1) son todos átomos de carbono, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo alcoxi, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 5. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo alcoxi que tiene 2 a 4 átomos de carbono, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 6. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo metoxi, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 7. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 , R^5 y R^6 en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carboxilo, grupo haloalquilo o grupo haloalquiloxi y en donde los sustituyentes opcionales se definen de acuerdo con la reivindicación 1, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 8. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 , R^5 y R^6 en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carboxilo o grupo haloalquilo y en donde los sustituyentes opcionales se definen como en la reivindicación 1, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

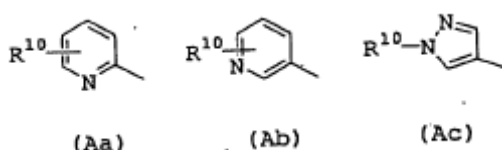
9. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z de la fórmula (1) es $-CH_2-$,

una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A de la fórmula (1) es grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes y en donde los sustituyentes opcionales se definen como en la reivindicación 1, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A de la fórmula (1) es grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo piridilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo pirazolilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo tiazolilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo oxazolilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo tienilo que opcionalmente tiene sustituyentes y en donde los sustituyentes opcionales se definen como en la reivindicación 1, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A de la fórmula (1) es grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (Aa) – (Ac)



en donde R¹⁰ es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alqueno que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alquino que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo, grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyentes, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo mercapto, grupo alquiltio, grupo alquilsulfonilo, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo carbamoilo, grupo alcoxicarbonilo, grupo carboxilo, grupo tetrazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo sulfamoilo o grupo haloalquilo y en donde los sustituyentes opcionales se definen como la reivindicación 1, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X de la fórmula (1) es átomo de oxígeno, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde –W¹–Y–W²– de la fórmula (1) es –(CH₂)₂–, –(CH₂)₃– o –(CH₂)₂O,

una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

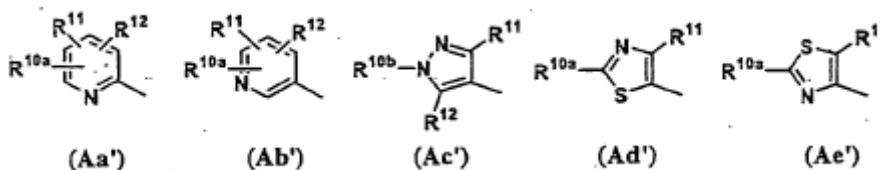
15. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹, R² y R³ de la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono o grupo alcoxi que tiene 2 a 4 átomos de carbono,

a, b, c, d y e son cada uno átomo de carbono o b o d es átomo de nitrógeno y el resto son átomos de carbono,

R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo metoxi, átomo de halógeno o grupo hidroxilo,

Z es –CH₂–,

A es grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (Aa') – (Ae') xxxxxx



en donde R^{10a}, R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes; grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo alcoxi que

opcionalmente tiene sustituyentes, grupo ariloxi, grupo arilalquilo, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo alquiltio, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, grupo amino cíclico, grupo haloalquilo, grupo haloalquilo, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO(CH_2)_lO-$, en donde j, k y l son cada uno, de modo independiente, un número entero de 2 a 10, R^{13} es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes o grupo haloalquilo o $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO-$, en donde j, k y R^{13} son como se definieron con anterioridad, R^{10b} es átomo de hidrógeno, grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo arilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo heteroarilalquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, grupo haloalquilo, grupo haloalquilo, $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_kO(CH_2)_l-$, en donde j, k, l y R^{13} son como se definieron con anterioridad o $R^{13}O(CH_2)_jO(CH_2)_k-$, en donde j, k y R^{13} son como se definieron con anterioridad,

X es átomo de oxígeno,

15 $-W^1-Y-W^2-$ es $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3$

y en donde los sustituyentes opcionales se definen como en la reivindicación 1,

una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. El derivado de amida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el derivado de amida está seleccionado del grupo que consiste en

20 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etilfenil)indan-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)croman-4-carboxamida,
 25 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxiindan-1-carboxamida,
 N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-6-metoxicroman-4-carboxamida,
 N-[(1,3-dioxaindan-5-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 30 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-4-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida,
 N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida y
 N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-4-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)indan-1-carboxamida,

una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de amida es

35 N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El derivado de amida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el derivado de amida está seleccionado del grupo que consiste en

N-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 40 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(6-fenoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(6-dimetilaminopiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-etoxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

- N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-8-fluoro-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-dimetiltiazol-5-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-butilfenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoksi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 10 N-(4-clorofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoksi-N-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N-(4-etoxifenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-metilaminofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 15 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-bromofenil)-N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-(2-tolilmetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-diclorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 20 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-nitrofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(3-tolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-tolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2-fluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(4-fluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 25 N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(2-metoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2-clorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 30 N-[(4-etoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-oxacroman-6-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,3-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(2-trifluorometilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 35 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(4-trifluorometilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[(2-bromofenil)metil]-N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-(4-isopropilfenil)-7-metoksi-N-[(2,3,4-trimetoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

- 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5 N-[(1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-[(4-clorofenil)metil]pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 10 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[(4-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-[(4-bromofenil)metil]pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 15 N-[(1-[(3-clorofenil)metil]pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 20 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[(4-metilfenil)metil]pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[(5-metilpiridin-4-il)metil]pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[(6-metilpiridina-2-il)metil-1-il]pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 25 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[(4-metilpiridina-2-il)metil]pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
8-fluoro-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 30 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[(1-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-[(6-dimetilaminopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-[(3-dimetilaminofenil)metil]pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 35 N-[(2-etil-4-trifluorometiltiazol-5-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-isopropilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-benciloxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-propilpirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 40 N-[(1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[(1-(3-tienilmetil)pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-(4-fluorobencil)pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
N-[(1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

- 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-piperidinoetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[[1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 5 N-[[1-heptilpirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-{{1-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirazol-4-il}metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 10 N-[[1-butilpirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(3-metilbutil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[[1-bencilpirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 15 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-{{1-[2-(2-piridil)etil]pirazol-4-il}metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[[1-dodecilpirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-nonilpirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-[[1-(2-butoxietil)pirazol-4-il]metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 20 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-{{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-[[6-morfolinopiridin-3-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(4-isopropilfenil)-N-{{1-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 25 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-{{1-[(6-morfolinopiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-{{1-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]pirazol-4-il}metil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-[[1-isopropilpirazol-4-il]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 30 N-[[4-dimetilaminofenil]metil]-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-N-[[1-(2-tienilmetil)pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-{{1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]pirazol-4-il}metil}-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
- 35 5-benciloxi-N-{{1-[2-(2-butoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil}-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,
 N-{{1-[2-(2-butoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil}-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida y
- 40 N-{{1-[2-(2-etoxietoxi)etil]pirazol-4-il}metil}-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamida,

una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

19. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amida o cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

- 5 20. Un fármaco que comprende el derivado de amida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo para usar en la prevención y la terapia de una enfermedad seleccionada de una enfermedad autoinmune, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad alérgica, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesión orgánica severa debido a una activación de leucocitos causada por reperfusión por isquemia, trauma, quemadura o invasión quirúrgica.
21. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la enfermedad autoinmune es reumatismo o lupus eritematoso sistémico.
- 10 22. Un antagonista del receptor C5a que comprende el derivado de amida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de un ingrediente activo.
- 15 23. El antagonista del receptor C5a de acuerdo con la reivindicación 22 para usar en combinación con un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad autoinmune, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad alérgica, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesión orgánica severa debido a una activación de leucocitos causada por reperfusión por isquemia, trauma, quemadura o invasión quirúrgica.
- 20 24. Un fármaco combinado con un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad autoinmune, sepsis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad alérgica, aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o lesión orgánica severa debido a una activación de leucocitos causada por reperfusión por isquemia, trauma, quemadura o invasión quirúrgica, que comprende el derivado de amida de cualquiera de los puntos 1 a 18 anteriores, una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de un ingrediente activo.