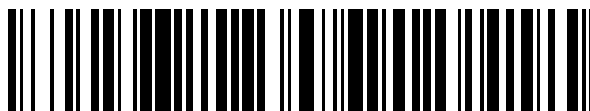


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 881**

51 Int. Cl.:
C07C 43/215 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01995657 .2**
96 Fecha de presentación: **22.11.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1339663**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

54 Título: **Derivados de naftaleno**

30 Prioridad:
24.11.2000 GB 0028702

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.04.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**BRAIN, C.T.;
CULSHAW, A.J.;
DZIADULEWICZ, E.K. y
SCHOPFER, Ulrich**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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).

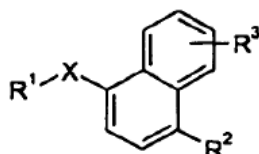
ES 2 378 881 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de naftaleno

La presente invención se relaciona con derivados de naftaleno novedosos y con composiciones farmacéuticas que los comprenden.

- 5 Más particularmente, la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula en el que X, R¹, R² y R³ son como se define adelante en la sección titulada "Reivindicaciones", en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida.



(I).

- 10 Los compuestos de la invención existen en forma libre o de sal, por ejemplo forma de sal de adición ácida. Se entiende que la invención incluye los compuestos de la fórmula I en forma libre así como también en forma de sal, por ejemplo como sal de trifluoroacetato o clorhidrato. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen en particular la sal de clorhidrato. Se pueden producir sales de adición ácida a partir de las bases libres en forma conocida, y viceversa.

- 15 Los compuestos de la invención y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, denominadas aquí adelante como "agentes de la invención", exhiben propiedades farmacológicas valiosas, cuando se prueba in vitro y en animales, y por lo tanto son útiles como farmacéuticos.

- 20 En particular, los agentes de la invención exhiben la actividad de unión del receptor canabinoide (CB). Más particularmente, los agentes de la invención son activos en el receptor humano CB1. La interacción del receptor canabinoide de los agentes de la invención se puede demostrar por su capacidad de desplazar por ejemplo [³H]CP55940 de los receptores canabinoides humanos expresados en, por ejemplo, células pEAK, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba.

Prueba I: Ensayo de unión del receptor CB1

- 25 La mezcla de ensayo comprende 75 µl de la suspensión de membrana [membranas de las células pEAK transfectadas con los receptores CB1 humanos de Receptor Biology, Beltsville, MD.; 133 µg/ml en regulador de ensayo (50 mM Tris-HCl, 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl₂ y 5 mg/ml BSA; pH7.4; aproximadamente 10 µg/pozo)], 25 µl de glóbulos WGA-YS [Glóbulos de silicato de itrio cubiertos con aglutinina de germen de trigo, Amersham (40 mg/ml, 1 mg/pozo)], 50 µl del compuesto de prueba en 4 % de DMSO y 50 µl del radioligando [³H]CP55940 (180 Ci/mmol), New England Nuclear; concentración final 0.125 nM, en regulador de ensayo}. Todos los componentes se mezclan, se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se cuentan en un Topcount. Se mide la unión no saturable en la presencia de 10 µM de (R)-(+)-[2,3-dihidro-5-metil-3-[(4-morfolinil)metil]pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-il](1-naftil)metanona (Tocris).

- 35 Los valores K_i en el rango de 1 nM a 100 µM, preferiblemente de 10 nM a 2 µM, para los agentes de la invención. Los valores IC₅₀ se calculan en ORIGIN utilizando un ajuste logístico. Los valores K_i se calculan a partir de los valores IC₅₀ utilizando la ecuación Cheng-Prussoff (K_i = IC₅₀/(1 + ([L]/K_d))) en donde [L] es la concentración de ligando.

Los agentes de la invención son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de dolor crónico, especialmente por inflamación, por ejemplo dolor inflamatorio crónico, enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, por ejemplo COPD, o asma, rinitis, enfermedad inflamatoria del intestino, cistitis, por ejemplo cistitis intersticial, uveítis o artritis reumatoide.

- 40 Se puede confirmar la actividad específicamente como agentes analgésicos de acuerdo con métodos de prueba estándar, por ejemplo como se describe en la siguiente prueba.

Prueba II: Modelo de dolor neuropático

Se examina la hiperalgesia en el modelo de dolor neuropático inducido por ligación parcial del nervio ciático como se describe por Seltzer et al. (1990). En resumen, se anestesian ratas Wistar (120-140 g), se expone el nervio ciático

izquierdo a nivel medio a través de una pequeña incisión, y se liga firmemente 1/3 a 1/2 del espesor del nervio dentro de una sutura de seda de 7.0. La herida se cierra con sutura única de músculo y clips para la piel y espolvorea con polvo antibiótico Aureomicina. Los animales se dejan recuperar y se utilizan 12-15 días después de cirugía.

- 5 Se evalúa la hiperalgesia mecánica al medir los umbrales de retiro de pata a un estímulo de presión aumentado puesto en la superficie dorsal de la pata utilizando un analgesímetro (Ugo-Basile, Milan) con un corte de 250 g. Los umbrales de retiro se miden en la pata ipsolateral (ligada) y contralateral (no ligada) antes de (predosis) y luego hasta 6 h luego de la administración del fármaco o la administración de vehículo. Los datos se expresan como umbral de retiro (g) y el porcentaje de reversión de hiperalgesia calculada de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$10 \quad \% \text{ reversión} = \frac{\text{Postdosis de umbral ipsolateral} - \text{predosis de umbral ipsolateral}}{\text{predosis de umbral contralateral} - \text{predosis de umbral ipsolateral}} \times 100$$

La potencia se expresa como el valor D_{50} , es decir la dosis del compuesto necesario para producir 50 % de reversión de hiperalgesia.

Los valores D_{50} están en el rango de 0.1 mg/kg a 100 mg/kg para los agentes de la invención.

- 15 Los agentes de la invención así son útiles como agonistas del receptor canabinoide, por ejemplo para el tratamiento del dolor de diversos géneros o etiologías y como agentes anti-inflamatorios y/o anti-edémicos para el tratamiento de reacciones, enfermedades o afecciones inflamatorias, así como también para el tratamiento de respuestas alérgicas. Con respecto a su perfil analgésico/ anti-inflamatorio estos son útiles para el tratamiento de dolor inflamatorio, para el tratamiento de hiperalgesia y, en particular, para el tratamiento de dolor crónico severo. Estos son, por ejemplo, útiles para el tratamiento del dolor, inflamación y/o edema consecencial con trauma, por ejemplo asociado con quemaduras, esguinces, fracturas o similares, posteriormente a la intervención quirúrgica, por ejemplo como analgésicos post-operativos, así como también para el tratamiento de dolor inflamatorio de diversos géneros, por ejemplo para el tratamiento de dolor óseo y de articulaciones (osteoartritis), enfermedad reumática, teno-sinovitis, gota, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor neuropático crónico, por ejemplo neuropatía diabética, dolor del miembro fantasma y dolor perioperatorio (cirugía general, cirugía ginecológica). Estos son adicionalmente adecuados como analgésicos para el tratamiento de dolor asociado con, por ejemplo, angina, menstruación o cáncer. Como agentes anti-inflamatorios/anti-edema, estos son adicionalmente útiles, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos inflamatorios de la piel, por ejemplo soriasis y eczema.

- 30 Los agentes de la invención también son útiles como relajantes de músculo liso, por ejemplo para el tratamiento de espasmos del tubo gastro-intestinal o útero, presión por glaucoma/intra-ocular, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pancreatitis o espasticidad de músculo y temblor en, por ejemplo, esclerosis múltiple.

En la literatura, por ejemplo en la US-5,939,429, se describe el uso de ligandos de receptores canabinoides en el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

- 35 Para las indicaciones anteriores las dosificaciones apropiadas de los agentes de la invención, por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, del anfitrión, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la afección que se va a tratar así como también la potencia relativa del agente particular de la invención empleada. Por ejemplo, la cantidad de agente activo requerido se puede determinar sobre la base de técnicas in vitro e in vivo conocidas, determinando cuanta concentración del agente activo particular en el plasma sanguíneo permanece en un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, se indica que los resultados satisfactorios en animales se obtienen en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20.0 mg/kg p. o.. En humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1400 mg/día p. o., por ejemplo de aproximadamente 50 a 200 mg (hombre de 70 kg), administrado en forma conveniente una vez o en dosis divididas hasta 4 x por día o en forma de liberación sostenida. Las formas de dosificación oral de acuerdo con lo anterior comprenden en forma adecuada de aproximadamente 1.75 o 2.0 a aproximadamente 700 o 1400 mg de un agente de la invención mezclado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable apropiado del mismo. Los agentes de la invención se pueden administrar alternativamente, por ejemplo, tópicamente en la forma de una crema o gel o similares, por ejemplo para el tratamiento de afecciones de la piel como se describió aquí anteriormente, o mediante inhalación, por ejemplo en forma de polvo seco, por ejemplo para el tratamiento de asma. Ejemplos para composiciones que comprenden un agente de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo que contiene un agente solubilizante, una microemulsión y una suspensión de, por ejemplo, una sal clorhidrato de un compuesto de la fórmula I en el rango de 0.1 a 1 %, por ejemplo 0.5 %. La composición se puede regular a un pH en el rango de, por ejemplo, de 3.5 a 9.5, por ejemplo a pH 4.5, mediante un regulador adecuado.

Los agentes de la invención son también útiles como productos químicos de investigación.

Los agentes de la invención se pueden administrar in vivo solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos efectivos en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que está implicada la activación del CB1 o cumple una función, que incluye inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como inhibidores específicos COX-2 (por ejemplo celecoxib y rofecoxib) y fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAID) (por ejemplo ácido acetilsalicílico, derivados de ácido propiónico), antagonistas del receptor vanilloide, antidepresores tricíclicos (por ejemplo Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tiramine®, Tofranil®, Vivactil®, Tofranil-PM®), anticonvulsiantes (por ejemplo gabapentina), y agonistas GABAB (por ejemplo L-baclofen).

Las composiciones farmacéuticas para separar la administración de los patrones de combinación y para la administración en una combinación fija, es decir una composición galénica única que comprende por lo menos dos patrones de combinación, de acuerdo con esto la invención se pueden preparar en una forma conocida per se y aquellos son adecuados para administración entérica, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, que incluyen el hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un patrón de combinación farmacológicamente activo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación entérica o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas novedosas contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 99.9 %, preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 %, de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración entérica o parenteral son, por ejemplo, aquellos en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y adicionalmente ampollas. Si no se indica de otra forma, estas se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo por medio de procesos de mezcla convencional, granulación, recubrimiento de azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará, que el contenido unitario de un patrón de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita en sí misma constituir una cantidad efectiva, debido a que la cantidad efectiva necesaria se puede lograr mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los patrones de combinación se puede administrar simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar separadamente o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de retraso de la progresión o el tratamiento de una enfermedad proliferativa puede comprender (i) la administración del patrón de combinación (a) en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable y (ii) administración de un patrón de combinación (b) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente efectivas, preferiblemente en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas aquí. Los patrones de combinación individuales se pueden administrar separadamente en diferentes tiempos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación unitarias o divididas. Adicionalmente, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un patrón de combinación que convierte in vivo al patrón de combinación como tal.

La dosificación efectiva de cada uno de los patrones de combinación pueden variar dependiendo del compuesto particular o la composición farmacéutica empleada, el modo de administración, la afección que se va a tratar y la severidad de la afección que se va a tratar. Así, el régimen de dosificación se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, o veterinario medianamente versado puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de los ingredientes activos únicos requeridos para evitar, contrarrestar o disminuir el progreso de la afección. La precisión óptima en lograr la concentración de los ingredientes activos dentro del rango que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen con base en las cinéticas de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivos. En general, se indica que los resultados satisfactorios en los animales se obtienen en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20.0 mg/kg p. o. En los humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1400 mg/día p. o., por ejemplo de aproximadamente 50 a 200 mg (hombre de 70 kg), administrado de forma conveniente una vez o en dosis divididas de hasta 4 x por día o en forma de liberación sostenida. Las formas de dosificación oral de acuerdo con lo anterior comprenden de forma adecuada de aproximadamente 1.75 o 2.0 a aproximadamente 700 o 1400 mg.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también se relaciona con:

(1) Un agente de la invención para uso como un agonista del receptor canabinoide, por ejemplo para uso de cualquiera de las indicaciones particulares establecidas aquí anteriormente;

(2) Una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención como ingrediente activo junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable por lo tanto, cuya composición se puede fabricar en forma convencional;

(3) Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, en el que está implicada la activación del receptor canabinoide o cumple una función, que comprende un agente de la invención y un portador;

5 (4) El uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, en el que está implicada la activación del receptor canabinoide o cumple una función;

(5) Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención y una segunda sustancia de fármaco, dicha segunda sustancia de fármaco es, por ejemplo, para uso en cualquiera de las indicaciones particulares establecidas aquí anteriormente.

10 El compuesto preferido de la fórmula I para uso de acuerdo con la invención es aquel del Ejemplo 1. Este compuesto es un agonista potente CB, en particular CB, agonista, in vitro ($K_i = 0.015 \pm 0.004 \mu\text{M}$). El valor D_{50} en el modelo de dolor neuropático de la prueba II para el compuesto del ejemplo 1 es 0.18 mg/kg p, o..

Abreviaturas utilizadas en los ejemplos:

BINAP 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

DCM Diclorometano

15 DIAD Diisopropil azodicarboxilato

DIEA N,N-Diisopropiletilamina

DMAP 4-Dimetilaminopiridina

DMF Dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfóxido

20 DPEfos Bis[(2-difenilfosfino)fenil]éter

DPPA Difenilfosforil azida

MCPBA ácido m-Cloroperbenzoico

MS Tamiz Molecular 4Å

$\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ complejo de diclorometano 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paladio (II)

25 Pd_2dba_3 Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ Tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0)

THF Tetrahidrofurano

t-BuOK Tert-butóxido de potasio

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

30 **Ejemplo 1: Preparación de naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-metanona**

(a) Se disuelven 20 g de 1-naftol, 21.2 ml de NEt_3 y 1.7 g de 4-dimetilaminopiridina en 300 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente. La solución se enfría a 10° C. Se agrega en forma de gotas 20.9 ml de cloruro naftoilo en 100 ml de cloruro de metileno dentro de 15 min. El trabajo convencional proporciona naftalen-1-il-(naftalenoxi-1-il)-metanona.

35 (b) Se agrega en porciones 29.0 g de naftalen-1-il-(naftalenoxi-1-il)-metanona a una suspensión de 14.3 g de cloruro de aluminio en 100 ml de tolueno y se agita durante 2 h a 140° C. El trabajo convencional proporciona naftalen-1-il-(4- hidrox-naftalen-1-il)-metanona.

(c) Se agitan 11.0 g de naftalen-1-il-(4-hidroxi-naftalen-1-il)-metanona y 6.1 g de carbonato de potasio en 130 ml de acetona durante 15 min en reflujo. Luego, dentro de 2 min, se agrega una solución de 6.8 ml de 1-bromopentano en 20 ml de acetona y la suspensión se agita durante 22 h adicionales en reflujo. El trabajo convencional y cromatografía convencional proporciona naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-metanona.

- 5 Punto de fusión: 72-75 TC (Propan-2-ol); tiempo de retención HPLC (min): 8.15 [Método HPLC: Kingsorb 3 micras columna C18 (30 x 4.6 mm). Elución de gradiente: 10-100 % de acetonitrilo en 0.1 % de ácido trifluoroacético en agua durante 7 minutos, luego 100 % de acetonitrilo durante 3 minutos.]

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.02 (d, 1H), 8.43 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.70 (t, 1H), 7.62-7.50 (m, 6H), 6.68 (d, 1 H), 4.19 (t, 2H), 2.0-1.94 (m, 2H), 1.6-1.54 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 0.99 (t, 3H). MS m/z (%): 369.1 (M+H, 100); IR (v, cm^{-1}): 1633 (C=O)

En los siguientes ejemplos se preparan los compuestos de la fórmula I en donde R^2 es $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ de acuerdo con la invención (Ej. = Ejemplo).

Ej.	X	R^1 (naftilo significa naft-1-il)	R^3
2	-S-	naftilo	H
3	-S(O)-	naftilo	H
4	-S(O) ₂ -	naftilo	H
5	-P(O)(OCH ₃)-	naftilo	H
6	-P(O)(OH)-	naftilo	H
7	-S(O)-	4- metoxifenilo	H
8	-S(O) ₂ -	4-metoxifenilo	H
9	-S(O)-	4-acetamidofenilo	H
10	-S(O) ₂ -	4-acetamidofenilo	H
11	-S(O) ₂ -	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo	H
12	-S-	4-acetamidofenilo	H
13	-S(O) ₂ NH-	5,7-dimetil-2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
14	-P(O)(OH)-	4-metoxifenilo	H
15	-P(O)(OH)-	4-tiometilfenilo	H
16	-P(O)(OCH ₃)-	quinolin-8-ilo	H
17	-S-	3,4-dimetoxifenilo	H
18	-S(O)-	3,4-dimetoxifenilo	H
19	-S(O) ₂ -	3,4-dimetoxifenilo	H
20	-P(O)(OCH ₃)-	indol-7-ilo	H

(continuación)

Ej.	X	R ¹ (naftilo significa naft-1-il)	R ³
21	-P(O)(OH)-	quinolin-8-ilo	H
22	-S(O) ₂ -	6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	H
23	-P(O)(OH)-	indol-7-ilo	H
24	-NH-	naftilo	H
25	-S(O) ₂ NH-	naftilo	H
26	-N(CH ₃)-	naftilo	H
27	-C(O)O-	naftilo	H
28	-NH-	4-metoxifenilo	H
29	-CH(OH)-	naftilo	H
30	-CH=N-	naftilo	H
31	-CH=CH-	naftilo	H
32	-C(O)O-	1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo	H
33	-C(O)O-	indan-4-ilo	H
34	-CH ₂ NH-	naftilo	H
35	-C(O)O-	5-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
36	-C(O)O-	isoquinolin-5-ilo	H
37	-C(O)O-	quinolin-5-ilo	H
38	-C(O)O-	quinolin-8-ilo	H
39	-NHC(O)NH-	Naftilo	H
40	-NHC(O)-	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	H
41	-NHC(O)-	6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	H
42	-CH ₂ NH-	(5,7-dimetil)-2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
43	-CH ₂ NH-	2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
44	-CH ₂ NH-	2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo	H
45	-C(NH)-	4-metoxinaftilo	H
46	-C(O)O-	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-ilo	H
47	-CH(OH)-	naftilo	3-C(O)OCH ₃

Se preparan los siguientes ejemplos de los compuestos de la fórmula I en donde X es C(O) de acuerdo con la invención (naftilo significa naft-1-il):

No.	R ¹	R ²	R ³
48	naftilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	8-OH
49	naftilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	8-OC(O)-naftilo
50	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-N-(CH ₂ CH=CH ₂) ₂
51	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-NHCH ₂ CH=CH ₂
52	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)-naftilo
53	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)-metilo
54	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH
55	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	-7-OCH ₂ C(O)OCH ₃
56	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	-7-OCH ₂ C(O)OH
57	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-NH ₂
58	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OCH ₂ C(O)NHNHC(O)CH ₃
59	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-[O-CH ₂ -(2-metil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]
60	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(4-metilpiperazin-1-il)
61	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(piperazin-1-il)
62	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-NH ₂
63	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-N(CH ₃) ₂
64	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-N(CH ₃) ₂
65	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-ciano
66	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(1 H-tetrazol-5-il)
67	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OCH ₃
68	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(1-metiltetrazol-5-il)
69	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(2-metiltetrazol-5-il)
70	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-C(O)NH ₂
71	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-C(O)OH
72	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)OCH ₃
73	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)OH

(continuación)

No.	R ¹	R ²	R ³
74	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
75	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)NHCH ₂ C(O)OH
76	4-fluoronaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)CH ₃
77	4-fluoronaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7- OH
78	4-(1,2,4-triazol-1-il)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH

Se preparan los siguientes ejemplos de compuestos de la fórmula I en donde X es C(O) y R³ es hidrógeno de acuerdo con la invención (naftilo significa naft-1-ilo)

No.	R ¹	R ²
79	8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
80	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
81	Naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
82	4-nitro-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
83	4-amino-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
84	4-dimetilamino-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
85	4-metoxi-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
86	3-nitro-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
87	3-amino-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
88	quinolin-4-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
89	quinolin-3-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
90	quinolin-2-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
91	3-(dimetilamino)naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
92	quinolin-8-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
93	isoquinolin-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
94	4-fluoro-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
95	4-cianonaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
96	4-(1,2,4-triazol-1-il)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃

(continuación)

No.	R ¹	R ²
97	4-1H-tetrazol-5-il-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
98	4-(4-hidroxi)butoxi-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
99	4-pentoxi-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
100	4-(2-morfolin-1-il)etoxinaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
101	3-metilsulfonamido-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
102	4-metilsulfonamido-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
103	4-(pirazol-1-il)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
104	4-(imidazol-1-il)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
105	4-carboxinaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
106	4-aminocarbonilnaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
107	4-hidroquinaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
108	4-(C(NH ₂)=NOH)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
109	Naftilo	2-(morfolin-4-il)-etoxi
110	Naftilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
111	Naftilo	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃
112	Naftilo	2-(piperidin-1-il)-etoxi
113	Naftilo	2-(4-metoxifenil)-etoxi
114	Naftilo	2-(fenil)-etoxi
115	Naftilo	2-(4-nitrofenil)-etoxi
116	Naftilo	2-(4-dimetilaminofenil)-etoxi
117	Naftilo	2-(aminofenil)-etoxi
118	Naftilo	3-(morfolin-4-il)-propiloxi
119	Naftilo	2-(2-nitrofenil)-etoxi
120	Naftilo	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃
121	Naftilo	-O-(CH ₂) ₄ C(O)OCH ₂ CH ₃
122	Naftilo	-O-(CH ₂) ₃ C(O)OCH ₂ CH ₃
123	Naftilo	2-(2-aminofenil)-etoxi

(continuación)

No.	R ¹	R ²
124	Naftilo	2-(2-dimetilaminofenil)-etoxi
125	Naftilo	3-(piperidin-1-il)-propiloxi
126	Naftilo	-N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-N-(CH ₂) ₃ CH ₃
127	Naftilo	-NH-(CH ₂) ₄ CH ₃
128	Naftilo	-O-(CH ₂) ₃ OH
129	Naftilo	-O-(CH ₂) ₅ OH
130	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ OH
131	naftilo	-O-(CH ₂) ₅ CH ₃
132	naftilo	-O-(CH ₂) ₆ CH ₃
133	naftilo	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₃ CH ₃
134	naftilo	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃
135	naftilo	-O-(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃
136	naftilo	-O-CH ₂ C(O)OCH ₃
137	naftilo	-O-CH ₂ -(2-metil)-oxadiazol-5-ilo
138	naftilo	-O-CH ₂ -(2-etil)-oxadiazol-5-ilo
139	naftilo	-O-CH ₂ -(2-propil)-oxadiazol-5-ilo
140	Naftilo	-O-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂
141	Naftilo	-NHC(O)(CH ₂) ₃ CH ₃
142	Naftilo	O-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ (Z)
143	Naftilo	O-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ (E)
144	Fenilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
145	2-hidroxi-3-metoxifenilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
146	2,3-dimetoxifenilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
147	4-(butoxi)fenilo	H
148	4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo	H
149	4-[3-(hidroxi)propoxi]fenilo	H

(continuación)

No.	R ¹	R ²
150	2-metil-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
151	7-pentoxibenzimidazol-4-ilo	H
152	7-pentoxi-benzotriazol-4-ilo	H
153	3-(NHC(O)NHOCH ₃)-4-pentoxifenilo	H
154	2-oxo-7-pentoxi-1,3-dihidro-benzimidazol-4-ilo	H
155	2-(NHCH ₂ fenil)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
156	2-(NHCH ₂ ciclohexil)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
157	2-(NH(CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
158	2-(NH(CH ₂) ₃ CH ₃)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
159	2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
160	2-(NH(CH ₂) ₂ OH)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
161	2-(NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
162	2-oxo-3-metoxi-7-pentoxi-1,3-dihidro-benzimidazol-4-ilo	H

Se preparan los siguientes ejemplos de compuestos de la fórmula I en donde X es C(O) de acuerdo con la invención:

	R ¹	R ²	R ²
163	4-(imidazol-1-il)-naftil-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH

5

En particular los compuestos se preparan de acuerdo con las siguientes Preparaciones:

Preparación 1: Síntesis de Cetonas

La preparación se hace de acuerdo con ejemplo 1 y es aplicable adicionalmente a los ejemplos: 29, 81, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 147, 148, 149.

10

Ejemplo 2: Síntesis de Sulfuros, Sulfonas y Sulfóxidos

Aplicable al Ej: 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 17, 18, 19.

(a) 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno: Una solución de 1-pentiloxi-naftaleno (6.41 g, 29.9 mmol) en acetonitrilo (120 mL) se trata con N-yodosuccinimida (10.1 g, 44.9 mmol) y se agita durante 6 h a 82° C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre 1 M KHCO₃ (185 mL) y tolueno (2 x 185 mL). La fase orgánica

15

se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La cromatografía flash (ciclohexano) produce 9.0 g (89 %) de cristales ligeramente rojizos. EI-MS (m/z) 340 (M^+).

(b) 1-(1-Naftalenosulfanil)-4-pentiloxi-naftaleno: Una mezcla de 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno (0.68 g, 2.0 mmol), t-BuOK (0.40 g, 3.0 mmol), 1-naftilol (0.48 g, 3.0 mmol), DPEfos (120 mg), y Pd_2dba_3 (80 mg) en tolueno (16 mL) se calienta durante 2 h a 90°C . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con agua (16 mL) y se filtra sobre Hyflo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La cromatografía flash (ciclohexano/acetona) produce 0.62 g (80%) de cristales incoloros.

(c) 1-(1-Naftalenosulfanil)-4-pentiloxi-naftaleno: Una solución de 1-(1-naftalenosulfanil)-4-pentiloxi-naftaleno (112 mg, 0.3 mmol) en DCM (3 mL) se agita con MCPBA (74 mg, 0.3 mmol) durante 2 h a 0°C . La mezcla de reacción se distribuye entre DCM (3 mL) y 1 M KHCO_3 (6 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 mL), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La cromatografía flash (ciclohexano/acetona) produce 94 mg (80%) de cristales incoloros.

(d) 1-(1-Naftilsulfonil)-4-pentiloxi-naftaleno: Una solución de 1-(1-naftalenosulfanil)-4-pentiloxi-naftaleno (112 mg, 0.3 mmol) en DCM (3 mL) se agita con MCPBA (148 mg, 0.9 mmol) durante 2 h a 0°C y 2 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre DCM (3 mL) y 1 M KHCO_3 (6 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 mL), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La cromatografía flash (ciclohexano/ acetona) produce 91 mg (73 %) de cristales incoloros.

Ejemplo 3: Síntesis de ésteres de ácido fosfínico

Aplicable al Ej: 5, 6, 14, 15, 16, 20, 21, 23.

(a) metil éster de ácido (4-Pentiloxi-naftalen-1-il)-fosfínico: Una solución de H_3PO_2 cristalino, seco (1.46 g, 21.9 mmol) en tolueno/THF (1:1, 11 mL) se trata con $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (9.6 mL, 87.7 mmol) y se agita durante 1 h a 0°C y 2 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se agrega a una solución de 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno (3.65 g, 10.7 mmol) y NEt_3 (1.64 mL, 11.8 mmol) en acetonitrilo (27 mL). Después de la adición de $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (376 mg, 0.54 mmol) la mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra. La cromatografía flash (DCM/ metanol) produce 2.16 g (69A) de un aceite marrón. EI-MS (m/z) 292 (M^+).

(b) Metil éster de ácido naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-fosfínico: Una mezcla de metil éster de ácido (4-pentiloxi-naftalen-1-il)-fosfínico (339 mg, 1.2 mmol), NEt_3 (0.18 mL, 1.3 mmol), 1-naftilyoduro (0.17 mL, 1.2 mmol), DPEfos (81 mg), y Pd_2dba_3 (60 mg) en acetonitrilo (3 mL) se calienta a 90°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre agua (6 mL) y tolueno (2 x 6 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (6 mL), se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. La cromatografía flash (DCM/ metanol) produce 246 mg (50 %) de un aceite ligeramente amarillo.

(c) Ácido naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-fosfínico: Una solución de metil éster de ácido naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-fosfínico (156 mg, 0.38 mmol) en acetonitrilo (1.5 mL) se trata con yoduro trimetilsililo (0.1 mL, 0.75 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se distribuye entre 1M Na_2CO_3 (4 mL) y tolueno (4 mL). La fase acuosa se acidifica con solución HCl (1.5 mL) y se extrae con tolueno (2 x 4 mL). Los extractos combinados se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. La cromatografía flash (DCM/ metanol/ NH_3) produce 127 mg (83%) de una espuma incolora.

Ejemplo 4: Síntesis de Aminas

Aplicable al Ej: 24, 26, 28.

(a) Naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)amina: Una mezcla de 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno (1.02 g, 3.0 mmol), t-BuONa (0.29 g, 4.2 mmol), 1-naftilamina (0.43 g, 3.6 mmol), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (53.7 mg), y Pd_2dba_3 (155.3 mg) en tolueno (6 mL) se calienta durante 40 min a 80°C . Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra sobre sílice y se concentra. La cromatografía flash (acetato de ciclohexano/etilo) produce 0.85 g (2.4 80 %) de cristales incoloros.

(b) Metil-naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-amina: Una solución de naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-amina (154 mg, 0.40 mmol) en DMF (1.7 mL) se trata con NaH (75%, 18 mg, 0.56 mmol) y yoduro de metilo (0.13 mL, 2.2 mmol) y se agita a 50°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre agua (4 mL) y tolueno (2 x 4 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. La cromatografía flash (ciclohexano/acetato de etilo) produce 70 mg (48%) de una espuma marrón clara.

Ejemplo 5: Síntesis de Sulfonamidas

Aplicable al Ej: 11, 13, 22, 25.

(a) Ácido 4-Pentiloxi-naftaleno-1-sulfónico, sal de sodio: Una mezcla de ácido 4-hidroxi-naftaleno-1-sulfónico (14.07 g, 40 mmol), NaOH (3.2 g, 80 mmol), n-pentilbromuro (10 mL, 80 mmol) y DMSO (200 mL) se agita a 60° C durante 2h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se trata con agua (400 mL) y se neutraliza con 6N HCl (15 mL). Después de agitar a 0° C durante 30 min el producto se recolecta mediante filtración, se lava con agua y se seca in vacuo para proporcionar 12.6 g (100%) de cristales incoloros. pf 275-285 ° C.

(b) 1-(4-Pentiloxi-naftaleno-1-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina: Una mezcla de ácido 4-pentiloxi-naftatene-1-sulfónico, sal de sodio (147 mg, 0.5 mmol) y DCM (3 mL) se trata con cloruro de tionilo (43 µL, 0.6 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La solución clara resultante se trata con DIEA (86 µL, 0.5 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (95 µL, 0.75 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se distribuye entre agua (3 mL) y DCM (2 x 3 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La cromatografía flash (tolueno) produce 79 mg (39%) de un aceite incoloro.

Ejemplo 6: Síntesis de Amidas

15 Aplicable al Ej: 79, 80, 163.

(a) 4-Pentiloxi-naftaleno-1-carbaldehído: Una mezcla de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído (1.72 g, 10 mmol), NaOH (0.48 g, 12 mmol), n-pentilbromuro (1.5 mL, 12 mmol) y DMSO (10 mL) se agita a 50° C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se trata con agua (20 mL) y 2N HCl (1.5 mL, pH4). Después de extracción con tolueno (2 x 20 mL), las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La cristalización (ciclohexano) produce 2.15 g (89%) de cristales marrón. pf 67-68 ° C.

(b) Ácido 4-Pentiloxi-naftaleno-1-carboxílico: Una solución de 4-pentiloxi-naftaleno-1-carbaldehído (1.9 g, 7.8 mmol) y 2-metil-2-buteno (39 mL) en t-BuOH (150 mL) se trata con una solución de NaClO₂ (7.05 g, 78 mmol) y NaH₂PO₄ · H₂O (7.53 g, 55 mmol) en agua (62 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 h el producto se recolecta mediante filtración, se lava con agua y se seca in vacuo para proporcionar 1.92 g (95%) de cristales marrón. pf 190-202° C.

(c) (3,4-Dihidro-2 H-quinolin-1-il)-(4-pentiloxi-naftaten-1-il)-metanona: Una mezcla de ácido 4-pentiloxi-naftaleno- 1-carboxílico (103 mg, 0.4 mmol) y DCM (2 mL) se trata con cloruro de tionilo (34.6 µL, 0.48 mmol) y DMF (0.2 mL) y se agita a 40° C durante 1 h. La solución clara resultante se trata con DIEA (103 µL, 0.6 mmol), 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (80 mg, 0.6 mmol) y DMAP (4.9 mg, 0.04 mmol). Después de poner en reflujo a 42° C durante 3 h la mezcla de reacción se distribuye entre 1M KHCO₃ (4 mL) y DCM (2 x 4 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. La cromatografía flash (ciclohexano/acetona) produce 78 mg (52%) de cristales verdosos.

Ejemplo 7: Síntesis de Ésteres

Aplicable al Ej: 27, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 46

35 naftalen-1-il éster de ácido 4-Pentiloxi-naftaleno-1-carboxílico: Una solución de 4-pentiloxi-naftaleno-1- carbaldehído (121 mg, 0.5 mmol) en CCl₄ (2 mL) se trata con t-BuOCl (8.82 M, 170 µL, 1.5 mmol) y se agita a 50° C durante 1 h. Después de la adición de DIEA (0.3 mL, 1.7 mmol) y 1-naftol (216 mg, 1.5 mmol) la mezcla se pone en reflujo durante 2 h y se distribuye entre 1M KHCO₃ (5 mL) y DCM (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. La cromatografía flash (ciclohexano/acetona) produce 82 mg (43%) de cristales incoloros.

Ejemplo 8: Síntesis de Iminas y Aminas

Aplicable al Ej: 30, 34, 42, 43, 44.

45 (a) Naftalon-1-il-[1-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-metilideno]-amina: Una solución de 4-pentiloxi-naftaleno- 1-carbaldehído (48.5 mg, 0.2 mmol), 1-naftilamina (28.6 mg, 0.2 mmol) en DCM (1 mL) se trata con MS 4A (80 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 2 d. La mezcla se filtra sobre Hyflo, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La cromatografía flash (ciclohexano/acetato de etilo) produce 60 mg (82 %) de cristales amarillos.

(b) Naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-ilmetil)-amina: Una solución de naftalen-1-il-[1-(4-pentiloxinaftalen- 1-il)-metilideno]-amina (24 mg, 0.07 mmol) y BH₃ piridina (16.3 µL, 0.13 mmol) en THF (0.65 mL) se agita a temperatura

ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra y se distribuye entre agua (2 mL) y DCM (2 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La cromatografía flash (ciclohexano/ acetona) produce 14 mg (58 %) de un aceite incoloro.

Ejemplo 9: Síntesis de Ureas

5 Aplicable al Ej: 39, 40, 41.

1-Naftalen-1-il-3-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-urea: Una solución de ácido 4-pentiloxi-naftaleno-1-carboxílico (103 mg, 0.4 mmol) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (86 mg, 0.4 mmol) en THF (0.8 mL) se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la adición de DPPA (86 μL , 0.4 mmol) y 1-naftilamina (229 mg, 1.6 mmol) la mezcla se calienta a 100° C durante 6 h, se distribuye entre HCl 2M (8 mL) y DCM (2 x 8 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con Na_2CO_3 1 M y agua, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. La cromatografía flash (ciclohexano/acetona) produce 78 mg (49 %) de cristales marrón.

Ejemplo 10: Síntesis Friedel-Crafts de Bis-Aril Cetonas

Aplicable al Ej: 48, 49, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 141, 145, 146.

15 (4-Fluoronaftalen-1-il)-(4-pentiloxinaftalen-1-ilo) metanona: Una solución agitada de 4-fluoro-1-naftoico (0.5 g, 2.63 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se trata a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0.52 g, 4.1 mmol) seguido por una pocas gotas de DMF anhidro. Una vez se disminuye el burbujeo, la solución clara se enfría a 4 ° C en un baño de hielo, y se agrega cloruro de aluminio (0.7 g, 5.25 mmol) en una porción. Después de agitar a 4 TC durante 20 min, se agrega 1-pentiloxi-naftaleno (0.563 g, 2.63 mmol), y la mezcla de reacción se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se distribuye entre acetato de etilo (50 mL) y agua (250 mL) y se extrae. La fase acuosa se lava adicionalmente con acetato de etilo fresco (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO_4 anhidro), se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un aparato Biotage (Dyax Corp.) y ciclohexano:acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el producto deseado (0.996 g, 98 %).

25 Ejemplo 11: Síntesis de Alquilamino Bis-Aril Cetonas

Aplicable al Ej: 60, 61, 64, 120, 126, 127, 133, 134.

30 (a) 4-(naftaleno-1-carbonil)-naftalen-1-il éster de ácido trifluorometanosulfónico: Se agrega lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (3.1 mL, 18.43 mmol) a una solución de (4-hidroxinaftalen-1-il)-naftalen-1-ilo metanona (5.0 g, 16.76 mmol) en piridina (15 mL) a 0 TC bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita a 0 TC durante 30 min y luego se deja alcanzar la temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavan secuencialmente con agua, solución acuosa diluida de HCl, agua y solución salina. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (10 % de éter/ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (5.56 g, 77%).

35 (b) Naftalen-1-il-(4-butilaminonaftalen-1-ilo) metanona: Una solución de 4-(naftaleno- 1-carbonil)-naftalen-1-ilo éster de ácido trifluorometanosulfónico (308 mg, 0.716 mmol) y n-butilamina (62.8 mg, 0.859 mmol) en tolueno anhidro (3 mL) se agrega a una mezcla de acetato de paladio (II) (3.2 mg, 0.014 mmol), BINAP (10 mg, 0.016 mmol) y t-butóxido de sodio (96 mg, 1.002 mmol) bajo atmósfera inerte. La mezcla se calienta a 80 TC durante 4 h. Luego de enfriar, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se filtra a través del auxiliar de filtro de Celita. El filtrado se evapora in vacuo para proporcionar un residuo sólido rojizo-marrón. Este se purifica mediante cromatografía flash (10 % de éter/ciclohexano) para producir el producto deseado (85 mg, 34 %) y 30 mg del material de partida recuperado.

45 (c) [4-{Butil-(2-morfolin-4-iletil)amino}-naftalen-1-il]-naftalen-1-ilo metanona: Una solución de naftalen- 1-il-(4-butilaminonaftalen-1-ilo) metanona (65 mg, 0.18 mmol) en DMF anhidro (4 mL) bajo atmósfera inerte se trata con NaH (60%, 28.8 mg, 0.72 mmol). Después de 20 min se agrega en una porción clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolino (37 mg, 0.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 80° C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 anhidro y se concentran in vacuo. La cromatografía flash (ciclohexano/acetato de etilo) produce 29 mg (34 %) del producto deseado y 26 mg del material de partida recuperado.

50 (d) 8-(naftalen-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-il éster de ácido trifluorometanosulfónico: Una solución agitada de (7-hidroxi-4-pentiloxinaftalen-1-ilo) naftalen-1-ilo metanona (1.2 g, 3.13 mmol) en piridina anhidra (12 mL) se trata a temperatura ambiente con anhídrido trifluorometanosulfónico (0.88 g, 3.13 mmol) y la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 48 h. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se diluye con solución de hidrógeno carbonato

de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO_4) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo 9:1) para proporcionar el producto deseado (1.0 g, 67 %).

(e) [7-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-pentiloxinaftalen-1-il] naftalen-1-ilo metanona: Una mezcla agitada de 8-(naftalen-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-ilo éster de ácido trifluorometanosulfónico (40 mg, 0.084 mmol), N-metilpiperazina (20 mg, 0.2 mmol), carbonato de cesio (38 mg, 0.12 mmol), acetato de paladio (II) (2 mg, 10 mol %), y se calienta BINAP (8 mg, 15 mol %) en dioxano anhidro (0.5 mL) a 80 °C bajo una atmósfera de argón durante 30 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO_4) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC. Todas las fracciones que contienen el producto se basifican con hidrógeno carbonato de sodio y se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan (MgSO_4) y se evaporan para proporcionar el producto como la base libre (12 mg, 31 %).

Ejemplo 12: Síntesis de Bis-Aril Cetonas Sustituidas

Aplicable al Ej: 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 74, 76, 77, 78.

(a) 8-(Naftaleno-1-carbonil)-5-pentiloxinaftaleno-2-carbonitrilo: Una mezcla agitada de 8-(naftalen-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-ilo éster de ácido trifluorometanosulfónico (1.0 g, 2.09 mmol), cianuro de zinc (0.294 g, 2.51 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.121 mg, 0.1 mmol, 5 mol %) en DMF anhidro (10 mL) se calienta bajo una atmósfera de argón a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo, se filtra el material insoluble a través del auxiliar de filtro de Celita. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO_4) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo 9:1) para proporcionar el producto deseado (0.53 g, 65 %).

(b) Dialil-(4-bromo-3-fluorofenil)amina: Una mezcla agitada de 4-bromo-3-fluoroanilina (17.47 g, 91.9 mmol), bromuro de alilo (23.72 g, 251.1 mmol) y carbonato de potasio (26.7 g, 193.5 mmol) en acetona (200 mL) se pone en reflujo durante 24 h. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se diluye con agua y se extrae dos veces en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO_4) y se evaporan in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (15.27 g, 62 %).

(c) Dialil-(11-oxatriciclo [6.2.1.0_{2,7}]undeca-2,4,6,9-tetraen-4-il)amina: Una solución agitada de dialil-(4-bromo-3-fluorofenil)amina (15.55 g, 57.6 mmol) en éter anhidro (30 mL) y furano anhidro (30 mL) se trata con una solución de n-butilitio en hexanos (36 mL, 57.6 mmol; solución 1.6 M) a -70 °C bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 4 h adicionales. La mezcla se detiene con agua y se extrae tres veces en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan (MgSO_4) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano eluyente inicial, ciclohexano eluyente final:acetato de etilo 19:1) para proporcionar el producto deseado (5.4 g, 39 %).

(d) 7-Dialilaminonaftalen-1-ol: Una solución agitada de dialil-(11-oxatriciclo [6.2.1.0_{2,7}]undeca-2,4,6,9-tetraen-4-il)amina (4.48 g, 18.74 mmol) en metanol (45 mL) y ácido clorhídrico concentrado (4.5 mL) se pone en reflujo durante 5 h. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se diluye con agua, se neutraliza con hidrógeno carbonato de sodio sólido y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución salina, se secan (MgSO_4) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano eluyente inicial, ciclohexano eluyente final:acetato de etilo 19:1) para proporcionar el producto deseado (3.67 g, 82 %).

(e) Dialil-(8-pentiloxinaftalen-2-il)amina: A una solución agitada de n-pentanol (0.18 g, 2.1 mmol) y trifenilfosfina (0.55 g, 2.1 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agrega una solución de 7-dialilaminonaftalen-1-ol (0.5 g, 2.1 mmol) y DIAD (0.45 mL, 2.1 mmol) en THF anhidro (10 mL). Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluye con solución salina y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan (MgSO_4) y se evaporan hasta secado. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano eluyente inicial, ciclohexano eluyente final:acetato de etilo 98:2) para proporcionar el producto deseado (0.28 g, 43 %).

(f) (6-Dialilamino-4-pentiloxinaftalen-1-ilo) naftalen-1-ilo metanona: A una suspensión agitada de cloruro de aluminio anhidro (0.24 g, 1.81 mmol) en DCM anhidro (30 mL) se agrega cloruro naftoilo (0.205 mL, 1.36 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min, una solución de dialil-(8-pentiloxinaftalen-2-il)amina (0.28 g, 0.906 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se agrega en forma de gotas y la mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se lava con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio

(pH 8), y la fase acuosa se extrae adicionalmente tres veces con éter de dietilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan (MgSO_4) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano eluyente inicial, ciclohexano eluyente final:acetato de etilo 98:2) para proporcionar el producto deseado (0.32 g, 75 %).

5 (g) 5-Pentiloxinaftalen-2-ol: Una mezcla agitada de naftaleno-1,6-diol (10.0 g, 62.5 mmol), 1-bromopentano (7.75 mL, 62.5 mmol) e hidróxido de sodio (2.5 g, 62.5 mmol) en DMSO (100 mL) se calienta a 100 TC durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua y se extrae tres veces en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan varias veces con agua, se secan (MgSO_4) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano eluyente inicial:acetato de etilo 97:3; ciclohexano eluyente final:acetato de etilo 90:10) para proporcionar una mezcla inseparable del producto deseado y el 6- pentiloxinaftalen-1-ol isomérico (6.18 g, 43 %) primero se ha eluido del producto doblemente alquilado, 1,6-bis-(pentiloxi)naftaleno.

15 (h) 5-pentiloxinaftalen-2-ilo éster de ácido acético. Una solución agitada de 5-pentiloxinaftalen-2-ol/ 6-pentiloxinaftalen-1-ol (6.18 g, 26.8 mmol) en DCM (100 mL) en la presencia de NEt_3 (4.4 mL, 31.6 mmol) se trata en forma de gotas a 0 TC con una solución de cloruro de acetilo (2.24 mL, 31.5 mmol) en DCM (30 mL). Después de alcanzar la temperatura ambiente y agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se lava con solución salina, se seca (MgSO_4) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (1.5 % acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (4.56 g, 56 %) y el 6-pentiloxinaftalen-1-il éster de ácido acético isomérico (1.0 g, 13%).

20 (i) 8-(naftaleno-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-il éster de ácido acético: A una suspensión agitada de cloruro de aluminio anhidro (4.42 g, 33.09 mmol) en DCM anhidro (290 mL) a 0 TC bajo nitrógeno se agrega en forma de gotas una solución de cloruro de naftilo (3.7 mL, 24.8 mmol) en DCM anhidro (35 mL). Después de 15 min, se agrega una solución de 5-pentiloxinaftalen-2-il éster de ácido acético (4.5 g, 16.54 mmol) en DCM anhidro (70 mL), y la mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 20 h. La mezcla se lava con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, las fases se separan y el DCM se retira bajo presión reducida. El residuo se toma en éter de dietilo y se lava con agua, se seca (MgSO_4) y el solvente se retira bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (1-3 % de acetato de etilo en ciclohexano) proporciona el producto deseado (4.8 g, 68 %) y 8-(naftaleno-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-il éster de ácido naftaleno-1-carboxílico (2.1 g), que surge del reemplazo de naftilo del grupo acetilo.

30 (k) (7-Hidroxi-4-pentiloxinaftalen-1-ilo) naftalen-1-ilo metanona: Una solución agitada de 8-(naftaleno-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-il éster de ácido acético (4.8 g, 11.2 mmol) y 8-(naftaleno-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-il éster de ácido naftaleno-1-carboxílico (2.1 g, 3.9 mmol) en metanol (70 mL) en la presencia de 5M solución NaOH (20 mL) se pone en reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua, se acidifica con ácido acético y se extrae tres veces en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO_4) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se recristaliza a partir de acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (3.7 g, 64 %) como un sólido amarillo brillante.

Ejemplo 13: Síntesis de Aril-Heteroaril Cetonas

Aplicable al Ej: 45, 92, 93.

40 (a) Isoquinoin-1-il-(4-pentiloxinaftalen-1-ilo) metanona: A una solución de 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno (419 mg, 1.232 mmol) en THF (8 mL) a -78 TC (acetona/baño de hielo seco) se agrega en forma de gotas, n-BuLi (0.99 mL, 2.5 M en hexanos). Aparece un precipitado amarillo después de unos pocos minutos. Después de agitar durante 30 min, se agrega una solución de isoquinolina-1- carbonitrilo (210 mg, 1.364 mmol) en THF (2 mL), en forma de gotas, al inyectar para dar una solución roja profunda. La mezcla de reacción se retira del baño frío y se deja alcanzar la temperatura ambiente durante 3 h. Resulta una solución azul vívida. Luego se agrega ácido sulfúrico diluido (2.5 mL, 10 % v/v) y la mezcla se agita durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluye con acetato de etilo y la solución se lava con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado hasta tiosulfato de sodio acuoso básico (papel indicador) (x 2) y solución salina; se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra en un evaporador rotatorio. El material crudo se cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente: ciclohexano/acetato de etilo 9/1 luego 5/1 luego 2/1) para dar el compuesto del título como un aceite viscoso, amarillo brillante, (270 mg, 59 %).

55 (b) Ácido 4-Pentiloxi-1-naftaleno borónico: A una solución fría (baño de hielo seco/acetona) del 1-yodo-4-pentiloxinaftaleno (0.993 g, 2.92 mmol) en THF (10 mL) bajo argón seco se agrega n-BuLi (2.5 M en hexanos, 2.4 mL, 6.0 mmol), en forma de gotas, por medio de jeringa. La mezcla de reacción se vuelve amarilla oscura y aparece un precipitado. Después de 0.5 h a la temperatura del baño frío, se agrega trimetilborato (0.66 mL, 5.8 mmol), en forma de gotas, por medio de jeringa. El matraz de reacción se retira del baño frío y el color amarillo se desvanece hasta que se vuelve incoloro después de unos pocos minutos. Después de 1.5 h, se agrega ácido sulfúrico (20 % v/v, 3 mL) y la suspensión resultante se distribuye entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con

tiosulfato de sodio acuoso (x 2) y solución salina, se seca (Na_2SO_4 anhidro) y se evapora en un evaporador rotatorio. El residuo se toma en el volumen mínimo de DCM y se aplica a una columna de gel de sílice, que se eluye con ciclohexano/acetato de etilo (1/1) para dar el ácido borónico (267 mg, 35 %).

(c) (4-Pentiloxinaftalen-1-il)quinolin-8-ilo metanona: A un matraz de tres cuello secado con fuego equipado con una entrada de gas y tapón se agrega 8-hidroxiquinolina trifluorometanosulfonato (122.8 mg, 0.442 mmol), ácido 4-pentiloxi-1-naftaleno borónico (124.5 mg, 0.482 mmol), carbonato de potasio anhidro (199.7 mg, 1.447 mmol) complejo $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10.5 mg, 0.0128 mmol, Avocado) y yoduro de sodio (150 mg). El matraz de reacción se evacúa (vacío casero) y se enjuaga con monóxido de carbono desde un balón (3 ciclos). Se agrega 3 mL de Anisol al inyectar y la mezcla de reacción naranja agitada se pone en un baño de aceite precalentado a 80 TC. Después de 3 h, se agrega anisol adicional (1 mL) y la mezcla de reacción se deja agitar a 80 TC durante la noche. La mezcla de reacción, que se vuelve negra se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con solución salina (x2), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra en un evaporador rotatorio. El material crudo se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 5/1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde (52 mg, 32 %).

Ejemplo 14: Síntesis de Benzimidazolonas, Benzimidazoles y Benzotriazoles

Aplicable al Ej: 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162.

(a) N-(2-Pentiloxi-fenil)-acetamida: Se disuelve 2-Acetamidofenol (5 g, 33.09 mmol) en DMF seco (35 mL) a temperatura ambiente. Se agrega carbonato de cesio (17.25 g, 52.53 mmol), seguido por 1-bromopentano (6.15 mL, 49.61 mmol) y la mezcla se agita a 60° C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (400 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x100 mL). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con solución saturada salina, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto suficientemente puro (6.02 g, 82 %).

(b) N-[5-(Naftaleno-1-carbonil)-2-pentiloxi-fenil]-acetamida: En un matraz seco purgado con nitrógeno seco, se suspende cloruro de aluminio (5.45 g, 40.86 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (50 mL). La suspensión se enfría con un baño de agua helada antes de agregar en una porción una solución de 1-cloruro naftoilo (4.51 mL, 29.96 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (10 mL). Después de 10 minutos se agrega N-(2-pentiloxi-fenil)-acetamida (6.02 g, 27.24 mmol) y la mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte en una mezcla de agua helada y 5M hidróxido de sodio acuoso (suficiente cantidad para hacer la capa acuosa básica), se agita durante 15 minutos y se extrae con acetato de etilo (4x100 mL). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con solución saturada salina (100 mL), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un aparato Biotage (90 g de columna; Dyax Corp.) y ciclohexano:acetato de etilo (2:1) como eluyente para dar el producto como un aceite espeso (3.68 g, 36 %). También se obtiene 5.64 g adicional del material ligeramente impuro que es suficientemente puro para ser utilizado en reacciones posteriores.

(c) (3-Amino-4-pentiloxi-fenil)-naftalen-1-il-metanona: se disuelve N-[5-(Naftaleno-1-carbonil)-2-pentiloxi-fenil]-acetamida (1.78 g, 4.75 mmol) en metanol (20 mL) a temperatura ambiente. Se agrega ácido clorhídrico acuoso (10 M, 20 mL) y la mezcla se calienta en reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se evapora hasta secado bajo presión reducida, se somete a partición entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo y se extrae con porciones adicionales de acetato de etilo (3x100 mL). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con solución saturada salina, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo como un aceite marrón no viscoso. Este se purifica sobre gel de sílice utilizando Biotage (90 g de columna) y ciclohexano:acetato de etilo (4:1) como eluyente para dar el producto puro (0.97 g, 61 %).

(d) 3-[5-(Naftaleno-1-carbonil)-2-pentiloxi-fenil]-1-metoxiurea: Se disuelve di-tert-butildicarbonato (1.833 g, 8.4 mmol) en DCM seco (20 mL) a temperatura ambiente y se agrega DMAP (0.733 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de agregar una solución de (3-amino-4-pentiloxi-fenil)-naftalen-1-il-metanona (2.0 g, 6 mmol) en DCM seco (10 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregan DIEA (1.045 mL, 6 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (0.501 g, 6 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se trata con agua (200 mL) y se extrae con DCM (3x75 mL). Los extractos de DCM se combinan, se lavan con solución saturada salina, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Este se cromatografía sobre gel de sílice utilizando Biotage (40 g de cartucho) y ciclohexano:acetato de etilo (4:1) como eluyente para dar 1.25 g del producto esperado junto con 0.66 g de un producto que contiene un grupo t-butiloxicarbonilo adicional. Este se toma en DCM-ácido trifluoroacético (1:1, 6 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2h. Los volátiles se retiran bajo presión reducida y el residuo se somete a partición entre DCM (20 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL). Esta mezcla se extrae con DCM adicional (3x50 mL) y los extractos de DCM se combinan, se lavan con solución saturada salina, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto esperado (1.88 g, 77 %).

- (e) 1-Metoxi-7-(naftaleno-1-carbonil)-4-pentiloxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona: Se disuelve 3-[5-(Naftaleno-1-carbonil)-2-pentiloxifenil]-1-metoxiurea (650 mg, 1.6 mmol) en DCM seco (60 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, la solución se enfría a 0° C y se agrega en forma de porciones bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (757 mg, 1.76 mmol). La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente sobre 1.5h antes de agregar agua (200 mL). La mezcla se extrae con DCM (3x100 mL) y los extractos de DCM se combinan, se lavan con solución saturada salina (100 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo como un aceite marrón. Este se cromatografía sobre gel de sílice utilizando Biotage (40 g de cartucho) y ciclohexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente para dar el producto esperado (0.34 g, 53 %).
- (f) trifluoroacetato 4-(Naftaleno-1-carbonil)-7-pentiloxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona: Se disuelve 1-Metoxi-7-(naftaleno-1-carbonil)-4-pentiloxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (800 mg, 1.98 mmol) en ácido acético glacial (10 mL) y se agrega polvo de zinc (5.18 g, 79.22 mmol). La mezcla se calienta a 50° C y se somete a sonicación durante 2h, se enfría a temperatura ambiente y se filtran a través de un auxiliar de filtro de almohadilla de Celita. La almohadilla de Celita se lava con acetato de etilo y luego se retiran los volátiles bajo presión reducida para dar el producto como un aceite naranja. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando Biotage (40 g de cartucho) y DCM:metanol (20:1) como eluyente da el producto deseado (0.67 g, 90 %).
- (g) (2-Cloro-7-pentiloxi-3 H-benzoimidazol-4-il)-naftalen-1-il-metanona: Se disuelve 4-(Naftaleno-1-carbonil)-7-pentiloxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (500 mg, 1.34 mmol) en oxiclورو fosforoso (10 mL) y se pone en reflujo (temperatura de baño de aceite 105TC) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en 2M hidróxido de sodio acuoso enfriado en hielo para neutralizar la mezcla y se extrae con DCM (3 X 100 mL). Los extractos DCM combinados se lavan con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3x50 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo (500 mg, 95 %) que se utiliza directamente sin purificación adicional.
- (h) Trifluoroacetato (2-Bencilamino-7-pentiloxi-3 H-benzoimidazo)-4-il)-naftalen-1-il-metanona: Se calientan (2-Cloro-7-pentiloxi-3 H-benzoimidazol-4-il)-naftalen-1-il-metanona (55 mg, 0.14 mmol) y bencilamina (1 mL) cerca a 135° C durante 4h y luego se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se vierte en agua (10 mL), se agrega 10 % de ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y la mezcla se extrae con DCM (4x20 mL). Los extractos de DCM se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo que se purifica mediante HPLC de fase inversa preparativo (Dynamax 300Å columna C18; 20 % de acetonitrilo en agua (+ 0.1 % de ácido trifluoroacético) a 100 % de acetonitrilo durante 30 minutos) para dar 15.4 mg del producto deseado.
- (i) Se disuelve 2,3-bis-acetilamino-fenil éster de ácido acético: 2,3-Diaminofenol (3.226 g, 25.99 mmol) en anhídrido acético (50 mL) y la mezcla se calientan a 70° C durante 4h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante 48h. El precipitado formado se recolecta mediante filtración, se lava con acetato de etilo y se seca bajo vacío para dar un sólido blanco (3.99 g, 61 %).
- (k) N-(2-Acetilamino-6-hidroxi-fenil)-acetamida (CAS Re g, No. 116345-46-1): Se disuelve 2,3-bis-acetilaminofenil éster de ácido acético (3.99 g, 15.96 mmol) en metanol seco (50 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agrega una solución de metóxido de sodio (de metal de sodio (0.404 g, 17.56 mmol) en metanol seco (10 mL)) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se retira bajo presión reducida y se agrega agua al residuo, que luego se acidifica a pH 1 con 1M ácido clorhídrico. La capa acuosa se concentra bajo presión reducida para precipitar el producto que se recupera mediante filtración y se seca bajo vacío para dar un sólido blanco (1.96 g, 59 %).
- (l) N-(2-Acetilamino-6-pentiloxi-fenil)-acetamida: Se disuelve N-(2-Acetilamino-6-hidroxi-fenil)-acetamida (1.46 g, 7.02 mmol) en DMF seco (50 mL) a temperatura ambiente. Se agregan carbonato de cesio (2.97 g, 9.13 mmol) y 1-bromopentano (1.04mL, 8.42 mmol) y la mezcla se calienta a 60° C durante 20 h y luego se agita a temperatura ambiente durante 4 días. Se agrega agua (800 mL) y la solución se extrae con DCM (4x100 mL). Los extractos de DCM se combinan, se lavan con solución salina saturada (50 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo, 1.95 g. Este se recrystaliza a partir de acetato de etilo/ciclohexano para dar el material puro (0.9 g, 46 %).
- (m) N-(2-Acetilamino-3-yodo-6-pentiloxi-fenil)-acetamida: A una solución de N-(2-acetilamino-6-pentiloxi-fenil)-acetamida (0.9 g, 3.24 mmol) e hidrato de ácido peryódico (129 mg, 0.57 mmol) en ácido acético-agua-ácido sulfúrico (100:20:3; 10 mL) se agrega yodo (332 mg, 1.31 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se diluye con 10 % de tiosulfato de sodio acuoso (100 mL) y luego se extrae con DCM (1x100 mL), acetato de etilo (1x100 mL) y éter de dietilo (1x100 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo que se recrystaliza a partir de acetato de etilo para dar el material puro (550 mg, 42 %).
- (n) 7-yodo-2-metil-4-pentiloxi-1 H-benzoimidazol: Se agrega N-(2-Acetilamino-3-yodo-6-pentiloxifenil)-acetamida (100 mg, 0.248 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (139 mg, 2.48 mmol) en etanol (5 mL) y agua (1 mL). La

mezcla se calienta en reflujo durante 3h, se deja reposar durante 2 días y luego se calienta en reflujo durante 6h adicionales antes de reposar a temperatura ambiente durante 8 días. Los volátiles se retiran bajo presión reducida y el residuo se somete a partición entre acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL) y se extrae con alícuotas adicionales de acetato de etilo (3x10 mL). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, 40 g de cartucho) utilizando ciclohexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente da el compuesto del título (35.5 mg, 42 %).

(o) (2-Metil-7-pentiloxi-3 H-benzoimidazol-4-il)-naftalen-1-il-metanona: 7-yodo-2-metil-4-pentiloxi- 1 H-benzoimidazol (35 mg, 0.102 mmol), carbonato de potasio anhidro (42 mg, 0.306 mmol), ácido 1-naftalenoborónico (19 mg, 0.112 mmol), y $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 mg, 0.003 mmol) se mezclan en anisol anhidro (5 mL) y se ponen bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se calienta a 80° C durante 20 h, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (10 mL). La mezcla se extrae con DCM (2x10 mL) y acetato de etilo (3x10 mL) y los extractos orgánicos se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Esta se purifica mediante HPLC de fase inversa preparativa (Dynamax 300Å columna C18; 20 % de acetonitrilo en agua (+ 0.1 % de ácido trifluoroacético) a 100 % de acetonitrilo sobre 30 minutos) para dar 12.7 mg del producto deseado.

(p) N-[2-(Acetiloxi)-6-nitrofenil]-acetamida (CAS Reg. No. 69194-51-0): Se disuelve 2-Amino-3-nitrofenol (3 g, 19.46 mmol) en anhídrido acético (20 mL) y la mezcla se calienta a 50° C durante 16h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega agua (400 mL) y la mezcla se extrae con DCM (3x100 mL). Los extractos de DCM se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el compuesto del título puro (4.14 g, 89 %).

(q) N-(2-hidroxi-6-nitrofenil)-acetamida (CAS Reg. No. 59820-29-0): Se disuelve N-[2-(Acetiloxi)-6-nitrofenil]-acetamida (4.13 g, 17.35 mmol) en metanol seco (20 mL) y se agrega una solución fresca de metóxido de sodio (0.6 g, 26.03 mmol) en metanol seco (15 mL)). La mezcla de reacción se agita a 50° C durante 2h, se enfría a temperatura ambiente y el metanol se retira bajo presión reducida. Se agrega agua (100 mL), el pH se ajusta a pH 1 utilizando 2M ácido clorhídrico acuoso y la solución se extrae con acetato de etilo (3x100 mL). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO_4), se filtran y se dejan reposar a temperatura ambiente durante 7 días. Los cristales que se forman se recolectan mediante filtración y se seca para dar el producto puro (1.5 g, 44 %). El licor madre se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo adicional (2.3 g), que es suficientemente puro para uso en reacciones posteriores.

(r) N-(2-Nitro-6-pentiloxi-fenil)-acetamida: Se disuelve N-(2-hidroxi-6-nitrofenil)-acetamida (3.8 g, 19.39 mmol) en DMF seco (25 mL). Se agregan carbonato de cesio (8.83 g, 27.1 mmol) y 1-bromopentano (23.26 mmol) y la mezcla se agita a 80° C durante 2h. Después de enfriar a temperatura ambiente se agrega agua (400 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3x100 mL). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Este se recrystaliza a partir de acetato de etilo/ n-hexano a 4° C para dar el compuesto del título (1.74 g, 34 %). El licor madre se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo adicional que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, 40 g de cartucho) utilizando DCM:metanol (50:1) como eluyente. Este da 0.79 g adicionales (15 %) del compuesto del título y 0.31 g (7 %) del producto desacetilado, 2-nitro-6-pentiloxi-fenilamina.

(s) 2-Nitro-6-pentiloxi-fenilamina: N-(2-Nitro-6-pentiloxi-fenil)-acetamida (1.74 g, 6.53 mmol) se disuelve en metanol (50 mL) y se agrega 10M ácido clorhídrico (25 mL). La mezcla se calienta en reflujo durante 4h, se enfría a temperatura ambiente y el metanol se retira bajo presión reducida. El residuo se ajusta a pH 12 utilizando 5M hidróxido de sodio acuoso y se extrae con acetato de etilo (3x100 mL). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto puro (1.46 g, 100 %).

(t) 3-Pentiloxi-benceno-1,2-diamina: 2-Nitro-6-pentiloxi-fenilamina (1.46 g, 6.52 mmol) se disuelve en acetato de etilo (20 mL) y el matraz de purga con nitrógeno. Se agrega 10 % de paladio sobre carbono activado (50 mg) y la reacción se evacúa y se purga tres veces con hidrógeno. La mezcla se agita durante 24 h bajo una atmósfera de hidrógeno por medio de balón relleno con gas de hidrógeno. Se agrega metanol (20 mL) para favorecer la solubilización y la reacción se agita durante 2h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se purga con nitrógeno, se filtra a través de una almohadilla del auxiliar de filtro de Celita y se concentra bajo presión reducida para dar un sólido blanco que se puede recrystalizar a partir de acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título (1.007 g, 80 %).

(u) 7-Pentiloxi-1 H-benzoimidazol: 3-Pentiloxi-benceno-1,2-diamina (200 mg, 1.03 mmol) y trimetilortoformiato (2 mL) se mezclan en un tubo pirex y se somete a irradiación por microondas a 100W durante 30 segundos en un instrumento de microondas de laboratorio Labwell MW10. La remoción de los volátiles bajo presión reducida da el producto puro como un sólido crema (217 mg, 100 %).

(v) 4-yodo-7-pentiloxi-1 H-benzoimidazol: Se disuelve 7-Pentiloxi-1 H-benzoimidazol (100 mg, 0.49 mmol) en ácido acético-agua-ácido sulfúrico (100:20:3; 5 mL) y se agrega hidrato de ácido periódico (22 mg, 0.098 mmol), seguido por yodo (50 mg, 0.196 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4h y a 80° C durante 16h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega 10 % de tiosulfato de sodio acuoso (100 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3x25 mL). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Este se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, 40 g de cartucho) para dar el compuesto del título (65 mg, 40 %).

(w) Naftalen-1-il-(7-pentiloxi-3 H-benzoimidazol-4-il)-metanona: 4-yodo-7-pentiloxi-1 H-benzoimidazol (65 mg, 0.197 mmol), carbonato de potasio anhidro (82 mg, 0.591 mmol), ácido 1-naftalenoborónico (37 mg, 0.217 mmol), y PdCl₂dppf CH₂Cl₂ (9 mg, 0.011 mmol) se mezclan en anisol anhidro (5 mL) y se ponen bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se calienta a 80° C durante 18h, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (10 mL). La mezcla se extrae con DCM (2x10 mL) y acetato de etilo (3x10 mL) y los extractos orgánicos se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Este se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, 40 g de cartucho) utilizando ciclohexano: acetato de etilo (3:1) como eluyente para dar el compuesto del título (15 mg, 21 %).

(x) 7-Pentiloxi-1 H-benzotriazol Se disuelve: 3-Pentiloxi-benceno-1,2-diamina (100 mg, 0.516 mmol) en ácido acético glacial (5 mL) y agua (5 mL). La mezcla de reacción se enfría a 0° C y se agrega en una porción una solución fría de nitrito de sodio (39 mg, 0.568 mmol) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con agua (20 mL) y se extrae con DCM (3x50 mL). Los extractos de DCM se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el compuesto del título (90 mg, 85 %), que se puede utilizar sin purificación adicional.

(y) 4-yodo-7-pentiloxi-1 H-benzotriazol: Se disuelve 7-Pentiloxi-1 H-benzotriazol (90 mg, 0.439 mmol) en ácido acético-agua-ácido sulfúrico (100:20:3; 10 mL) y se agrega hidrato de ácido peryódico (20 mg, 0.088 mmol), seguido por yodo (45 mg, 0.176 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80° C durante 5h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega 10 % de tiosulfato de sodio acuoso (10 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3x25 mL). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Este se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, 40 g de cartucho) para dar el compuesto del título (67 mg, 46 %) junto con 124 mg del material principalmente diyodado (4,6-diyodo-7-pentiloxi-1 H-benzotriazol) contaminado con el compuesto del título.

(z) Naftalen-1-il-(7-pentiloxi-3 H-benzotriazol-4-il)-metanona: 4-yodo-7-pentiloxi-1 H-benzotriazol (67 mg, 0.202 mmol), carbonato de potasio anhidro (84 mg, 0.607 mmol), ácido 1-naftalenoborónico (38 mg, 0.223 mmol), y PdCl₂dppf CH₂Cl₂ (17 mg, 0.02 mmol) se mezclan en anisol anhidro (5 mL) y se ponen bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se calienta a 80° C durante 20 h, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (20 mL). La mezcla se extrae con DCM (2x10 mL) y acetato de etilo (3x10 mL) y los extractos orgánicos se combinan, se lavan con solución saturada salina (50 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Este se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, 40 g de cartucho) utilizando ciclohexano: acetato de etilo (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (44 mg, 61 %).

DATOS DE CARACTERIZACIÓN

Se encuentra que los compuestos de las tablas anteriores exhiben los siguientes datos de punto de fusión, datos de retención HPLC [min] y/o masa de hierro:

Ej.	punto de fusión [° C]	Masa de iones (ión)	Ej.	RT* [min]	Masa de iones (ión)
2	118-119	372 M+	45	6.9, C	398 [M+H] ⁺
3	88-91	388 M+	47	3.4, C	451.2 [M+Na] ⁺
4	143-144	404 M+	48	8.4, A	371.4 [M+H] ⁺
5		418 [M+H] ⁺	49	10.7, C	525.3 [M+H] ⁺
6		404 M+	50	11.1, C	464.4 [M+H] ⁺
7	93-95	369 [M+H] ⁺	51	7.4, A	424.3 [M+H] ⁺

(continuación)

Ej.	punto de fusión [° C]	Masa de iones (ión)	Ej.	RT* [min]	Masa de iones (ión)
8	118-120	385 [M+H] ⁺	52	8.4, A	539.2 [M+H] ⁺
9	158-160	396 [M+H] ⁺	53	9.4, C	427.2 [M+H] ⁺
10	207-210	412 [M+H] ⁺	54	9.3, C	385.1 [M+H] ⁺
11	78-80	410 [M+H] ⁺	55	7.2, A	457.2 [M+H] ⁺
12		378 [M-H] ⁻	56	9.1, C	443.2 [M+H] ⁺
13		454 [M-H] ⁻	57	5.6, A	384.1 [M+H] ⁺
14		384 M ⁺	58	7.2, A	499.3 [M+H] ⁺
15		400 M ⁺	59	8.8, A	481.3 [M+H] ⁺
16		442 [M+Na] ⁺	60	5.1, A	467.3 [M+H] ⁺
17	58-63	382 [M-H] ⁻	61	5.1, A	453.3 [M+H] ⁺
18	70-71	399 [M+H] ⁺	62	6.1, A	384.1 [M+H] ⁺
19	107-108	437 [M+Na] ⁺	63	6.7, A	412.2 [M+H] ⁺
20		407 M ⁺	64	7.1, A	412.2 [M+H] ⁺
21		405 M ⁺	65	7.4, A	394.1 [M+H] ⁺
22		439 M ⁺	66	6.6, A	437.3 [M+H] ⁺
23		494 [M+H] ⁺	67	7.4, A	399 [M+H] ⁺
24		355 M ⁺	68	6.8, A	451.3 [M+H] ⁺
25	127-130	418 [M-H] ⁻	69	7.4, A	451.3 [M+H] ⁺
26		369 M ⁺	70	7.6, A	412.3 [M+H] ⁺
27	95-100	383 [M-H] ⁻	71	8.4, A	413.3 [M+H] ⁺
28		335 M ⁺	72	10.0, C	427.3 [M+H] ⁺
29		370 M ⁺	73	8.7, C	413.1 [M+H] ⁺
30		367 M ⁺	74	8.9, A	451.3 [M+H] ⁺
31	106-111	366 M ⁺	75	8.0, C	470.4 [M+H] ⁺
32		388 M ⁺	76	10.3, C	445 [M+H] ⁺
33		374 M ⁺	77	6.9, A; 9.4, C	403 [M+H] ⁺
34		369 M ⁺	78	7.6, A	450 [M-H] ⁻

(continuación)

Ej.	punto de fusión [° C]	Masa de iones (ión)	Ej.	RT* [min]	Masa de iones (ión)
35		426 M+	79		389 M+
36	92-94	385 M+	80		373 M+
37	126-130	385 M+	81	10.8, A	369.2 [M+H] ⁺
38	136-138	385 M+	82	8.1, A	414.3 [M+H] ⁺
39		398 M+	83	9.1, A	384.3 [M+H] ⁺
40		799 [2M+Na] ⁺	84	7.5, A	412 [M+H] ⁺
41		419 [M+H] ⁺	85	7.7, A	399.3 [M+H] ⁺
42		405 M+	86	7.6, A	414.2 [M+H] ⁺
43		377 M+	87	8.4, C	384.2 [M+H] ⁺
44		361 M+	88	8.0, C	370.3 [M+H] ⁺
45		398 [M+H] ⁺	89	8.7, C	370.4 [M+H] ⁺
46	55-60	389 M+	90	9.8, C	370.3 [M+H] ⁺
47		451.2 [M+Na] ⁺	91	7.1, A	412.2 [M+H] ⁺
			92	6.5, A	370.0 [M+H] ⁺

Ej.	punto de fusión [° C]	Masa de iones (ión)	Ej.	RT* [min]	Masa de iones (ión)
93	9.1, C	370.2 [M+H] ⁺	128	7.4, B	357 [M+H] ⁺
94	7.8, A	386 M+	129	7.8, B	385.4 [M+H] ⁺
95	7.5, A	393 M+	130	7.4, B	371.4 [M+H] ⁺
96	6.7, A; 9.2, C	436 [M+H] ⁺	131	8.4, A	383 [M+H] ⁺
97	9.0, C	437 [M+H] ⁺	132	8.7, A	397 [M+H] ⁺
98	7.1, A	455 [M+H] ⁺	133	9.8, B	368.4 [M+H] ⁺
99	11.9, C	455 [M+H] ⁺	134	8.0, A	382.3 [M+H] ⁺
100	7.2, C	498 [M+H] ⁺	135		371.2 [M+H] ⁺
101	6.7, A	462.2 [M+H] ⁺	136	8.4, C	371.3 [M+H] ⁺
102	6.7, A	462.3 [M+H] ⁺	137	6.7, A	395.2 [M+H] ⁺

(continuación)

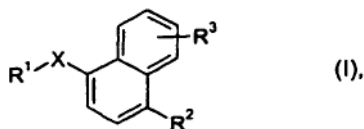
Ej.	punto de fusión [° C]	Masa de iones (ión)	Ej.	RT* [min]	Masa de iones (ión)
103	7.3, A; 10.1, C	435 [M+H] ⁺	138	7.0, A	409.1 [M+H] ⁺
104	6.9, C	435 [M+H] ⁺	139	7.5, A	423.1 [M+H] ⁺
105	6.8, A	413 [M+H] ⁺	140	8.0, A; 10.8, C	383.2 [M+H] ⁺
106	6.3, A	412 [M+H] ⁺	141	7.2, A; 7.8, C	382.3 [M+H] ⁺
107	6.9, A; 3.4, C	385 [M+H] ⁺	142	7.3, A; 10.0, C	367.2 [M+H] ⁺
108	7.5, A; 6.8, C	427 [M+H] ⁺	143	7.3, A; 10.0, C	367.2 [M+H] ⁺
109	5.5, A	411 M ⁺	144	9.5, C	305.2 [M+H] ⁺
110	9.6, A	354 M ⁺	145	9.2, C	351.3 [M+H] ⁺
111	9.1, B	341 [M+H] ⁺	146	8.7, A	365.4 [M+H] ⁺
112	5.9, B	410.3 [M+H] ⁺	147	9.1, C	305.2 [M+H] ⁺
113	9.5, B	432 M ⁺	148	4.5, C	362.3 [M+H] ⁺
114	9.4, B	403.2 [M+H] ⁺	149	5.9, B	307 [M+H] ⁺
115	9.5, B	448.2 [M+H] ⁺	150	5.3, A; 5.9, C	373.2 [M+H] ⁺
116	7.1, B	446 [M+H] ⁺	151	5.8, A; 5.8, C	359.3 [M+H] ⁺
117	6.7, B	418 [M+H] ⁺	152	6.1, A; 8.0, C	360.3 [M+H] ⁺
118	5.7, B	426 [M+H] ⁺	153	7.6, A; 8.0, C	407.2 [M+H] ⁺
119	9.6, B		154	6.8, A; 7.3, C	375.2 [M+H] ⁺
120	9.3, B	354.3 [M+H] ⁺	155	6.3, A; 7.1, C	482.3 [M+H+H ₂ O] ⁺
121	9.5, B	427.2 [M+H] ⁺	156	7.9, A; 8.7, C	470.6 [M+H] ⁺
122	9.2, B	413.1 [M+H] ⁺	157	3.2, A; 3.6, C	547.3 [M+H+H ₂ O+MeCN] ⁺
123	7.2, B	418 [M+H] ⁺	158	7.9, A; 8.8, C	489.3 [M+H+H ₂ O+MeCN] ⁺
124	10.6, A	446 [M+H] ⁺	159	4.8, A; 5.3, C	457.4 [M+H] ⁺
125	6.1, A	424.2 [M+H] ⁺	160	5.4, A; 5.9, C	436.3 [M+H+H ₂ O] ⁺
126	6.5, A	467 [M+H] ⁺	161	5.2, A; 5.8, C	480.2 [M+H+H ₂ O] ⁺
127	9.7, B	368 [M+H] ⁺	162	7.6, A; 7.6, C	405.3 [M+H] ⁺
			163	4.6, A; 5.9 C	451.5 [M+H] ⁺

(continuación)

Ej.	punto de fusión [° C]	Masa de iones (ión)	Ej.	RT* [min]	Masa de iones (ión)
*Condiciones HPLC A: Kingsorb 3 micras columna C18, 30 x 4.6 mm, Elución de gradiente 10 a 100 % de acetonitrilo en agua (+ 0.1 % de ácido trifluoroacético) sobre 10 min. Condiciones HPLC B: Kingsorb 3.5 micras columnas C18, 50 x 4.6 mm, Elución de gradiente 10 a 100 % de acetonitrilo en agua (+ 0.1 % de ácido trifluoroacético) durante 10 min. Condiciones HPLC C: Kingsorb 3 micras columna C18, 30 x 4.6 mm, Elución de gradiente 10 a 100 % de acetonitrilo en agua (+ 0.1 % de ácido trifluoroacético) sobre 12 min.					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida,

en el que R^1 , R^2 , R^3 y X tienen los significados que conducen a un compuesto seleccionado del grupo, que consiste de los compuestos

a) naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-metanona,

b) compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es $-O-(CH_2)_5-CH_3$, y X, R^1 y R^3 son como se enumera en la siguiente

10 tabla

X	R^1	R^3
-S-	naft-1-ilo	H
-S(O)-	naft-1-ilo	H
-S(O) ₂ -	naft-1-ilo	H
-P(O)(OCH ₃)-	naft-1-ilo	H
-P(O)(OH)-	naft-1-ilo	H
-S(O)-	4-metoxifenilo	H
-S(O) ₂ -	4-metoxifenilo	H
-S(O)-	4-acetamidofenilo	H
-S(O) ₂ -	4-acetamidofenilo	H
-S(O) ₂ -	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo	H
-S-	4-acetamidofenilo	H
-S(O) ₂ NH-	5,7-dimetil-2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
-P(O)(OH)-	4-metoxifenilo	H
-P(O)(OH)-	4-tiometilfenilo	H
-P(O)(OCH ₃)-	quinolin-8-ilo	H
-S-	3,4-dimetoxifenilo	H
-S(O)-	3,4-dimetoxifenilo	H
-S(O) ₂ -	3,4-dimetoxifenilo	H

(continuación)

X	R ¹	R ³
-P(O)(OCH ₃)-	indol-7-ilo	H
-P(O)(OH)-	quinolin-8-ilo	H
-S(O) ₂ -	6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	H
-P(O)(OH)-	indol-7-ilo	H
-NH-	naft-1-ilo	H
-S(O) ₂ NH-	naft-1-ilo	H
-N(CH ₃)-	naft-1-ilo	H
-C(O)O-	naft-1-ilo	H
-NH-	4-metoxifenilo	H
-CH(OH)-	naft-1-ilo	H
-CH=N-	naft-1-ilo	H
-CH=CH-	naft-1-ilo	H
-C(O)O-	1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo	H
-C(O)O-	indan-4-ilo	H
-CH ₂ NH-	naft-1-ilo	H
-C(O)O-	5-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
-C(O)O-	isoquinolin-5-ilo	H
-C(O)O-	quinolin-5-ilo	H
-C(O)O-	quinolin-8-ilo	H
-NHC(O)NH-	naft-1-ilo	H
-NHC(O)-	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	H
-NHC(O)-	6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	H
-CH ₂ NH-	(5,7-dimetil)-2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
-CH ₂ NH-	2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
-CH ₂ NH-	2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo	H
-C(NH)-	4-metoxinaft-1-ilo	H
-C(O)O-	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-ilo	H
-CH(OH)-	naft-1-ilo	3-C(O)OCH ₃

c) Los compuestos de la fórmula I, en la que X es C(O), y R¹, R² y R³ son como se enumera en la siguiente tabla

R ¹	R ²	R ³
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	8-OH
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	8-OC(O)-naftilo
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-N-(CH ₂ CH=CH ₂) ₂
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-NHCH ₂ CH=CH ₂
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)-naftilo
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)-metilo
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	-7-OCH ₂ C(O)OCH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	-7-OCH ₂ C(O)OH
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-NH ₂
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OCH ₂ C(O)NHNHC(O)CH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-[O-CH ₂ -(2-metil)1,3,4-oxadiazol-5-il]
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(4-metilpiperazin-1-il)
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(piperazin-1-il)
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-NH ₂
naft-1-ilo	O-(CH ₂) ₄ CH ₃	- 6-N(CH ₃) ₂
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-N(CH ₃) ₂
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-ciano
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(1H-tetrazol-5-il)
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OCH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(1-metiltetrazol-5-il)
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(2-metiltetrazol-5-il)
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-C(O)NH ₂
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-C(O)OH
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)OCH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)OH
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)

(continuación)

R ¹	R ²	R ³
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)NHCH ₂ C(O)OH
4-fluoronaft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)CH ₃
4-fluoronaft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH
4-(1,2,4-triazol-1-il)-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH
4-(imidazol-1-il)-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH

d) y compuestos de la fórmula I, en la que X es C(O), R³ es hidrógeno, y R¹ y R² son como se enumera en la siguiente tabla

R ¹	R ²
8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-nitro-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-amino-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-dimetilamino-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-metoxi-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
3-nitro-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
3-amino-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
quinolin-4-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
quinolin-3-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
quinolin-2-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
3-(dimetilamino) naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
quinolin-8-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
isoquinolin-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-fluoro- naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-cianonaft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-(1,2,4-triazol-1-il)-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃

(continuación)

R ¹	R ²
4-1 H-tetrazol-5-il-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-(4-hidroxi)butoxi-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-pentoxi-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-(2-morfolin-1-il)etoxinaft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
3-metilsulfonamido-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-metilsulfonamido-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-(pirazol-1-il)-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-(imidazol-1-il)-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-carboxinaft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-aminocarbonilnaft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-hidroxinaft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
4-(C(NH ₂)=NOH)-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
naft-1-ilo	2-(morfolin-4-il)-etoxi
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃
naft-1-ilo	2-(piperidin-1-il)-etoxi
naft-1-ilo	2-(4-metoxifenil)etoxi
naft-1-ilo	2-(fenil)-etoxi
naft-1-ilo	2-(4-nitrofenil)-etoxi
naft-1-ilo	2-(4-dimetilaminofenil)-etoxi
naft-1-ilo	2-(aminofenil)-etoxi
naft-1-ilo	3-(morfolin-4-il)-propiloxi
naft-1-ilo	2-(2-nitrofenil)-etoxi
naft-1-ilo	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ C(O)OCH ₂ CH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₃ C(O)OCH ₂ CH ₃
naft-1-ilo	2-(2-aminofenil)-etoxi

(continuación)

R ¹	R ²
naft-1-ilo	2-(2-dimetilaminofenil)-etoxi
naft-1-ilo	3-(piperidin-1-il)-propiloxi
naft-1-ilo	-N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-N-(CH ₂) ₃ CH ₃
naft-1-ilo	-NH-(CH ₂) ₄ CH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₃ OH
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₅ OH
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ OH
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₅ CH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₆ CH ₃
naft-1-ilo	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₃ CH ₃
naft-1-ilo	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃
naft-1-ilo	-OCH ₂ C(O)OCH ₃
naft-1-ilo	-O-CH ₂ -(2-metil)-oxadiazol-5-ilo
naft-1-ilo	-O-CH ₂ -(2-etil)-oxadiazol-5-ilo
naft-1-ilo	-O-CH ₂ -(2-propil)-oxadiazol-5-ilo
naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂
naft-1-ilo	-NHC(O)(CH ₂) ₃ CH ₃
naft-1-ilo	-O-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ (Z)
naft-1-ilo	-O-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ (E)
Fenilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
2-hidroxi-3-metoxifenilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
2,3-dimetoxifenilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
4-(butoxi)fenilo	H
4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo	H
4-[3-(hidroxi)propoxi]fenilo	H
2-metil-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H

(continuación)

R ¹	R ²
7-pentoxibenzimidazol-4-ilo	H
7-pentoxi-benzotriazol-4-ilo	H
3-(NHC(O)NHOCH ₃)-4-pentoxifenilo	H
2-oxo-7-pentoxi-1,3-dihidro-benzimidazol-4-ilo	H
2-(NNCH ₂ fenil)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
2-(NHCH ₂ ciclohexil)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
2-(NH(CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
2-(NH(CH ₂) ₃ CH ₃)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
2-(NH(CH ₂) ₂ OH)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
2-(NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH)-7-pentoxi-benzimidazol-4-ilo	H
2-oxo-3-metoxi-7-pentoxi-1,3-dihidro-benzimidazol-4-ilo	H

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula I, que es naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-metanona.

5 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la fórmula I o en la reivindicación 2, en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo y por lo menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende por lo menos otro agente farmacéutico efectivo en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, en la que está implicada la activación del receptor canabinoide o cumple una función.

5. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la fórmula I o en la reivindicación 2, en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia de fármaco.

15 6. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la fórmula I o en la reivindicación 2, en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, para uso como un agonista del receptor canabinoide.

20 7. El uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la fórmula I, o en la reivindicación 2, en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, en la que está implicada la activación del receptor canabinoide o cumple una función.