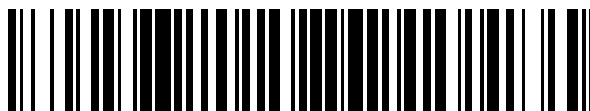


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 533**

51 Int. Cl.:

C07D 213/36 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 307/56 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

C07D 333/28 (2006.01)

C07D 207/323 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2012 E 12705078 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2668160**

54 Título: **Antagonistas del receptor de TRPM8**

30 Prioridad:

28.01.2011 EP 11425021

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.11.2015

73 Titular/es:

**DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via S. Martino Della Battaglia 12
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**MORICONI, ALESSIO;
BIANCHINI, GIANLUCA;
BRANDOLINI, LAURA;
ARAMINI, ANDREA;
LIBERATI, CHIARA;
BOVOLENTA, SILVIA;
BECCARI, ANDREA y
LORENZI, SIMONE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 552 533 T3

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

Antagonistas del receptor de TRPM8

96, 47-54; Nilius B. et al., *Physiol. Rev.* (2007), 87, 165-217; Proudfoot C.J. et al., *Curr. Biol.* (2006), 16, 1591-1605].

5 A lo largo de los últimos años se han descrito varias clases de antagonistas de TRPM8 no peptídicos. Los documentos WO 2006/040136, WO 2007/017092, WO 2007/017093, WO 2007/017094, y WO 2007/080109 describen benciloxiderivados como antagonistas de TRPM8 para el tratamiento de trastornos urológicos; el documento WO2007/134107 describe compuestos de fósforo como antagonistas de TRPM8; el documento WO2009/012430 describe sulfonamidas para el tratamiento de enfermedades asociadas con TRPM8; el documento WO2010/103381 describe el uso de derivados espirocíclicos de piperidina como moduladores de TRPM8 en la
10 prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con TRPM8; y el documento WO 2010/125831 describe derivados del ácido sulfamoilbenzoico como moduladores del receptor TRPM8 y su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, dolorosos y urológicos; y el documento US 2010/160289 describe derivados de naftaleno, caracterizados por la presencia de un grupo sulfonamida en el anillo de naftaleno, para el tratamiento de enfermedades dependientes de TRPM8.

15 Sin embargo, los antagonistas de TRPM8 en desarrollo activo para indicaciones seleccionadas tienen inconvenientes tales como baja selectividad, lo que da como resultado efectos secundarios debidos a interferencia con otros sistemas de canales y un perfil desfavorable PK/ADMET, lo que podría afectar a su futuro desarrollo.

Un área terapéutica en la que hay una necesidad particularmente alta para el desarrollo de nuevos antagonistas de TRPM8 es la los trastornos de tipo urológico. De hecho, los fármacos y medicamentos que están disponibles para el
20 tratamiento de incontinencia y trastornos urinarios se caracterizan por varios efectos secundarios. Por ejemplo, actualmente la terapia del síndrome de vejiga hiperactiva se basa en fármacos que afectan a los mecanismos de control neural periférico o mecanismos que actúan directamente sobre la contracción del músculo liso detrusor de la vejiga, con una amplia utilización de agentes anticolinérgicos. Estos fármacos inhiben nervios parasimpáticos que ejercen un efecto espasmolítico directo sobre el músculo de la vejiga. El resultado de esta acción es la disminución de
25 la presión intravesicular, un aumento en la capacidad y una reducción en la frecuencia de contracción de la vejiga. Sin embargo, el uso de agentes anticolinérgicos está asociado con efectos secundarios graves, tales como boca seca, visiones anormales, estreñimiento y alteraciones del SNC, que afectan a la conformidad global del paciente. Las insuficiencias de las terapias actuales subrayan la necesidad de nuevos fármacos eficaces y seguros con menos efectos secundarios.

30 Compendio de la invención

vejiga hiperactiva de pacientes con vías reflejas espinales dañadas o anormales [De Groat W.C. et al., *Urology* (1997) 50, 36-52]. TRPM8 es activado mediante temperaturas entre 8 y 28°C y se expresa en las neuronas nociceptivas primarias, incluyendo urotelio de la vejiga, ganglios de la raíz dorsal, fibras A-delta y C. El agua helada o mentol intravesical inducen también el reflejo espinal de la micción mediado por fibras C en pacientes con urgencia
35 e incontinencia urinaria [Everaerts W. et al, *Neurol. Urodyn.* (2008) 27, 264-73].

Además, se sabe que TRPM8 regula las afluencias de concentración de Ca²⁺ en respuesta a la temperatura fría o estímulos farmacológicos. Finalmente, en un trabajo reciente, se ha propuesto el papel potencial de TRPM8 en el asma inducido por el frío y en la exacerbación asmática, lo que sugiere también al TRPM8 como una diana relevante para el tratamiento de estas patologías [Xing H. et al., *Molecular Pain* (2008), 4, 22-30], incluso no está disponible
40 hasta ahora una validación clínica de la diana.

La intolerancia al frío inducida por enfriamiento químico o térmico se asemeja mucho a los síntomas observados en una amplia gama de trastornos clínicos y por tato proporcionan una sólida justificación para la investigación y desarrollo de nuevos inhibidores de TRPM8 como nuevos agentes antihiperalgésicos o antialodínicos. La expresión del canal en el cerebro, pulmón, vejiga, tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos, próstata y células inmunes proporciona más posibilidad para la modulación terapéutica en una amplia gama de patologías. Los trastornos o enfermedades que han demostrado ser afectados por la modulación de TRPM8 son el dolor crónico, dolor neuropático que incluye alodinia al frío y neuropatía diabética, dolor postoperatorio, dolor osteoartrítico, dolor de artritis reumatoide, dolor de cáncer, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión nerviosa, migraña, dolores de cabeza, isquemia, neurodegeneración, fibromialgia, accidente cerebrovascular, trastornos psiquiátricos que incluyen
45 ansiedad y depresión, y enfermedades inflamatorias tales como la tiña, síndrome de intestino irritable, o enfermedades respiratorias tales como el asma, la EPOC, e hipertensión pulmonar, trastornos urológicos tales como el síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor (vejiga hiperactiva), incontinencia urinaria, hiperactividad neurogénica del detrusor (hiperreflexia del detrusor), hiperactividad idiopática del detrusor (inestabilidad del detrusor), hiperplasia prostática benigna, trastornos del tracto urinario inferior y síntomas del tracto urinario inferior [Nilius B. et al. *Science STKE* (2005), 295, re8; Voets T. et al., *Nat. Chem. Biol.* (2005), 1, 85-92; Mukerji G. et al., *Urology* (2006), 6, 31-36; Lazzeri M. et al., *Ther. Adv. Urol.* (2009), 1, 33-42; Nilius B. et al., *Biochim. Biophys. Acta* (2007), 1772, 805-12; Wissenbach U. et al., *Biol. Cell.* (2004), 96, 47-54; Nilius B. et al., *Physiol. Rev.* (2007), 87, 165-217; Proudfoot C.J. et al., *Curr. Biol.* (2006), 16, 1591-1605].

A lo largo de los últimos años se han descrito varias clases de antagonistas de TRPM8 no peptídicos. Los documentos WO 2006/040136, WO 2007/017092, WO 2007/017093, WO 2007/017094, y WO 2007/080109 describen bencilóxiderivados como antagonistas de TRPM8 para el tratamiento de trastornos urológicos; el documento WO2007/134107 describe compuestos de fósforo como antagonistas de TRPM8; el documento WO2009/012430 describe sulfonamidas para el tratamiento de enfermedades asociadas con TRPM8; el documento WO2010/103381 describe el uso de derivados espirocíclicos de piperidina como moduladores de TRPM8 en la prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con TRPM8; y el documento WO 2010/125831 describe derivados del ácido sulfamoilbenzoico como moduladores del receptor TRPM8 y su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, dolorosos y urológicos.

10 Sin embargo, los antagonistas de TRPM8 en desarrollo activo para indicaciones seleccionadas tienen inconvenientes tales como baja selectividad, lo que da como resultado efectos secundarios debidos a interferencia con otros sistemas de canales y un perfil desfavorable PK/ADMET, lo que podría afectar a su futuro desarrollo.

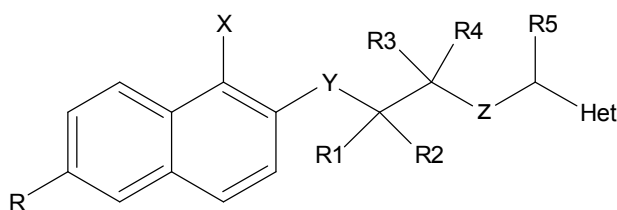
Un área terapéutica en la que hay una necesidad particularmente alta para el desarrollo de nuevos antagonistas de TRPM8 es la los trastornos de tipo urológico. De hecho, los fármacos y medicamentos que están disponibles para el tratamiento de incontinencia y trastornos urinarios se caracterizan por varios efectos secundarios. Por ejemplo, actualmente la terapia del síndrome de vejiga hiperactiva se basa en fármacos que afectan a los mecanismos de control neural periférico o mecanismos que actúan directamente sobre la contracción del músculo liso detrusor de la vejiga, con una amplia utilización de agentes anticolinérgicos. Estos fármacos inhiben nervios parasimpáticos que ejercen un efecto espasmolítico directo sobre el músculo de la vejiga. El resultado de esta acción es la disminución de la presión intravesicular, un aumento en la capacidad y una reducción en la frecuencia de contracción de la vejiga. Sin embargo, el uso de agentes anticolinérgicos está asociado con efectos secundarios graves, tales como boca seca, visiones anormales, estreñimiento y alteraciones del SNC, que afectan a la conformidad global del paciente. Las insuficiencias de las terapias actuales subrayan la necesidad de nuevos fármacos eficaces y seguros con menos efectos secundarios.

25

Compendio de la invención

Los presentes inventores han descubierto ahora una nueva clase de compuestos que actúan como antagonistas selectivos del miembro 8 de la subfamilia M de canales catiónicos de Potenciales Receptores Transitorios (denominado en lo sucesivo TRPM8), que tiene la fórmula:

30



En donde

R se selecciona de

35 - H, Br, CN, NO₂, SO₂NH₂, SO₂NHR' y SO₂N(R')₂, en donde R' se selecciona de alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

X se selecciona de:

- F, Cl, alquilo(C₁-C₃), NH₂ y OH

Y se selecciona de:

- O, CH₂, NH y SO₂

40 **R1** y **R2**, independientemente uno de otro, se seleccionan de

- H, F y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

R3 y **R4**, independientemente uno de otro, se seleccionan de

- H y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

Z se selecciona de:

- NR6 y R6R7N⁺, en donde R6 y R7 independientemente uno de otro se seleccionan de

- 5 • H y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado

R5 es un residuo seleccionado de:

- H y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado

Het es un grupo heteroarilo seleccionado de

- 10 - un pirrolilo sustituido o no sustituido, un N-metilpirrolilo sustituido o no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un furilo sustituido o no sustituido y un piridinilo sustituido o no sustituido.

Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de patologías dependientes de la actividad de TRPM8.

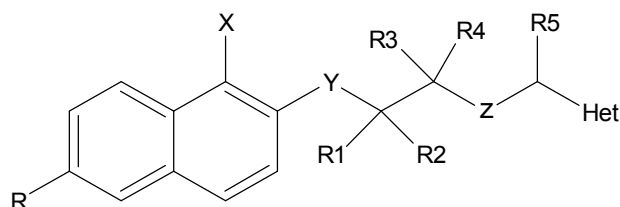
Descripción detallada de las figuras

La Figura 1 muestra una representación gráfica de la Disposición de la Placa de Dilución de Compuestos con 384 pocillos, usada para la evaluación biológica de los compuestos de la invención como se describe en el Ejemplo 62, en donde: en la Columna 1 los pocillos contienen tampón de ensayo más DMSO al 0,5%; en la Columna 2: los pocillos alternan el control de señal Max en primera inyección (Cooling Agent 10 a 100 μM, correspondiente a EC₁₀₀) y el control de señal Min en primera inyección (tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final); en las columnas 3-22: los pocillos contienen tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final y a cada uno de estos pocillos se añade un compuesto a probar, en concentraciones 3x; en la Columna 23: los pocillos alternan el control de señal Max en segunda inyección (Tampón de Ensayo) y el control de señal Min en segunda inyección (Capsazepina a 50 μM, correspondiente a IC₁₀₀); en la Columna 24: los pocillos contienen Capsazepina en 8 concentraciones diferentes por duplicado como se indica en el Ejemplo 62.

La Figura 2 muestra una representación gráfica de la Disposición de la Placa de Activador con 384 pocillos usada para la evaluación biológica de los compuestos de la invención como se describe en el Ejemplo 62, en donde en la Columna 1 los pocillos contienen Cooling Agent 10 en 8 concentraciones de dosis-respuesta por duplicado a concentraciones diferentes como se indica en el Ejemplo 62; en las Columnas 2-24 los pocillos contienen Cooling Agent 10 a EC₈₀ (concentraciones 3x, siendo la más alta 20 μM final). La Figura 3 muestra un gráfico con una respuesta cinética típica obtenida en la prueba descrita en el Ejemplo 62 para los compuestos de la Tabla 1. La señal expresada como Unidades de Luminosidad Relativa (eje y) se representa frente al tiempo (seg. (eje x)) después de la inyección de una cantidad definida de control/ compuestos de prueba. CA se refiere a la fase de Adición de Compuesto, mientras que TA se refiere a la Fase de Activación de la Diana realizada en presencia del agonista, para aumentar el control de Señal MAX, seguida por la inyección de un inhibidor de referencia para la supresión de la señal y el registro del control de Señal MIN.

Descripción detallada de la invención

35 Un primer objetivo de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I):



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables

en donde

45 **R** se selecciona de

- H, Br, CN, NO₂, SO₂NH₂, SO₂NHR' y SO₂N(R')₂, en donde R' se selecciona de alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

X se selecciona de:

- F, Cl, alquilo(C₁-C₃), NH₂ y OH

5 **Y** se selecciona de:

- -O-, CH₂, NH y SO₂

R1 y **R2**, independientemente uno de otro, se seleccionan de

- H, F y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

R3 y **R4**, independientemente uno de otro, se seleccionan de

- 10 - H y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

Z se selecciona de:

- NR₆ y R₆R₇N⁺, en donde R₆ y R₇ independientemente uno de otro se seleccionan de
 - H y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado

R5 es un residuo seleccionado de:

- 15 - H y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado

Het es un grupo heteroarilo seleccionado de

un pirrolilo sustituido o no sustituido, un N-metilpirrolilo sustituido o no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un furilo sustituido o no sustituido y un piridinilo sustituido o no sustituido, y preferiblemente es un pirrol-2-ilo sustituido o no sustituido, un N-metilpirrol-2-ilo sustituido o no sustituido, un tiofen-2-ilo sustituido o no sustituido, un fur-2-ilo sustituido o no sustituido, un piridin-2-ilo sustituido o no sustituido.

Según realizaciones preferidas de la invención, también en combinación una con otra, en los compuestos anteriores, independientemente uno de otro:

R se selecciona preferiblemente de H, Br y CN, e incluso más preferiblemente de H y CN;

25 **X** se selecciona preferiblemente de F, Cl y alquilo(C₁-C₃), más preferiblemente de F, Cl y C₂H₅, incluso más preferiblemente de F y Cl;

Y se selecciona preferiblemente de -O-, CH₂, NH y SO₂, y, más preferiblemente, de CH₂, O y SO₂.

R1 y **R2**, independientemente uno de otro, se seleccionan preferiblemente de H, F y CH₃, más preferiblemente de H y CH₃;

R3 y **R4**, independientemente uno de otro, se seleccionan preferiblemente de H y CH₃;

30 **Z** se selecciona preferiblemente de NR₆ y R₆R₇N⁺ en donde R₆ y R₇, independientemente uno de otro, se seleccionan de H y CH₃; más preferiblemente es NH;

R5 se selecciona preferiblemente de H y CH₃ y, más preferiblemente es H;

35 Según otra realización preferida de la invención, también en combinación con todas las realizaciones anteriores, cuando **Het** es un pirrolilo sustituido, un N-metilpirrolilo sustituido, un tiofenilo sustituido o un furilo sustituido, está preferiblemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CH₃, NH₂ y OH, y más preferiblemente de F, Cl y CH₃, incluso más preferiblemente de Cl y CH₃. Preferiblemente, dicho sustituyente está en la posición 5.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) según la presente invención son los enumerados en la Tabla I, y en detalle:

40 cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanaminio (1)

cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanaminio (2)

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio (3)

- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etanaminio (4)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanaminio (5)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanaminio (6)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanaminio (7)
- 5 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-2-metilpropan-2-amina (8)
- 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-2-amina (9)
- N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina (10)
- 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-metilpropan-2-amina (11)
- 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-2-amina (12)
- 10 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propan-2-amina (13)
- 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]propan-2-amina (14)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina (15)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-1-amina (16)
- N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-1-amina (17)
- 15 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-1-amina (18)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-1-amina (19)
- 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)propan-2-amina (20)
- 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-2-amina (21)
- N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-2-amina (22)
- 20 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-2-amina (23)
- 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-2-amina (24)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (25)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanamina (26)
- N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]etanamina (27)
- 25 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etanamina (28)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina (29)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina (30)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanamina (31)
- 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina (32)
- 30 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-1-amina (33)
- N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina (34)
- 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-1-amina (35)
- 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-1-amina (36)
- 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(piridin-2-ilmetil)propan-1-amina (37)
- 35 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N-metiletanamina (38)
- yoduro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N,N-dimetiletanaminio (39)
- N-{2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etil}-1-(5-metilfuran-2-il)etanamina (40)

- N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(furan-2-ilmetil)etano-1,2-diamina **(41)**
 N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-[(5-metilfuran-2-il)metil]etano-1,2-diamina **(42)**
 N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-N'-(1-cloronaftalen-2-il)etano-1,2-diamina **(43)**
 N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etano-1,2-diamina **(44)**
 5 N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(tiofen-2-ilmetil)etano-1,2-diamina **(45)**
 N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(piridin-2-ilmetil)etano-1,2-diamina **(46)**
 N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etano-1,2-diamina **(47)**
 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina **(48)**
 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanamina **(49)**
 10 N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanamina **(50)**
 N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanamina **(51)**
 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina **(52)**
 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina **(53)**
 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanamina **(54)**
 15 5-cloro-6-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo **(55)**
 5-cloro-6-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo **(56)**
 5-cloro-6-(2-[(5-metilfuran-2-il)metil]amino)etoxi}naftalen-2-carbonitrilo **(57)**
 5-cloro-6-(2-[(5-clorofuran-2-il)metil]amino)etoxi}naftalen-2-carbonitrilo **(58)**
 5-cloro-6-(2-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino)etoxi}naftalen-2-carbonitrilo **(59)**
 20 5-cloro-6-{2-[(tiofen-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo **(60)**
 2-[(1-etilnaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina **(61)**
 2,2-difluoro-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina **(62)**
 2-[(6-bromo-1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina **(63)**
 Compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I), según la presente invención, son:
 25 cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanaminio **(1)**
 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanaminio **(5)**
 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanaminio **(6)**
 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-2-metilpropan-2-amina **(8)**
 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propan-2-amina **(13)**
 30 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]propan-2-amina **(14)**
 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina **(25)**
 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina **(32)**
 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-1-amina **(33)**
 N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina **(34)**
 35 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-1-amina **(35)**
 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina **(48)**
 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina **(52)**

2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina (53)

5-cloro-6-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (55)

5-cloro-6-{2-[(tiofen-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (60)

5 El compuesto más preferido de la invención es el compuesto 1: [cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanaminio].

Como se describirá con detalle en la sección experimental, los presentes inventores han descubierto que los compuestos de la invención descritos anteriormente son potentes antagonistas de la actividad de TRPM8.

Como se describirá con más detalle a continuación, todos los compuestos enumerados anteriormente han mostrado actividad antagonista en un cribado de alto rendimiento (HTS) del ensayo celular para el TRPM8 humano.

10 Por tanto, un segundo objetivo de la presente invención son los compuestos anteriormente descritos de la fórmula (I) para usar como antagonistas de TRPM8, preferiblemente de TRPM8 humano.

La actividad de uno de dichos compuestos se ha confirmado también in vivo en un modelo de vejiga isovolumétrica, un modelo animal para la evaluación de fármacos activos sobre el dolor inducido por contracciones de la vejiga.

15 Además, como se describirá en la sección experimental, los compuestos de la invención en comparación con los de la técnica anterior han demostrado una alta selectividad para TRPM8 y por tanto no muestran efectos secundarios debidos a interferencia con otros sistemas de canales observados con otros compuestos para TRPM8 de la técnica anterior.

En consecuencia, un tercer objetivo de la presente invención son los compuestos anteriores para usar como medicamentos.

20 Un cuarto objetivo de la presente invención son los compuestos anteriores para usar en la prevención, reducción del riesgo de, mejora y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de TRPM8.

Según la presente invención, las enfermedades preferidas que se asocian a la activación de TRPM8 son el dolor, isquemia, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, trastornos psiquiátricos y enfermedades inflamatorias, trastornos urológicos, preferiblemente en el dolor, y trastornos urológicos.

25 Preferiblemente, los compuestos de la invención son para usar en el dolor seleccionado de dolor crónico, dolor neuropático que incluye alodinia al frío y neuropatía diabética, dolor postoperatorio, dolor osteoartrítico, dolor de artritis reumatoide, dolor de cáncer, neuralgia, neuropatías, fibromialgia, algesia, lesión nerviosa, migraña, dolores de cabeza; incluso más preferiblemente los compuestos de la invención son para usar en el dolor crónico y neuropático que incluye alodinia al frío.

30 Preferiblemente, dicha afección inflamatoria se selecciona de picor, enfermedad del intestino irritable y enfermedades respiratorias, siendo las últimas seleccionadas preferiblemente de hipertensión pulmonar, EPOC y asma.

35 Preferiblemente, los compuestos de la invención son para usar en trastornos urológicos seleccionados de síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor (vejiga hiperactiva), incontinencia urinaria, hiperactividad neurogénica del detrusor (hiperreflexia del detrusor), hiperactividad idiopática del detrusor (inestabilidad del detrusor), hiperplasia prostática benigna, trastornos del tracto urinario inferior y síntomas del tracto urinario inferior.

Preferiblemente, los compuestos de la invención son para usar en trastornos psiquiátricos seleccionados de ansiedad y depresión.

40 Un quinto objetivo de la presente invención son composiciones farmacéuticas que comprenden el al menos uno de los compuestos de la fórmula I mencionados anteriormente en combinación con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Según una realización preferida, dicha composición farmacéutica es para la prevención, reducción del riesgo de, mejora y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de TRPM8.

45 Según una realización, dicha composición farmacéutica contiene al menos uno de los compuestos anteriores de la fórmula I como único(s) principio(s) activo(s). Según una realización alternativa, dicha composición farmacéutica contiene al menos uno de los compuestos anteriores de la fórmula I en asociación con el menos otro principio activo.

50 Los compuestos de la invención de la fórmula (I) se formulan convenientemente en composiciones farmacéuticas usando técnicas y excipientes convencionales tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" MACK Publishing, New York, 18th ed., 1990.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante instilación intravesical, inyección intravenosa, como un bolo, en preparaciones dermatológicas (cremas, lociones, aerosoles y pomadas), mediante inhalación así como por vía oral en forma de cápsulas, comprimidos, jarabe, formulaciones de liberación controlada y similares.

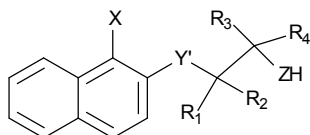
5 Según una realización preferida, también en combinación con las realizaciones precedentes, las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden ser para administración intravesical, intravenosa, tópica y oral.

Un sexto objetivo de la presente invención es un método terapéutico para la prevención, reducción de riesgo de, mejora y/o tratamiento de dichas enfermedades asociadas con la actividad de TRPM8, que comprende la administración del compuesto anterior de la fórmula I en un sujeto en necesidad de ello.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar como únicos principios activos o en combinación con otros compuestos terapéuticamente activos.

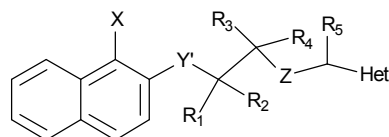
La dosis diaria media depende de varios factores, tales como la gravedad de la enfermedad, estado físico, edad, sexo, y peso del paciente. La dosis variará generalmente de 1 a 1500 mg de compuestos de la fórmula (I) por día, opcionalmente dividida en múltiples administraciones.

15 Como se mostrará en la sección experimental, los compuestos de la invención tienen un mejor perfil farmacocinético en comparación con otros antagonistas de TRPM8 de la técnica anterior. Los compuestos de la presente invención se preparan preferiblemente con un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto intermedio amínico IA:



- en donde X, ^(IA)R1, R2, R3, R4 y Z tienen los mismos significados que los de la fórmula (I) e Y' = O, CH₂, NH y S,

con R₅CO-Het, en donde Het y R₅ tienen los mismos significados que los de la fórmula (I), y añadiendo posteriormente a la mezcla de reacción un agente reductor suave, preferiblemente borohidruro sódico, obteniéndose de este modo el compuesto (IB):



(IB)

que coincide con el compuesto final de fórmula (I) en caso de que Y' = O, CH₂, NH, o en el caso de que Y' = S este proceso contempla además una oxidación final, preferiblemente con m-CPBA (ácido meta-cloroperbenzoico) para obtener el compuesto de fórmula (I) que tiene Y=SO₂.

El compuesto intermedio de fórmula (IA) se prepara generalmente con procedimientos sintéticos ya descritos en la técnica.

Por ejemplo, los compuestos intermedios (IA) que tienen respectivamente:

- Y' = O se preparan como se describe en el ejemplo 1 y en el ejemplo 9 y en el ejemplo 49;
- Y' = S se preparan como se describe en el ejemplo 27,
- Y' = CH₂ se preparan como se describe en el ejemplo 33,
- Y' = NH₂ se preparan como se describe en el ejemplo 41.

La presente invención se ilustrará por medio de los ejemplos siguientes que no se interpretan para ser vistos como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

Síntesis de compuestos preferidos

Los compuestos enumerados en la Tabla 1 se han sintetizado siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes.

Materiales y métodos

Los espectros de $^1\text{H-NMR}$ se registraron en un Bruker Avance3 400. Los espectros de LC-MS se registraron en un aparato Surveyor (THERMO FINNIGAN) junto con un aparato LCQ DECA XP-PLUS (THERMO FINNIGAN) y dotado de una columna Phenomenex Gemini C18. La mezcla eluyente consistió en tampón de $\text{HCOO}^-\text{NH}_4^+/\text{HCOOH}$ 10 mM, pH 4,2, y CH_3CN usado según el gradiente de 90:10 a 10:90 a un caudal de 0,100 mL/min. Los espectros de GC-MS se registraron en un aparato Trace GC (THERMO FINNIGAN) junto con un espectrómetro de masas Trace DSQ (THERMO FINNIGAN). Todos los experimentos de irradiación de microondas se realizaron usando Biotage Initiator 2.5.

Ejemplo 1

Síntesis de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanaminio (1)

Preparación de compuestos intermedios

2-bromoetilcarbamato de *tert*-butilo

A un matraz que contenía 3 g (14,64 mmoles) de 2-bromoetanamina disuelta en 40 mL de mezcla 1/1 de diclorometano y agua se añadieron con agitación 3,2 g (14,64 mmoles) de dicarbonato de di-*tert*-butilo (BOC_2O) y 1,2 g de NaHCO_3 . La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Las fases se separaron y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente proporcionó 2-bromoetilcarbamato de *tert*-butilo (rendimiento de 82%) como un aceite pálido que se usó sin purificación adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,20-4,80 (1H, brs), 3,62-3,34 (4H, m), 1,47 (9H, s).

1-cloronaftalen-2-ol

A una disolución enfriada (0-5°C) de N-clorosuccinimida (1,4 g, 10,4 mmoles) en 100 mL de CH_2Cl_2 , se añadió ZrCl_4 (0,122 g, 5% en moles) seguido por 1,5 g (10,4 mmoles) de naftalen-2-ol. La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del material de partida a juzgar por análisis de TLC y GC. La mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL) y se transfirió a un embudo separador. Las dos fases se separaron y la orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (éter de petróleo/acetato de etilo 85:15) para dar 1-cloronaftalen-2-ol (1,4 gr, rendimiento de 78%), como sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,08 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,80 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,2$ Hz, $J=8,24$ Hz), 7,72 (1H, d, 8,88 Hz), 7,6 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,41 (1H, ddd, $J=1,88$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,24$ Hz), 7,28 (1H, d, 8,88 Hz);

GC-MS : m/z 178.

{2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etil}carbamato de *tert*-butilo

A una disolución de 1-cloronaftalen-2-ol (1,68 mmoles) y K_2CO_3 (3,36 mmoles) en acetona, se añadió 2-bromoetilcarbamato de *tert*-butilo (1,85 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de que el control por TLC (n-hexano/acetato de etilo 7:3) mostró la desaparición de 1-cloronaftalen-2-ol, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en 15 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (3 X 5 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente proporcionó {2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etil}carbamato de *tert*-butilo como un sólido gris (rendimiento de 77%) que se usó sin purificación adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,30 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,88 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,2$ Hz, $J=8,24$ Hz), 7,82 (1H, d, 8,88 Hz), 7,65 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,55 (1H, ddd, $J=1,88$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,24$ Hz), 7,38 (1H, d, 8,88 Hz), 3,61-3,35 (4H, m), 1,48 (9H, s)

HPLC-MS (ESI+): m/z = 322,7 [$\text{M}+\text{H}^+$]

Cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio

A un matraz de una sola boca enfriado (0°C) que contenía una disolución de {2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etil}carbamato de *tert*-butilo en 4 mL de éter etílico, se añadieron 5 mL de disolución de HCl 4 M en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio como un sólido blanco (rendimiento de 92%) que era puro por análisis de TLC y NMR.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8,14 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 8,09 (3H, brs), 8,03-7,94 (2H, m), 7,66 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,60 (1H, d, 8,88 Hz), 7,51 (1H, ddd, $J=1,88$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,2$ Hz), 4,40 (2H, t, $J=5,60$ Hz) 3,38-3,28 (2H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 222,7 [$\text{M}+\text{H}^+$]

Síntesis del compuesto

5 Cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanaminio (**1**)

A una disolución de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio (100 mg, 0,39 mmoles) en 10 mL de MeOH, se añadió K_2CO_3 (65 mg, 0,47 mmoles). Después de 10 min se añadieron 48 μL (0,58 mmoles) de furan-2-carbaldehído. La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se le añadió borohidruro sódico (15 mg, 0,39 mmoles) y la reacción se dejó en agitación durante 2 h más a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío; la mezcla se diluyó con 10 mL de CH_2Cl_2 y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) para dar 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina como un aceite marrón (rendimiento de 63%). El aceite se dejó en agitación con una disolución de HCl 4 M en dioxano durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanaminio como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10,25 (2H, brs), 8,20 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,80 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,2$ Hz, $J=8,24$ Hz), 7,73 (1H, d, 8,88 Hz), 7,60 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J=0,75$ Hz, $J=2,01$ Hz) 7,45 (1H, ddd, $J=1,88$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,2$ Hz), 7,32 (1H, d, 8,88 Hz), 6,79 (1H, dd, $J=0,75$ Hz, $J=3,30$ Hz) 6,41 (1H, dd, $J=2,01$ Hz, $J=3,30$ Hz) 4,60 (2H, t, $J=5,60$ Hz), 4,53 (2H, m), 3,46 (2H, t, $J=5,60$ Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 302,7 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Según el mismo procedimiento experimental se sintetizaron los siguientes compuestos

Ejemplo 2

cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanaminio (**2**)

Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 5-metilfuran-2-carbaldehído con rendimiento de 70% como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,20 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 6,56 (1H, d, $J=3,37$ Hz) 6,11 (1H, qd, $J=0,9$ Hz, $J=3,37$ Hz) 4,60 (2H, t, $J=5,60$ Hz), 4,44 (2H, s), 3,53 (2H, t, $J=5,60$ Hz), 2,31 (3H, d, $J=0,9$ Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 316,8 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 3

30 N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio (**3**)

Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 5-clorofuran-2-carbaldehído, con rendimiento de 72% como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,20 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 6,76 (1H, d, $J=3,55$ Hz) 6,39 (1H, d, $J=3,35$ Hz) 4,54-4,46 (4H, m), 3,58 (2H, t, $J=5,60$ Hz);

HPLC-MS(ESI+) : m/z 337,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 4

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etanaminio (**4**)

Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 5-clorotiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 78% como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,20 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,92-7,85 (2H, m), 7,62 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J=3,80$ Hz) 7,02 (1H, d, $J=3,80$ Hz) 4,61 (2H, s), 4,51 (2H, t, $J=5,60$ Hz), 3,60 (2H, t, $J=5,60$ Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 353,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 5

45 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanaminio (**5**)

Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y tiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 72% como un sólido blanco.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,92-7,85 (2H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,52-7,44 (2H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J=3,50 Hz, J=5,30 Hz), 4,70 (2H, s), 4,51 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,60 (2H, t, J=5,6 Hz);

HPLC-MS(ESI+) : m/z 318,8 [M+H⁺].

5 Ejemplo 6

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanaminio (**6**)

Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y piridin-2-carbaldehído con 81% de rendimiento como un sólido blanco.

10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,72 (1H, m), 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 8,01 (1H, dd, J=1,70 Hz, J=7,78 Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,52-7,42 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,58 (2H, t, J=5,60 Hz), 3,71 (2H, t, J=5,60 Hz);

HPLC-MS(ESI+) : m/z 313,8 [M+H⁺].

Ejemplo 7

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanaminio (**7**)

15 Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 1-metil-1H-pirrol-2-carbaldehído con rendimiento de 83% como un sólido blanco.

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,93-7,83 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,40 (2H, m), 6,78 (1H, dd, J=1,80 Hz, J=2,60 Hz), 6,40 (1H, dd, J=1,80 Hz, J=3,72 Hz), 6,10 (1H, dd, J=2,60 Hz, J=3,72 Hz), 4,55-4,45 (4H, m), 3,73 (3H, s), 3,61 (2H, t, J=5,60 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 315,8 [M+H⁺].

Ejemplo 8

N-{2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etil}-1-(5-metilfuran-2-il)etanamina (**40**)

Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 1-(5-metilfuran-2-il)etanona con rendimiento de 34% como un aceite amarillo pálido.

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,15 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,86-7,73 (2H, m), 7,56 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,47-7,32 (2H, m), 6,10 (1H, d, J=3,45 Hz), 5,85 (1H, qd, J=1,28 Hz, J=3,45 Hz), 4,25 (2H, t, J=5,30 Hz), 3,91 (1H, q, J=7 Hz), 2,95 (2H, t, J=5,30 Hz), 2,18 (3H, d, J=1,28 Hz), 1,42 (3H, d, J=7 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 330,7 [M+H⁺].

Ejemplo 9

30 Síntesis de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-2-metilpropan-2-amina (**8**)

Preparación de compuestos intermedios

Síntesis general de bromoetilamino-N-BOC derivados

35 Se añadieron 16,4 mmoles de la etanolamina apropiada, a través de un embudo de goteo, a 7 mL (52 mmoles) de ácido bromhídrico acuoso al 48% enfriado con hielo. La mezcla se calentó después a 90°C durante 3 h. El disolvente se separó por destilación a vacío, el producto no purificado se volvió a disolver en 40 mL de diclorometano y se añadieron 3,2 g (14,64 mmoles) de dicarbonato de di-*terc*-butilo (BOC₂O). Finalmente se añadió disolución de NaOH 1 N con agitación hasta pH 10.

40 La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Las fases se separaron y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó las bromoaminas como aceite pálido que se usó sin purificación adicional. Se prepararon los siguientes compuestos intermedios:

2-bromopropilcarbamato de *terc*-butilo

Rendimiento de 81%; ¹H-NMR (CD₃Cl) δ: 3,92 (1H, m), 3,2 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,36 (3H, d, J=7,08 Hz).

(1-bromopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Rendimiento de 73%; ¹H-NMR (CD₃Cl) δ: 3,96 (2H, m), 3,31 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,30 (3H, d, J=7,08 Hz).

45 (1-bromo-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Rendimiento de 57%; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) δ : 3,80 (2H, s), 1,48 (9H, s), 1,40 (6H, s).

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina

- 5 A una disolución de 1-cloronaftalen-2-ol (1,5 mmoles) y Cs_2CO_3 (3 mmoles) en acetonitrilo se añadió (1-bromo-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (3 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de que el control por TLC (n-hexano/acetato de etilo 7:3) mostró la desaparición de 1-cloronaftalen-2-ol, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en 15 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (3 X 5 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente proporcionó {1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-il}carbamato de *terc*-butilo como un aceite pálido (rendimiento de 51%) que se disolvió en 5 mL de disolución de HCl 4 M en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del control por HPLC-MS, el disolvente se separó por destilación y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó 2 veces con NaOH 1 N para dar 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina como un aceite pálido.

HPLC-MS(ESI+) : m/z 250,7 [M+H+].

Ejemplo 10

- 15 Siguiendo el mismo procedimiento descrito, pero usando diferentes compuestos intermedios, se han sintetizado los siguientes compuestos:

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-2-metilpropan-2-amina (**8**)

Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina y furan-2-carbaldehído con rendimiento de 34% como un aceite pálido.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,80 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,2 Hz, J=8,24 Hz), 7,73 (1H, d, 8,88 Hz), 7,60 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,50 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=2,01 Hz), 7,45 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,2 Hz), 7,32 (1H, d, 8,88 Hz), 6,79 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz), 6,41 (1H, dd, J=2,01 Hz, J=3,30 Hz), 4,52 (2H, s), 3,66 (2H, s), 1,10 (6H, s); HPLC-MS(ESI+) : m/z 330,8 [M+H⁺].

Ejemplo 11

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-2-amina (**9**)

- 25 Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina y 5-metilfuran-2-carbaldehído con rendimiento de 41% como un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 6,56 (1H, d, J=3,37 Hz), 6,11 (1H, qd, J=0,9 Hz, J=3,37 Hz), 4,50 (2H, s), 3,66 (2H, s), 2,31 (3H, d, J=0,9 Hz), 1,10 (6H, s); HPLC-MS(ESI+) : m/z 344,6 [M+H⁺].

- 30 Ejemplo 12

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina (**10**)

Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina y 5-clorofuran-2-carbaldehído con rendimiento de 32% como un aceite amarillo.

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 6,76 (1H, d, J=3,55 Hz), 6,39 (1H, d, J=3,35 Hz), 4,55 (2H, s), 3,66 (2H, s), 1,10 (6H, s); HPLC-MS(ESI+) : m/z 365,2 [M+H⁺].

Ejemplo 13

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-metilpropan-2-amina (**11**)

- 40 Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina y 5-clorotiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 29% como un aceite marrón.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,92-7,85 (2H, m), 7,62 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=3,80 Hz), 7,02 (1H, d, J=3,80 Hz), 4,55 (2H, s), 3,69 (2H, s), 1,10 (6H, s); HPLC-MS(ESI+) : m/z 381,3 [M+H⁺].

Ejemplo 14

- 45 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-2-amina (**12**)

Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina y tiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 40% como un aceite marrón.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,92-7,85 (2H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,52-7,44 (2H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J=3,50 Hz, J=5,30 Hz), 4,52 (2H, s), 3,68 (2H, s), 1,10 (6H, s); HPLC-MS(ESI+) : m/z 346,9 [M+H⁺].

Ejemplo 15

5 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propan-2-amina (**13**)

Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina y piridin-2-carbaldehído con rendimiento de 34% como un aceite incoloro.

10 H-NMR (CD₃OD) δ: 8,72 (1H, m), 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 8,01 (1H, dd, J=1,70 Hz, J=7,78 Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,52-7,42 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,52 (2H, s), 1,10 (6H, s); HPLC-MS(ESI+) : m/z 341,7 [M+H⁺].

Ejemplo 16

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]propan-2-amina (**14**)

Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina y metil-1H-pirrol-2-carbaldehído con rendimiento de 39% como un aceite rojo.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,93-7,83 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,40 (2H, m), 6,78 (1H, dd, J=1,80 Hz, J=2,60 Hz), 6,40 (1H, dd, J=1,80 Hz, J=3,72 Hz), 6,10 (1H, dd, J=2,60 Hz, J=3,72 Hz), 4,60-4,40 (4H, m), 3,73 (3H, s), 1,10 (6H, s); HPLC-MS(ESI+) : m/z 343,9 [M+H⁺].

Ejemplo 17

20 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina (**15**)

Preparada a partir de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-1-amina y furan-2-carbaldehído con rendimiento de 56% como un aceite rojo.

25 ¹H-NMR (Acetona-d₆) δ: 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 8,00-7,85 (2H, m), 7,60 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,53 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=2,01 Hz), 7,48 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,2 Hz), 7,44 (1H, d, 8,88 Hz), 6,34 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz), 6,24 (1H, dd, J=2,01 Hz, J=3,30 Hz), 4,83-4,70 (1H, m), 3,85 (2H, s), 3,04-2,84 (2H, m), 1,40 (3H, d, J=7,08 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 316,8 [M+H⁺].

Ejemplo 18

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-1-amina (**16**)

30 Preparada a partir de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-1-amina y 5-metilfuran-2-carbaldehído con rendimiento de 70% como un aceite amarillo.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 6,56 (1H, d, J=3,37 Hz), 6,11 (1H, qd, J=0,9 Hz, J=3,37 Hz), 4,83-4,70 (1H, m), 3,85 (2H, s), 3,04-2,84 (2H, m), 2,31 (3H, d, J=0,9 Hz), 1,40 (3H, d, J=7,08 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 330,7 [M+H⁺].

35 Ejemplo 19

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-1-amina (**17**)

Preparada a partir de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-1-amina y 5-clorofuran-2-carbaldehído con rendimiento de 77% como un aceite incoloro.

40 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 6,76 (1H, d, J=3,55 Hz), 6,39 (1H, d, J=3,35 Hz), 4,83-4,70 (1H, m), 3,85 (2H, s), 3,04-2,84 (2H, m), 1,40 (3H, d, J=7,08 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 351,1 [M+H⁺].

Ejemplo 20

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-1-amina (**18**)

45 Preparada a partir de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-1-amina y 5-clorotiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 69% como un aceite amarillo.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,92-7,85 (2H, m), 7,62 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=3,80 Hz) 7,02 (1H, d, J=3,80 Hz), 4,83-4,70 (1H, m), 3,85 (2H,s), 3,04-2,84 (2H, m), 1,40 (3H, d, J=7,08 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 367,2 [M+H⁺].

Ejemplo 21

5 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-1-amina (**19**)

Preparada a partir de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-1-amina y tiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 81% como un aceite amarillo pálido.

10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,15 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,92-7,85 (2H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,52-7,44 (2H, m), 7,40-7,35 (1H, m) 7,14 (1H, dd, J=3,50 Hz, J=5,30 Hz) 4,83-4,70 (1H, m), 3,95 (2H,s), 3,04-2,84 (2H, m), 1,40 (3H, d, J=7,08 Hz);

HPLC-MS(ESI+) : m/z 332,9 [M+H⁺].

Ejemplo 22

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)propan-2-amina (**20**)

15 Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-2-amina y furan-2-carbaldehído con 85% de rendimiento como un aceite amarillo.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,17 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 8,00-7,85 (2H, m), 7,60 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,53 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=2,01 Hz) 7,48 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,2 Hz), 7,44 (1H, d, 8,88 Hz), 6,34 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz) 6,24 (1H, dd, J=2,01 Hz, J=3,30 Hz), 4,32 (2H, m), 4,15 (2H, s), 3,1 (1H, m), 1,25 (3H, d, J=6,95); HPLC-MS(ESI+) : m/z 316,8 [M+H⁺].

20 Ejemplo 23

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-2-amina (**21**)

Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-2-amina y 5-metilfuran-2-carbaldehído con rendimiento de 69% como un aceite amarillo pálido.

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 6,56 (1H, d, J=3,37 Hz) 6,11 (1H, qd, J=0,9 Hz, J=3,37 Hz), 4,32 (2H, m), 4,15 (2H, s), 3,1 (1H, m), 2,31 (3H, d, J=0,9 Hz), 1,25 (3H, d, J=6,95); HPLC-MS(ESI+) : m/z 330,8 [M+H⁺].

Ejemplo 24

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-2-amina (**22**)

30 Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-2-amina y 5-clorofuran-2-carbaldehído con rendimiento de 61% como un aceite blanquecino.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,19 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 6,76 (1H, d, J=3,55 Hz) 6,39 (1H, d, J=3,35 Hz), 4,39 (2H, s), 4,25 (2H, m), 3,1 (1H, m), 1,29 (3H, d, J=6,95); HPLC-MS(ESI+) : m/z 351,2 [M+H⁺].

Ejemplo 25

35 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-2-amina (**23**)

Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-2-amina y 5-clorotiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 61% como un aceite ligeramente blanco.

40 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,92-7,85 (2H, m), 7,62 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=3,80 Hz) 7,02 (1H, d, J=3,80 Hz), 4,39 (2H, s), 4,25 (2H, m), 3,1 (1H, m), 1,29 (3H, d, J=6,95); HPLC-MS(ESI+) : m/z 367,2 [M+H⁺].

Ejemplo 26

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-2-amina (**24**)

Preparada a partir de 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-2-amina y tiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 62% como un aceite amarillo pálido.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,18 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,92-7,85 (2H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,52-7,44 (2H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J=3,50 Hz, J=5,30 Hz), 4,32 (2H, m), 4,15 (2H, s), 3,1 (1H, m), 1,25 (3H, d, J=6,95); HPLC-MS(ESI+) : m/z 332,8 [M+H⁺].

Ejemplo 27

5 Síntesis de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (25)

Preparación de compuestos intermedios

O-1-cloro-2-naftil-dimetiltiocarbamato

10 Una disolución de 1-cloronaftalen-2-ol (1,68 mmoles, 300 mg) en 10 mL de acetona que contenía (8,40 mmoles, 1,16 g) de carbonato potásico se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (3,36 mmoles, 415 mg). La reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de la total desaparición del material de partida (monitorizada por TLC), el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se trató con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El aceite amarillo no purificado obtenido tras la evaporación del disolvente se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluido con éter de petróleo/acetato de etilo (93:7): sólido blanco (351 mg, 79%).

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,30 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,89 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,2 Hz, J=8,24 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,80 Hz), 7,63 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,55 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,24 Hz), 7,35 (1H, d, 8,88 Hz), 3,53 (3H, s), 3,49 (3H, s).

S-1-cloro-2-naftil-dimetiltiocarbamato

20 Una disolución de O-1-cloro-2-naftil-dimetiltiocarbamato (1,13 mmoles, 300 mg) en 4 mL de NMP se irradió por MW (microondas) a 200°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó en éter y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El aceite amarillo no purificado obtenido tras la evaporación del disolvente se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluido con éter de petróleo/acetato de etilo (8:2): sólido ligeramente amarillo (203 mg, 68%).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,37 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,87 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,2 Hz, J=8,24 Hz), 7,78 (1H, d, J=8,80 Hz), 7,68-7,56 (3H, m), 3,30-2,90 (6H, brs),

1-cloronaftalen-2-tiol

30 Una disolución del S-1-cloro-2-naftil-dimetiltiocarbamato (150 mg, 0,56 mmoles) en 12,6 mL de KOH 0,3 N en MeOH (4,68 mmoles) se saturó con Argon y se calentó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó después con HCl acuoso 1N (12 mL) a 0°C y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, dando el tiol como un sólido amarillo (90 mg; 83%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,21 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,81 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,2 Hz, J=8,24 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,80 Hz), 7,61 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,49 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,24 Hz), 7,40 (1H, d, J=8,88 Hz), 4,12 (1H, brs); GC-MS : m/z 194,6.

35 Cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanil]etanaminio

40 Una disolución de 1-cloronaftalen-2-tiol (0,45 mmoles, 88 mg) en 4 mL de acetona que contenía carbonato potásico (2,25 mmoles, 311 mg) se agitó durante 30 minutos (la mezcla incolora se volvió amarilla), después se añadió 2-bromoetilcarbomato de *tert*-butilo (0,47 mmoles, 105 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la total desaparición de material de partida (monitorizada por TLC), el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trató con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El aceite amarillo no purificado obtenido tras la evaporación del disolvente se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluido con éter de petróleo/acetato de etilo (8:2): sólido blanco (76 mg, 50%).

45 El compuesto obtenido se disolvió en 4 mL de éter etílico y se añadieron 5 mL de disolución de HCl 4 M en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanil]etanaminio como un aceite amarillo (rendimiento de 92%) que era puro por análisis de TLC y NMR.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,40-8,20 (3H, brs), 8,15 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 8,07-7,96 (2H, m), 7,75-7,65 (2H, m), 7,58 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,24 Hz), 3,42 (2H, t, J=8,39 Hz), 3,06 (2H, t, J=8,39 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 238,7 [M+H⁺].

50 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanyl]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina

La etapa de aminación reductora de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanyl]etanaminio con furan-2-carbaldehído se realizó como se describe para el compuesto **1** para obtener 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanyl]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina con rendimiento de 57%.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,15 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,90-7,75 (2H, m), 7,60-7,40 (4H, m), 3,42 (2H,t, $J=8,39$ Hz) 3,06 (2H,t, $J=8,39$ Hz); 6,49 (1H, dd, $J=3,58$) 6,32 (1H, dd, $J=2,10$ Hz, $J=3,58$ Hz), 4,22 (2H, s), 3,38 (2H,t, $J=8,39$ Hz) 3,23 (2H,t, $J=8,39$ Hz).

Síntesis del compuesto

2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (**25**)

10 A una disolución de m-CPBA (ácido metacloroperbenzoico) (106 mg, 0,62 mmoles) en diclorometano (4 mL), enfriada a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanyl]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (100 mg, 0,31 mmoles) en diclorometano (2 mL) durante 3 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se diluyó con disolución fría de bicarbonato sólido al 4% (4 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo no purificado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (8:2): sólido amarillo (65 mg, 60%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,16 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,85-7,68 (2H, m), 7,60 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,50-7,30 (3H, m), 6,81 (1H, dd, $J=0,75$ Hz, $J=3,30$ Hz) 6,44 (1H, dd, $J=2,01$ Hz, $J=3,30$ Hz), 4,10 (2H, s) 3,3-2,95 (4H, m);

HPLC-MS(ESI+) : m/z 350,8 [$\text{M}+\text{H}^+$].

20 Se han sintetizado los siguientes compuestos siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 25:

Ejemplo 28

2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanamina (**26**)

25 Preparada como se describe para el compuesto **25**, a partir de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanyl]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanamina con rendimiento de 59% como sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,16 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,85-7,68 (2H, m), 7,60 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,50-7,30 (2H, m), 6,81 (1H, d, $J=3,30$ Hz) 6,44 (1H, qd, $J=1,05$ Hz, $J=3,30$ Hz), 4,10 (2H, s), 3,3-2,95 (4H, m), 2,33 (3H, d, $J=0,9$ Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 364,9 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 29

30 N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]etanamina (**27**)

Preparada como se describe para el compuesto **25** a partir de N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanyl]etanamina con rendimiento de 50% como sólido blanquecino.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,16 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,85-7,68 (2H, m), 7,60 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,50-7,30 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J=3,30$ Hz) 6,46 (1H, d, $J=3,30$ Hz), 4,12 (2H, s), 3,32-2,95 (4H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 385,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 30

2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etanamina (**28**)

40 Preparada como se describe para el compuesto **25** a partir 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanyl]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etanamina con rendimiento de 63% como sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,16 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,85-7,68 (2H, m), 7,60 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,50-7,30 (2H, m), 6,93 (1H, d, $J=3,30$ Hz) 6,48 (1H, d, $J=3,30$ Hz), 4,12 (2H, s), 3,32-2,95 (4H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 401,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 31

45 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina (**29**)

Preparada como se describe para el compuesto **25** a partir de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanyl]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina con rendimiento de 68% como sólido amarillo.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,16 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,85-7,68 (2H, m), 7,60 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,50-7,30 (3H, m), 6,81 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz), 6,44 (1H, dd, J=2,01 Hz, J=3,30 Hz), 4,25 (2H, s), 3,3-2,95 (4H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 366,9 [M+H⁺].

Ejemplo 32

5 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina (**30**)

Preparada como se describe para el compuesto **25** a partir de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanil]-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina con rendimiento de 78% con aceite amarillo.

10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,72 (1H, m), 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 8,01 (1H, dd, J=1,70 Hz, J=7,78 Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,52-7,42 (2H, m), 4,55 (2H, s), 3,3-2,95 (4H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 361,7 [M+H⁺].

Ejemplo 33

2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanamina (**31**)

Preparada como se describe para el compuesto **25** a partir de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfanil]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanamina con rendimiento de 76% como aceite amarillo.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,93-7,83 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,52-7,40 (2H, m), 6,78 (1H, dd, J=1,80 Hz, J=2,60 Hz), 6,40 (1H, dd, J=1,80 Hz, J=3,72 Hz), 6,10 (1H, dd, J=2,60 Hz, J=3,72 Hz), 3,73 (3H, s), 3,61 (2H, t, J=5,60 Hz), 3,3-2,95 (4H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 363,7 [M+H⁺].

Ejemplo 34

20 Síntesis de 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina (**32**)

Preparación de compuestos intermedios

(2E)-3-(1-cloronaftalen-2-il)prop-2-enonitrilo

25 Pd(OAc)₂, (3% en moles, 11 mg), PMe₂Ph (5% en moles, 11 mg), 1-cloronaftalen-2-il trifluorometanosulfonato (500 mg, 1,61 mmoles), acrilonitrilo (103 mg, 1,93 mmoles), trietilamina (242 mg, 2,4 mmoles) y 15 mL de acetonitrilo se añadieron a un vial de microondas y la mezcla se irradió por MW (microondas) a 120°C durante 1 h. Al terminar la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con diclorometano y se lavó con agua; la capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice con lavados copiosos, se concentró y purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluida con éter de petróleo/acetato de etilo (93:7) para dar (2E)-3-(1-cloronaftalen-2-il)prop-2-enonitrilo como aceite incoloro (120 mg, rendimiento de 35%). GC-MS : m/z 213,7.

30 3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina

35 A una disolución de (2E)-3-(1-cloronaftalen-2-il)prop-2-enonitrilo (120 mg, 0,56 mmoles) en 5 mL of THF seco, se añadió LiAlH₄ (85 mg, 2,24 mmoles) bajo atmósfera de argón. La reacción se sometió a reflujo durante la noche. Después de la desaparición total de material de partida la mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 N a 0°C hasta pH 5 y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se neutralizó con NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para producir producto puro como un aceite amarillo (92 mg, 75%).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,08 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,80 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,2 Hz, J=8,24 Hz), 7,65 (1H, d, 8,88 Hz), 7,60 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,41 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,24 Hz), 7,23 (1H, d, J=8,88 Hz); 3,17 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,5 (2H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 220,7 [M+H⁺].

40 Síntesis del compuesto

3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina (**32**)

La aminación reductora de 3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina y furan-2-carbaldehído se llevó a cabo como se describe para el compuesto **1** para obtener el compuesto como un aceite amarillo pálido (rendimiento de 45%).

45 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10,25 (2H, brs), 8,20 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,80 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,2 Hz, J=8,24 Hz), 7,73 (1H, d, 8,88 Hz), 7,60 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,50 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=2,01 Hz), 7,45 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,2 Hz), 7,20 (1H, d, 8,88 Hz), 6,79 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz), 6,41 (1H, dd, J=2,01 Hz, J=3,30 Hz), 3,90 (2H, s), 3,29-3,10 (2H, m), 2,3-2,00 (2H, m), 1,3-1,1 (2H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 300,8 [M+H⁺].

Ejemplo 35

3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-1-amina (**33**)

Preparada a partir de 3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina y 5-metilfuran-2-carbaldehído con rendimiento de 89% como un aceite amarillo pálido.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,20 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 6,56 (1H, d, $J=3,37$ Hz) 6,11 (1H, qd, $J=0,9$ Hz, $J=3,37$ Hz), 3,93 (2H, s), 3,29-3,10 (2H, m), 2,40-2,05 (5H, m) 1,3-1,1 (2H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 314,7 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 36

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina (**34**)

10 Preparada a partir de 3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina y 5-clorofuran-2-carbaldehído con rendimiento de 85% como un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,20 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,61 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 6,76 (1H, d, $J=3,55$ Hz) 6,39 (1H, d, $J=3,35$ Hz) 3,99 (2H, s), 3,29-3,10 (2H, m), 2,3-2,00 (2H, m) 1,3-1,1 (2H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 335,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 37

15 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-1-amina (**35**)

Preparada a partir de 3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina y 5-clorotiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 78% como un aceite rojo.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,20 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,92-7,85 (2H, m), 7,62 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J=3,80$ Hz) 7,02 (1H, d, $J=3,80$ Hz) 3,95 (2H, s), 3,29-3,10 (2H, m), 2,3-2,00 (2H, m) 1,3-1,1 (2H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 351,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 38

3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-1-amina (**36**)

Preparada a partir de 3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina y tiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 70% como un aceite ligeramente rojo.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,20 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,80 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,2$ Hz, $J=8,24$ Hz), 7,73 (1H, d, 8,88 Hz), 7,60 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J=0,75$ Hz, $J=2,01$ Hz) 7,45 (1H, ddd, $J=1,88$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,2$ Hz), 7,20 (1H, d, 8,88 Hz), 6,83 (1H, dd, $J=0,75$ Hz, $J=3,30$ Hz) 6,43 (1H, dd, $J=2,01$ Hz, $J=3,30$ Hz), 3,99-3,87 (2H, s), 3,29-3,10 (2H, m), 2,3-2,00 (2H, m) 1,3-1,1 (2H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 316,9 [$\text{M}+\text{H}^+$].

30 Ejemplo 39

3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(piridin-2-ilmetil)propan-1-amina (**37**)

Preparada a partir de 3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina y piridin-2-carbaldehído con rendimiento de 67% como un aceite amarillo.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,72 (1H, m), 8,20 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 8,01 (1H, dd, $J=1,70$ Hz, $J=7,78$ Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,52-7,42 (2H, m), 4,55 (2H, s) 3,3-2,95 (4H, m), 2,3-2,00 (2H, m). HPLC-MS(ESI+) : m/z 311,7 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 40

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N-metiletanamina (**38**)

40 Una disolución (32 mg, 0,095 mmoles) de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanaminio (**1**) en 5 mL de THF se trató con 21 mg (0,15 mmoles) de K_2CO_3 y 6 μL (0,100 mmoles) de MeI. La mezcla resultante se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. El disolvente se separó por destilación a vacío y el producto no purificado se trituró durante 1 h en 5 mL de di-isopropil-éter. Se obtuvo 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N-metiletanamina pura, después de la decantación del éter, como un aceite amarillo pálido con rendimiento de 91%.

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,20 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,80 (1H, ddd, $J=0,76$ Hz, $J=1,2$ Hz, $J=8,24$ Hz), 7,73 (1H, d, 8,88 Hz), 7,60 (1H, ddd, $J=1,2$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,50$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J=0,75$ Hz, $J=2,01$ Hz) 7,45 (1H, ddd, $J=1,88$ Hz, $J=6,88$ Hz, $J=8,2$ Hz), 7,32 (1H, d, 8,88 Hz), 6,79 (1H, dd, $J=0,75$ Hz, $J=3,30$ Hz) 6,41 (1H, dd, $J=2,01$ Hz, $J=3,30$ Hz) 4,60 (2H, t, $J=5,60$ Hz), 4,53 (2H, m), 3,46 (2H, t, $J=5,60$ Hz), 3,1 (3H, s); HPLC-MS (ESI+) : m/z 316,9 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 41

yoduro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N,N-dimetiletanaminio (**39**)

Una disolución de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N-metiletanamina (**38**) (0,05 mmoles) se disolvió en 3 mL de THF; después se añadieron bajo agitación 0,10 mmoles de MeI y se dejaron reaccionar durante 14 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío y el producto resultante no purificado se trituró con 5 mL de n-hexano durante 2 h. El sólido se filtró y secó a 50°C a presión reducida para dar yoduro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N,N-dimetiletanaminio como un sólido blanco (rendimiento de 92%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,29 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,85 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,2 Hz, J=8,24 Hz), 7,73 (1H, d, 8,88 Hz), 7,60 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,50 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=2,01 Hz), 7,45 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,2 Hz), 7,32 (1H, d, 8,88 Hz), 6,93 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz), 6,44 (1H, dd, J=2,01 Hz, J=3,30 Hz), 4,70-4,40 (4H, m), 4,53 (2H, m), 3,55 (2H, t, J=5,60 Hz), 3,1 (6H, s); HPLC-MS(ESI+) : m/z 331,9 [M+H⁺].

Ejemplo 42

Síntesis de N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(furan-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (**41**)

15 Preparación de compuestos intermedios

trifluorometanosulfonato de 1-cloronaftalen-2-ilo

A una disolución de naftalen-2-ol (0,5 g, 2,8 mmoles) en 10 mL de CH₂Cl₂ seco, se añadió trietilamina (0,6 mL, 4,2 mmoles). La disolución se enfrió a -10°C y se añadió gota a gota anhídrido triflico (0,5 mL, 3,1 mmoles); la reacción se agitó a -10°C durante 20 min y después se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se inactivó con 5 mL de disolución de HCl 1 M, y se transfirió a un embudo de separación. Las dos fases se separaron, la orgánica se lavó con disolución de NaOH 1 N (5 mL), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la separación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía flash (éter de petróleo como eluyente) para dar trifluorometanosulfonato de 1-cloronaftalen-2-ilo como aceite incoloro (rendimiento de 77%).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,34 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,92 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,2 Hz, J=8,24 Hz), 7,86 (1H, d, 8,88 Hz), 7,71 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,64 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,24 Hz), 7,46 (1H, d, 8,88 Hz);

GC-MS : m/z = 310,7

{2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etil}carbamato de *tert*-butilo

30 Un vial de microondas secado al horno se evacuó y se rellenoó con argón. El vial se cargó con Pd(OAc)₂ (25 mg, 0,113 mmoles, 10% en moles de Pd), BINAP (112 mg, 0,17 mmoles, 15% en moles) y Cs₂CO₃ (733 mg, 2,25 mmoles) y se evacuó y rellenoó con argón. El matraz se tapó con un septum de caucho, y a través del septum se añadieron dioxano seco (6 mL), trifluorometanosulfonato de 1-cloronaftalen-2-ilo (350 mg, 1,13 mmoles), y 2-aminoetilcarbamato de *tert*-butilo (361 mg, 2,25 mmoles). Después, el vial de reacción se selló y colocó en el reactor de microondas y se irradió durante 2 h a 150°C hasta que los materiales de partida se habían consumido completamente según se juzgó por análisis mediante TLC y GC. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 99:1 a 90:10 como eluyente) para dar {2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etil}carbamato de *tert*-butilo como un sólido blanquecino con rendimiento de 48%.

40 ¹H-NMR (Acetona-d₆) δ: 7,94 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,80-7,70 (2H, m), 7,48 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,33-7,15 (2H, m), 6,42-6,20 (1H, brs), 5,60-5,40 (1H, brs), 3,53-3,44 (2H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 1,4 (9H, s); HPLC-MS(ESI+) : m/z 321,8 [M+H⁺].

Cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etanaminio

45 A un matraz enfriado (0°C) de una sola boca que contenía una disolución de {2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etil}carbamato de *tert*-butilo en 4 mL de éter etílico, se añadieron 5 mL de disolución de HCl 4 M en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etanaminio como un sólido de color rosáceo (rendimiento de 92%) que era puro por análisis de TLC y NMR.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,20-8,00 (3H, brs), 7,94 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,85-7,80 (2H, m), 7,53 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,34-7,25 (2H, m), 6,20-5,50 (1H, brs), 3,65-3,55 (2H, m), 3,10-2,95 (2H, m); HPLC-MS(ESI+) : m/z 221,7 [M+H⁺].

Síntesis del compuesto

N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(furan-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (**41**)

A una disolución de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etanaminio (73 mg, 0,25 mmoles) en 4 mL de MeOH, se añadió K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmoles). Después de 10 min se añadieron 21 µL (0,253 mmoles) de furan-2-carbaldehído. La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se le añadió borohidruro sódico (10 mg, 0,275 mmoles) y la reacción se dejó con agitación durante 15 h más a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 10 mL de acetato de etilo y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y concentró a vacío. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 más NH₄OH al 0,3%) para dar N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(furan-2-ilmetil)etano-1,2-diamina como un aceite amarillo (rendimiento de 63%).

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ: 7,96 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,80-7,70 (2H, m), 7,50 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,44 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=2,01 Hz) 7,30-7,18 (2H, m), 6,34 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz) 6,25 (1H, dd, J=2,01 Hz, J=3,30 Hz) 5,60-5,40 (1H, brs), 3,83 (2H, s) 3,50-3,35 (2H, m), 3,00-2,90 (2H, m), 2,80-2,60 (1H, brs); HPLC-MS(ESI+) : m/z 301,6 [M+H⁺].

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento descrito para el compuesto (**41**).

Ejemplo 43

N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-[(5-metilfuran-2-il)metil]etano-1,2-diamina (**42**)

Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etanaminio y 5-metilfuran-2-carbaldehído con rendimiento de 57% como un aceite amarillo.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ: 7,96 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,80-7,70 (2H, m), 7,50 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,30-7,18 (2H, m), 6,50 (1H, d, Hz, J=3,30 Hz) 6,15 (1H, qd, J=1,00 Hz, J=3,30 Hz) 5,60-5,40 (1H, brs), 3,83 (2H, s) 3,50-3,35 (2H, m), 3,00-2,90 (2H, m), 2,80-2,60 (1H, brs), 2,31 (3H, d, J=1,00 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 315,8 [M+H⁺].

Ejemplo 44

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-N'-(1-cloronaftalen-2-il)etano-1,2-diamina (**43**)

Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etanaminio y 5-clorofuran-2-carbaldehído con rendimiento de 67% como un aceite amarillo.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ: 7,96 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,80-7,70 (2H, m), 7,50 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,30-7,18 (2H, m), 6,62 (1H, d, Hz, J=3,30 Hz) 6,30 (1H, d, J=3,30 Hz), 5,60-5,40 (1H, brs), 3,83 (2H, s) 3,55-3,35 (2H, m), 3,00-2,70 (2H, m), 2,80-2,60 (1H, brs); HPLC-MS(ESI+) : m/z 336,2 [M+H⁺].

Ejemplo 45

N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etano-1,2-diamina (**44**)

Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etanaminio y 5-clorotiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 52% como un aceite blanco.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ: 7,96 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,80-7,70 (2H, m), 7,50 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,30-7,18 (2H, m), 6,78 (1H, d, Hz, J=3,30 Hz) 6,44 (1H, d, J=3,30 Hz), 5,63-5,48 (1H, brs), 3,84 (2H, s) 3,55-3,35 (2H, m), 3,10-2,70 (2H, m), 2,80-2,60 (1H, brs); HPLC-MS(ESI+) : m/z 352,1 [M+H⁺].

Ejemplo 46

N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(tiofen-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (**45**)

Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etanaminio y tiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 59% como un aceite blanco.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ: 7,96 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,80-7,70 (2H, m), 7,60-7,44 (2H, m), 7,30-7,18 (2H, m), 7,15-7,00 (1H, m), 6,78 (1H, dd, Hz, J=3,30 Hz, J=5,20 Hz) 6,44 (1H, d, J=3,30 Hz), 5,63-5,48 (1H, brs), 3,87 (2H, s) 3,55-3,35 (2H, m), 3,10-2,70 (2H, m), 2,80-2,60 (1H, brs); HPLC-MS(ESI+) : m/z 317,6 [M+H⁺].

Ejemplo 47

N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(piridin-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (**46**)

Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etanaminio y piridin-2-carbaldehído con rendimiento de 52% como un aceite amarillo.

¹H-NMR (Acetona-d₆) δ: 8,68 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J=1,70 Hz, J= 7,78 Hz), 7,96 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,95-7,85 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,52-7,42 (2H, m), 5,68-5,50 (1H, brs), 3,99 (2H, s) 3,60-3,44 (2H, m), 3,10-2,70 (2H, m), 2,60-2,50 (1H, brs); HPLC-MS(ESI+) : m/z 312,8 [M+H⁺].

Ejemplo 48

5 N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etano-1,2-diamina (47)

Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)amino]etanaminio y 1-metil-1H-pirrol-2-carbaldehído con rendimiento de 47% como un aceite blanco.

10 ¹H-NMR (Acetona-d₆) δ: 7,96 (1H, ddd, J=0,76 Hz, J=1,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,80-7,70 (2H, m), 7,50 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,30-7,18 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J=1,80 Hz, J=2,60Hz), 6,30 (1H, dd, J=1,80 Hz, J=3,72 Hz) 6,05 (1H, dd, J=2,60 Hz, J=3,72 Hz), 5,63-5,48 (1H, brs), 3,87 (2H, s) 3,55-3,35 (2H, m), 3,10-2,70 (2H, m), 2,80-2,60 (1H, brs); HPLC-MS(ESI+) : m/z 314,6 [M+H⁺].

Ejemplo 49

Síntesis de 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (48)

Preparación de compuestos intermedios

15 1-fluoronaftalen-2-ol

A una disolución enfriada (0-5°C) de NFSI (0,82 g, 2,6 mmoles) en 30 mL de CH₂Cl₂ se añadió ZrCl₄ (0,031 g, 5% en moles) seguido por 0,375 g (2,6 mmoles) de naftalen-2-ol. La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente hasta la total desaparición del material de partida a juzgar por análisis mediante TLC y GC. La mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL) y se transfirió a un embudo de decantación. Las dos fases se separaron y la orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (éter de petróleo/acetato de etilo 85:15) para dar 1-fluoronaftalen-2-ol (0,214 g, rendimiento de 51%), como sólido blanco.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, d), 7,83-7,77 (1H, m), 7,74-7,47 (2H, m), 7,44-7,38 (1H, m), 7,26-7,22 (1H, m). GC-MS : m/z 162.

25 {2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etil}carbamato de *terc*-butilo

A una disolución de 1-fluoronaftalen-2-ol (0,162 g, 1,0 mmoles) y K₂CO₃ (0,300 g, 2,0 mmoles) en acetona se añadió 2-bromoetilcarbamato de *terc*-butilo (0,336 g, 1,5 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de que el control por TLC (n-hexano/acetato de etilo 6:4) mostró la desaparición de 1-fluoronaftalen-2-ol, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en 15 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (3 X 5 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó {2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etil}carbamato de *terc*-butilo como un sólido blanco (rendimiento de 65%) que se usó sin purificación adicional.

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,04 (1H, d), 7,83-7,77 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,29-7,24 (1H, m); 5,20-4,90 (1H, brs), 4,26 (2H, t, 5,1 Hz), 3,57 (2H, m, 5,1 Hz), 1,47 (9H, s).

Cloruro de 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanaminio

35 A un matraz enfriado (0°C) de una sola boca que contenía una disolución de {2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etil}carbamato de *terc*-butilo en 5 mL de éter etílico, se añadieron 5 mL de disolución de HCl 4 M en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar cloruro de 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanaminio como un sólido blanco (rendimiento de 95%) que era puro por análisis mediante TLC y NMR.

40 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,04 (1H, d), 7,83-7,76 (1H, m), 7,58 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,41 (1H, t), 7,32-7,27 (1H, m); 4,24 (2H, t, 5,1 Hz), 3,14 (2H, t, 5,1 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 206 [M+H⁺].

Síntesis del compuesto

2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (48)

45 Preparada siguiendo el procedimiento usado para el compuesto (1) a partir de cloruro de 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y furan-2-carbaldehído con rendimiento de 65% como un aceite blanco.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,00 (1H, d), 7,88-7,84 (1H, m), 7,70 (1H, d, J=8,88 Hz), 7,66 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=2,01 Hz) 7,55 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,46 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,2 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,88 Hz), 6,70 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz) 6,52 (1H, dd, J=2,01 Hz, J=3,30 Hz) 4,49 (2H, t, J=5,1 Hz), 4,45 (2H,s) 3,51 (2H, t, J=5,1 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 286,3 [M+H⁺].

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento descrito para el compuesto (48).

Ejemplo 50

2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanamina (49)

5 Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 5-metilfuran-2-carbaldehído con rendimiento de 63% como un aceite amarillo.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,00 (1H, d), 7,88-7,84 (1H, m), 7,70 (1H, d, J=8,88 Hz), 7,55 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,46 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,2 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,88 Hz), 6,50 (1H, d, J=3,31 Hz) 6,14 (1H, qd, J=0,9 Hz, J=3,31 Hz) 4,47 (2H, t, J=5,00 Hz), 4,41 (2H, s) 3,50 (2H, t, J=5,00 Hz), 2,31 (3H, d, J=0,9 Hz),

HPLC-MS(ESI+) : m/z 300,1 [M+H⁺].

10 Ejemplo 51

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanamina (50)

Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 5-clorofuran-2-carbaldehído con rendimiento de 70% como un aceite amarillo.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,00 (1H, d), 7,88-7,84 (1H, m), 7,70 (1H, d, J=8,88 Hz), 7,55 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,46 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,2 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,88 Hz), 6,68 (1H, d, J=3,31 Hz) 6,35 (1H, d, J=3,31 Hz) 4,54-4,46 (4H, m) 3,50 (2H, t, J=5,00 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 320,6 [M+H⁺].

Ejemplo 52

N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanamina (51)

20 Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 5-clorotiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 71% como un aceite ligeramente blanco.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,00 (1H, d), 7,88-7,84 (1H, m), 7,70 (1H, d, J=8,88 Hz), 7,55 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,46 (1H, ddd, J=1,88 Hz, J=6,88 Hz, J=8,2 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,88 Hz), 7,20 (1H, d, J=3,80 Hz) 7,02 (1H, d, J=3,80 Hz), 4,56 (2H, s) 4,49 (2H, t, J=5,00 Hz), 3,50 (2H, t, J=5,00 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 336,5 [M+H⁺].

Ejemplo 53

25 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina (52)

Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y tiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 82% como un aceite blanco.

30 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,00 (1H, d), 7,88-7,84 (1H, m), 7,70 (1H, d, J=8,88 Hz), 7,60 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,50-7,44 (2H, m), 7,40-7,30 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J=3,80 Hz, J=5,30 Hz), 4,56 (2H,s) 4,49 (2H, t, J=5,00 Hz), 3,50 (2H, t, J=5,00 Hz),

HPLC-MS(ESI+) : m/z 302,3 [M+H⁺].

Ejemplo 54

2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina (53)

35 Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y piridin-2-carbaldehído con rendimiento de 46% como un aceite amarillo.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,72 (1H, m), 8,20-7,90 (2H, m), 7,88-7,84 (1H, m), 7,70 (1H, d, J=8,88 Hz), 7,60 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,50-7,44 (3H, m), 7,40- 7,30 (3H, m), 4,66 (2H, s) 4,54 (2H, t, J=5,00 Hz), 3,59 (2H, t, J=5,00 Hz); HPLC- MS(ESI+): m/z 297,4 [M+H⁺].

Ejemplo 55

40 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanamina (54)

Preparada a partir de cloruro de 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 1-metil-1H-pirrol-2-carbaldehído con rendimiento de 65% como un aceite amarillo.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,00 (1H, d), 7,88-7,84 (1H, m), 7,70 (1H, d, J=8,88 Hz), 7,60 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J= 6,88 Hz, J=8,50 Hz), 7,50-7,44 (2H, m), 7,40-7,30 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J=1,75 Hz, J=2,60Hz), 6,40 (1H, dd, J=1,75 Hz,

J=3,72 Hz) 6,10 (1H, dd, J=2,60 Hz, J=3,72 Hz) 4,55-4,45 (4H, m), 3,70 (3H, s), 3,66 (2H, t, J=5,58 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 299,3 [M+H⁺].

Ejemplo 56

Síntesis de 5-cloro-6-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (**55**)

5 Preparación de compuestos intermedios

5-cloro-6-hidroxinaftalen-2-carbonitrilo

A una disolución enfriada (0°C) de *N*-clorosuccinimida (1,4 g, 10,4 mmoles) en 80 mL de CH₂Cl₂, se añadió ZrCl₄ (0,122 g, 5% en moles), seguido por 6-hidroxinaftalen-2-carbonitrilo (1,76 g, 10,4 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del material de partida a juzgar por análisis mediante GC. La mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL) y se transfirió a un embudo de decantación. Las dos fases se separaron y la orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (éter de petróleo/acetato de etilo 75:25) para dar 5-cloro-6-hidroxinaftalen-2-carbonitrilo (1,38 gr, rendimiento de 65%), como sólido blanquecino.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,40 (1H, d, J=1,88 Hz), 8,29 (1H, d, J=8,70 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,50 Hz), 7,76 (1H, dd, J=1,88 Hz, J=8,7 Hz), 6,75 (1H, d, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz); GC-MS : m/z 203,5.

{2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etil}carbamato de *terc*-butilo

A una disolución de 5-cloro-6-hidroxinaftalen-2-carbonitrilo (1,5 mmoles) y K₂CO₃ (3 mmoles) en acetona se añadió 2-bromoetilcarbamato de *terc*-butilo (2,1 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después del control por TLC (n-hexano/acetato de etilo 65:35), el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en 15 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (3 X 5 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó {2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etil}carbamato de *terc*-butilo como un sólido marrón (rendimiento de 81%) que se usó sin purificación adicional.

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,51 (1H, d, J=1,88 Hz), 8,28 (1H, d, J=8,70 Hz), 8,04 (1H, d, J=8,50 Hz), 7,70 (1H, dd, J=1,88 Hz, J=8,7 Hz), 6,75 (1H, d, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz), 5,20-4,85 (1H, brs), 4,60 (2H, t, J=5,60 Hz), 4,44 (2H, s), 1,39 (9H, s); HPLC-MS (ESI+) : m/z = 347,6 [M+H⁺].

Cloruro de 2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etanaminio

A un matraz enfriado (0°C) de una sola boca que contenía una disolución de {2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etil}carbamato de *terc*-butilo en 3 mL de éter etílico, se añadieron 5 mL de disolución de HCl 4 M en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se concentró a presión reducida para dar cloruro de 2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etanaminio como un sólido blanco (rendimiento de 95%).

35 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,43 (1H, d, J=1,88 Hz), 8,20 (1H, d, J=8,70 Hz), 8,06 (1H, d, J=8,50 Hz), 7,80 (1H, dd, J=1,88 Hz, J=8,7 Hz), 6,71 (1H, d, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz), 4,40 (2H, t, J=5,60 Hz), 4,30 (2H, s); HPLC-MS(ESI+) : m/z 247,7 [M+H⁺].

Ejemplo 56

5-cloro-6-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (**55**)

Preparado siguiendo el procedimiento usado para el compuesto (**1**) a partir de cloruro de 2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etanaminio y piridin-2-carbaldehído con rendimiento de 56% como un sólido ligeramente blanco.

40 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,72 (1H, m), 8,41 (1H, d), 7,95-7,84 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,65-7,55 (2H, m), 7,52-7,42 (2H, m), 7,40-7,30 (1H, m), 4,72 (2H, s) 4,61 (2H, t, J=5,60 Hz), 3,71 (2H, t, J=5,00 Hz); HPLC-MS(ESI+) : m/z 338,6 [M+H⁺].

Los compuestos siguientes se prepararon usando el procedimiento descrito para el compuesto (**55**).

Ejemplo 57

45 5-cloro-6-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (**56**)

Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etanaminio y furan-2-carbaldehído con rendimiento de 78% como un sólido blanco.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,41 (1H, d, J=1,88 Hz), 8,34 (1H, d, J=8,70 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,50 Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,88 Hz, J=8,70 Hz), 7,69-7,50 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz), 6,50 (1H, dd, J=2,01 Hz, J=3,30 Hz), 4,50 (2H, t, J=5,77 Hz), 4,30 (2H, s), 3,48 (2H, t, J=5,77 Hz); HPLC-MS(ESI⁺): m/z 327,8 [M+H⁺].

Ejemplo 58

5 5-cloro-6-(2-((5-metilfuran-2-il)metil)amino)etoxi)naftalen-2-carbonitrilo (**57**)

Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 5-metilfuran-2-carbaldehído con rendimiento de 77% como un sólido ligeramente blanco.

10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,41 (1H, d, J=1,88 Hz), 8,34 (1H, d, J=8,70 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,50 Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,88 Hz, J=8,70 Hz), 7,64 (1H, d, J=8,50 Hz), 6,49 (1H, d, J=3,39 Hz), 6,11 (1H, qd, J=1,10 Hz, J=3,39 Hz), 4,60 (2H, t, J=5,60 Hz), 4,44 (2H, s), 3,53 (2H, t, J=5,60 Hz), 2,31 (3H, d, J=1,10 Hz); HPLC-MS(ESI⁺): m/z 341,8 [M+H⁺].

Ejemplo 59

5-cloro-6-(2-((5-clorofuran-2-il)metil)amino)etoxi)naftalen-2-carbonitrilo (**58**)

Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 5-clorofuran-2-carbaldehído con rendimiento de 60% como un aceite amarillo.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,41 (1H, d, J=1,88 Hz), 8,34 (1H, d, J=8,70 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,50 Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,88 Hz, J=8,70 Hz), 7,64 (1H, d, J=8,50 Hz), 6,69 (1H, d, J=3,39 Hz), 6,50 (1H, d, J=3,39 Hz), 4,60 (2H, t, J=5,60 Hz), 4,44 (2H, s), 3,53 (2H, t, J=5,60 Hz); HPLC-MS(ESI⁺): m/z 362,2 [M+H⁺].

Ejemplo 60

5-cloro-6-(2-((5-clorotiofen-2-il)metil)amino)etoxi)naftalen-2-carbonitrilo (**59**)

20 Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etanaminio y 5-clorotiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 63% como un sólido amarillo.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,41 (1H, d, J=1,88 Hz), 8,34 (1H, d, J=8,70 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,50 Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,88 Hz, J=8,70 Hz), 7,64 (1H, d, J=8,50 Hz), 6,95 (1H, d, J=3,42 Hz), 6,60 (1H, d, J=3,42 Hz), 4,60 (2H, t, J=5,60 Hz), 4,44 (2H, s), 3,53 (2H, t, J=5,60 Hz); HPLC-MS(ESI⁺): m/z 378,2 [M+H⁺].

25 Ejemplo 61

5-cloro-6-(2-((tiofen-2-il)metil)amino)etoxi)naftalen-2-carbonitrilo (**60**)

Preparado a partir de cloruro de 2-[(1-cloro-6-cianonaftalen-2-il)oxi]etanaminio y tiofen-2-carbaldehído con rendimiento de 35% como un sólido blanquecino.

30 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,41 (1H, d, J=1,88 Hz), 8,34 (1H, d, J=8,70 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,50 Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,88 Hz, J=8,70 Hz), 7,72-7,64 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=0,75 Hz, J=3,30 Hz), 6,60 (1H, dd, J=2,01 Hz, J=3,30 Hz), 4,60 (2H, t, J=5,60 Hz), 4,44 (2H, s), 3,53 (2H, t, J=5,60 Hz); HPLC-MS(ESI⁺): m/z 343,8 [M+H⁺].

Ejemplo 62

2-[(1-etilnaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-il)metil)etanamina (**61**)

35 Un matraz de fondo redondo de una sola boca se cargó con 2,3 g de zinc, 0,23 g de HgCl₂ y 4 mL de agua. Después se añadió HCl al 37% (0,1 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después de esto se añadieron 3 mL de tolueno y 3,4 mL de HCl al 37% y finalmente se añadió en porciones 1 g (5,37 mmoles) de 1-(2-hidroxinaftalen-1-il)etanona. La mezcla resultante se calentó a 110°C durante 18 h. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y concentró a vacío para dar 780 mg (rendimiento de 84%) de 1-etilnaftalen-2-ol como sólido marrón.

40 A una disolución de 1-etilnaftalen-2-ol (780 mg, 4,53 mmoles) y K₂CO₃ (626 mg, 4,53 mmoles) en 15 mL de acetonitrilo se añadió 2-bromoetilcarbamato de *terc*-butilo (1,015 g, 4,53 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de que el control por TLC (n-hexano/acetato de etilo 7:3) mostró la desaparición de 1-etilnaftalen-2-ol, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en 15 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó 2-[(1-etilnaftalen-2-il)oxi]etil)carbamato de *terc*-butilo que se disolvió en 10 mL de HCl 4 M en dioxano y se agitó durante 1 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se diluyó con n-hexano (20 mL) y se trituró a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se filtró y secó a vacío a 50°C para dar cloruro de 2-[(1-etilnaftalen-2-il)oxi]etanaminio como sólido marrón (821 mg, rendimiento de 72%). A una disolución de cloruro de 2-[(1-etilnaftalen-2-il)oxi]etanaminio (100 mg, 0,397 mmoles) en 10 mL de MeOH, se añadió K₂CO₃ (65 mg, 0,47 mmoles). Después de 10 minutos, se

añadieron 48 μL (0,58 mmoles) de furan-2-carbaldehído. La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se le añadió borohidruro sódico (15 mg, 0,397 mmoles) y se dejó en agitación durante 2 h más a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3) para dar 2-[(1-etilnaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina como un sólido marrón (91 mg, rendimiento de 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,03 (1H, d, $J=8,65$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=7,87$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=8,65$ Hz), 7,72-7,66 (1H, m), 7,55-7,48 (1H, m), 7,42-7,32 (2H, m), 6,73 (1H, d, $J=3,05$ Hz), 6,56 (1H, dd, $J=1,94$ Hz, $J=3,05$ Hz), 4,49 (2H, s), 4,43 (2H, d, $J=5,44$ Hz), 3,57 (2H, d, $J=5,44$ Hz), 3,20 (2H, q, $J=7,38$ Hz), 1,27 (3H, t, $J=7,38$ Hz), HPLC-MS(ESI+): m/z 296,11 [$\text{M}+\text{H}^+$].

10 Ejemplo 63

2,2-difluoro-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (62)

A una disolución de 1-(furan-2-il)metanamina (1 g, 10,3 mmoles) en 15 mL de DMF seca, se añadió bromodifluoroacetato de etilo (2,3 g, 11,3 mmoles) y K_2CO_3 (2,13 g, 15,4 mmoles). La disolución se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 30 mL de agua y se extrajo con 2 x 20 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y concentró a vacío para dar 2-bromo-2,2-difluoro-N-(furan-2-ilmetil)acetamida como aceite rojo (2,3 g, rendimiento de 88%). HPLC-MS (ESI+): m/z 255,03 [$\text{M}+\text{H}^+$].

A una disolución de 1-fluoronaftalen-2-ol (280 mg, 1,73 mmoles) y K_2CO_3 (1,2 g, 8,65 mmoles) en 10 mL de acetona, se añadió 2-bromo-2,2-difluoro-N-(furan-2-ilmetil)acetamida (527 mg, 2,08 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y concentró a vacío para dar 2,2-difluoro-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)acetamida como aceite rojo (650 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Un vial de microondas se cargó con 2,2-difluoro-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)acetamida (60 mg, 0,18 mmoles), borohidruro sódico (16 mg, 0,41 mmoles) y 2 mL de THF seco. A esta mezcla se añadió una disolución de I_2 (51 mg, 0,20 mmoles) en 1 mL de THF seco. El vial se selló y colocó en el reactor de microondas y se irradió durante 30 min a 110°C hasta que los materiales de partida se habían consumido completamente según se juzgó por TLC (éter de petróleo/acetato de etilo 80:20). La mezcla se evaporó a presión reducida y el producto no purificado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2,2-difluoro-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina como aceite naranja (53 mg, rendimiento de 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,10 (1H, d, $J=8,20$ Hz), 7,95 (1H, d, $J=8,20$ Hz), 7,75-7,55 (3H, m), 7,52-7,42 (2H, m), 6,40 (1H, dd, $J=2,00$ Hz, $J=3,16$ Hz), 6,34 (1H, dd, $J=0,80$ Hz, $J=3,16$ Hz), 3,97 (2H, s), 3,33 (2H, m), HPLC-MS(ESI+): m/z 322,21 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 64

2-[(6-bromo-1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (63)

A una disolución de 400 mg (2,24 mmoles) de 1-cloronaftalen-2-ol en 3 mL de MeOH se añadió HBr (puro p.a., $\geq 62\%$, 270 μL) y H_2O_2 (50% en peso en disolución acuosa, 27 μL). La mezcla resultante se calentó a 40°C y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y concentró a vacío para dar 6-bromo-1-cloronaftalen-2-ol como sólido amarillo pálido que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. HPLC-MS (ESI+): m/z 258,51 [$\text{M}+\text{H}^+$].

A una disolución de 6-bromo-1-cloronaftalen-2-ol (100 mg, 0,39 mmoles) y K_2CO_3 (108 mg, 0,78 mmoles) en 4 mL de acetonitrilo, se añadió 2-bromoetilcarbamato de *tert*-butilo (175 mg, 0,78 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 h. Después de que el control por TLC (*n*-hexano/acetato de etilo 90:10) mostró la desaparición de 6-bromo-1-cloronaftalen-2-ol, el disolvente se evaporó a vacío y el producto no purificado se recogió en 10 mL de HCl 4 M en dioxano y se agitó durante 1 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se diluyó con *n*-hexano (10 mL) y se trituró a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró y secó a vacío a 50°C para dar cloruro de 2-[(6-bromo-1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio como sólido blanco (91 mg, rendimiento de 69%). HPLC-MS (ESI+): m/z 337,83 [$\text{M}+\text{H}^+$].

A una disolución de cloruro de 2-[(6-bromo-1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio (91 mg, 0,27 mmoles) en 10 mL de MeOH, se añadió K_2CO_3 (41 mg, 0,30 mmoles). Después de 10 min se añadieron 45 μL (0,54 mmoles) de furan-2-carbaldehído. La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se le añadió borohidruro sódico (10 mg, 0,27 mmoles) y después se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío y el producto no purificado se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) para dar 2-[(6-bromo-1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina como un sólido marrón (87 mg, rendimiento de 85%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,35 (1H, d, $J=2,05$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=9,01$ Hz), 8,00 (1H, d, $J=9,01$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J=1,05$ Hz, $J=2,08$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J=2,05$ Hz, $J=8,98$ Hz), 7,67 (1H, d, $J=8,98$ Hz), 6,70 (1H, dd, $J=1,05$ Hz, $J=3,34$ Hz),

6,34 (1H, dd, J=2,08 Hz, J=3,34 Hz), 4,55 (2H, d, J=5,44 Hz), 4,43 (2H, s), 3,43 (2H, d, J=5,44 Hz), HPLC-MS(ESI+): m/z 381,21 [M+H⁺].

Ejemplo 65

Evaluación de la actividad in vitro

- 5 a. Clonación, secuenciación, transfección y selección de clones positivos que expresan TRPM8 humano.

Un ensayo basado en células funcionales para la identificación de antagonistas del receptor TRPM8, optimizado para permitir cribado de alto rendimiento en FLIPR^{TETRA}, se desarrolló en células HEK293 para selección y caracterización funcional de clones puros estables con un colorante fluorescente sensible al calcio.

- 10 Se clonó TRPM8 en el sitio de clonación múltiple del vector de expresión mamífero pcDNA3; el constructo pcDNA3/hTRPM8 obtenido se verificó en toda la secuencia y se usó para la transfección de la línea celular HEK293. Las células HEK293 transfectadas establemente con gen TRPM8 se mantuvieron en medio esencial mínimo. Las células fueron transfectadas con el vector pcDNA3/hTRPM8 por electroporación y después se seleccionaron con medio que contenía 0,8 mg/ml de G418 durante 10-15 días.

- 15 Se usaron los compuestos comerciales siguientes como compuesto de referencia para el canal TRPM8 para probar la línea celular pcDNA3/hTRPM8, tanto para actividad agonista como para antagonista.

Activadores: mentol (SIGMA cat.# M2772) WS-3, (N-etil-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexanocarboxamida) (SIGMA cat.# W345501)

Bloqueante: Capsazepina (SIGMA cat.# C191)

Las actividades experimentales se realizaron usando instrumentos FLIPR.

- 20 Los clones funcionales se seleccionaron en FLIPR³⁸⁴ sobre la base de la respuesta a mentol 1 mM. Se seleccionaron dos mejores clones respondedores, se diluyeron a una densidad celular de 1 célula/pocillo y se analizaron en FLIPR³⁸⁴ con mentol 1 mM.

El receptor TRPM8 se analizó para determinar la respuesta al agonista de referencia, mentol, usando una señal de fluorescencia dependiente del calcio.

- 25 Los registros de patch clamp (técnica de fijación de membranas) se obtuvieron también en configuración de fijación de voltaje sobre clones HEK/TRPM8 con el fin de verificar la farmacología del receptor y determinar la curva de dosis de agonista-respuesta y el valor de EC₅₀. Se mantuvieron células HEK293 a temperatura ambiente en pipetas de vidrio borosilicato pulido al fuego, usadas con resistencia de 1,5-2,5 MΩ para registrar las corrientes después de la aplicación de fármacos. La aplicación de mentol indujo una corriente entrante dependiente de la dosis en un clon HEK/hTRPM8 seleccionado (valor de EC₅₀ calculado = 58 μM). No se registraron corrientes inducidas por mentol en células HEK293 no transfectadas. Con el fin de determinar la actividad antagonista de la capsazepina sobre la respuesta al agonista mentol y verificar la estabilidad de respuesta antagonista a lo largo de diferentes días de experimentos, el clon seleccionado de TRPM8 se analizó después de 24 h en FLIPR³⁸⁴ en presencia de concentraciones variables de antagonista (de 100 nM a 316 μM). El clon seleccionado mostró muy buena estabilidad y reproducibilidad de la actividad antagonista (valor de IC₅₀ calculado = 20 μM).

En resumen, el mejor clon se caracterizaba por: 1 – la farmacología: determinación de EC₅₀ de agonista e IC₅₀ de antagonista sobre diferentes experimentos;

2- densidad celular y tiempo de siembra óptimos;

3- sensibilidad al DMSO;

- 40 4- estabilidad de ligando;

5- análisis de patch clamp.

- b. Cribado establecido para la identificación de antagonistas de TRPM8

Se usaron como ligandos los siguientes compuestos comerciales:

Activador: Cooling Agent 10 (Takasago CAS N. 87061-04-9)

- 45 Bloqueante: Capsazepina (SIGMA cat.# D_5879)

Las actividades experimentales se realizaron usando instrumentos FLIPR^{TETRA}.

Células HEK293 transfectadas establemente con gen TRPM8 se mantuvieron en medio esencial mínimo.

Se analizó la línea celular TRPM8 para determinar la respuesta a una librería de compuestos usando una señal de fluorescencia dependiente de la movilización de Ca^{2+} en formato de placa de microtitulación de 384 pocillos. El análisis se realizó usando el FLIPR^{TETRA} (MDC) con la Cámara ICCD.

La ejecución del ensayo implicó el uso de tres placas de microtitulación:

- 5 1. Placa de ensayo, que contiene células cargadas con colorante y preparadas como sigue:

Las células se sembraron a 15000 c/pocillo en placas de microtitulación de 384 pocillos revestidas con poli-D-lisina en medio completo (25 μL /pocillo).

24 h después de la siembra, las placas celulares se lavaron con tampón de ensayo Tyrode mediante el Lavador de Microplacas y en cada pocillo se dejaron 10 μL de tampón de ensayo Tyrode.

- 10 Las células se cargaron después con 10 μL /pocillo de la disolución de colorante Fluo-4 NW mediante pipeta CyBi®-Well. Cada frasco de colorante Fluo4-NW (Molecular Probes cat. #F36206, componente A) se re-suspendió en 8 mL de tampón de ensayo Tyrode y se suplementó con 100 μL de probenecid soluble en agua (MolecularProbes cat.#F36206, componente B).

Las placas de células cargadas de colorante se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente.

- 15 2. Placa de dilución de compuestos (Figura 1), que contenía compuestos de prueba diluidos formulados como sigue:

Columna 1: pocillos que contienen tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final.

Columna 2: pocillos que alternan el Control de Señal Max en primera inyección (Respuesta Máxima: Cooling Agent 10 a EC_{100} , 100 μM) y el Control de Señal Min en primera inyección (tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final);

- 20 Columnas 3-22: pocillos que contenían tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final. A estos pocillos se añadieron los compuestos a probar a concentración 3x.

Columna 23: pocillos alternantes de Control de Señal Max en segunda inyección (tampón de ensayo) y Control de Señal Min en segunda inyección (IC_{100} de antagonista Capsazepina, 50 μM) en tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final.

- 25 Columna 24: pocillos que contienen Capsazepina (antagonista) a 8 concentraciones por duplicado a concentraciones finales de 50 μM , 25 μM , 6,25 μM , 3,15 μM , 1,56 μM , 780 nM, 309 nM en tampón de ensayo más DMSO al 0,5% final.

3. Placa de activador (Figura 2), que contenía el agonista Cooling Agent 10 a EC_{80} , formulado como sigue:

Columna 1: Cooling Agent 10 (agonista) a 8 concentraciones de dosis respuesta por duplicado a concentraciones finales de 100 μM , 31,6 μM , 10 μM , 3,16 μM , 1 μM , 316 nM, 100 nM, 31,6 nM en tampón de ensayo;

- 30 Columnas 2-24: Cooling Agent 10 (agonista) a EC_{80} (concentrado al triple, 20 μM final) en tampón de ensayo.

La prueba se realizó según un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- 35 1. Las muestras contenidas en los pocillos de la placa de compuesto se añadieron a los correspondientes pocillos de la placa de ensayo por el FLIPR^{TETRA}, lo que de este modo da por resultado la adición en las columnas 3-22 de los compuestos de prueba, a concentración 3x, a las células de las placas de ensayo. No se realizó mezcla en los pocillos de ensayo y la señal de la fluorescencia emitida se registró durante 300 segundos.

2. Las muestras contenidas en los pocillos de la placa de activador se añadieron a los correspondientes pocillos de la placa de ensayo por el FLIPR^{TETRA}, lo que de este modo da por resultado la adición, en las columnas 3-22 de la placa de ensayo, del compuesto agonista además de los compuestos de prueba. La señal de la fluorescencia emitida se registró durante 180 segundos.

- 40 Las columnas 1, 2, 23 y 24 se usaron como control. En particular: "control de señal Max en primera inyección" indica la respuesta del agonista Cooling Agent 10 a EC_{100} , "control de señal Max en la segunda inyección" indica el agonista a EC_{80} (10 μM) en presencia de tampón de ensayo pre-inyectado, el "control de señal Min en primera inyección" corresponde a la inyección de tampón de ensayo y "control de señal Min en la segunda inyección" indica el agonista a EC_{80} (20 μM) en presencia de antagonista Capsazepina de referencia pre-inyectado a IC_{100} (50 μM).

- 45 La Figura 3 representa una gráfica de respuesta cinética típica obtenida con todos los compuestos de la Tabla 1.

Durante la fase de activación de la diana (TA), la inyección del agonista de referencia a EC_{80} dio un aumento de la señal fluorescente en los pocillos de control de señal MAX en los que se pre-inyectó el tampón de ensayo en la CA,

mientras que la respuesta fue inhibida completamente en los pocillos de control de señal MIN debido a la preinyección del inhibidor de referencia Capsazepina.

El objetivo del ensayo era encontrar antagonistas de la actividad de TRPM8; con este fin se midió el cambio de señal fluorescente durante la fase TA.

- 5 Se calcularon y analizaron varios parámetros (factor Z', variabilidad interplaca, variabilidad intraplaca, variabilidad día a día, determinación de dosis respuesta de antagonista y de IC₅₀, determinación de dosis respuesta de agonista y de EC₅₀).

10 En cuanto a la determinación de dosis respuesta de antagonista y de IC₅₀, se incluyó capsazepina (antagonista de referencia) como control y se calcularon los valores de IC₅₀ de todos los compuestos ensayados. Todos los compuestos de la invención mostraron un valor de IC₅₀ < 30 μM; los compuestos preferidos (1, 5, 6, 8, 13, 14, 25, 32, 33, 34, 35, 48, 52, 53, 55, 60) se caracterizan por un valor de IC₅₀ < 10 μM; el compuesto más preferido (1) tiene un valor de IC₅₀ < 0,07 μM.

Ejemplo 66

Evaluación de la actividad in vivo en el modelo de vejiga isovolumétrica

- 15 Se anestesiaron ratas hembra con uretano. Los uréteres se ligaron y seccionaron. Se insertó un catéter a través del meato urinario en la vejiga antes de la ligadura de la uretra. Se usaron dos protocolos para probar los compuestos: administración intravenosa (i.v.) o intravesical (i.ves.).

20 En el primer protocolo, la vejiga se llenó por pasos de 100 μL de disolución salina cada 5 min hasta la aparición de contracciones rítmicas de la vejiga (RBC). Después de un periodo de control de 30 min, el compuesto (1) disuelto en disolución de soluto/NMP (2:1 peso/peso) a una dosis de 10 mg/kg, o el vehículo se administraron i.v. (1 ml en 5 min) a una dosis de 10 mg/kg o el vehículo se administraron i.v. y el efecto resultante fue seguido durante 60 min. Para cada grupo, se midió la frecuencia de micción (MF) y amplitud de micción (AM) durante los periodos de control y tratamiento. El tratamiento sistémico con el compuesto (1) redujo significativamente la MF en aproximadamente 36% en los primeros 30 min del experimento. El tiempo de inhibición de las RBC fue significativamente superior en 25 300 s en el grupo del compuesto (1) en comparación con el grupo de vehículo (prueba t de Student no pareada).

30 En el segundo protocolo, la vejiga se llenó primeramente 3 veces cada 5 min con 100 μL de un disolución de soluto/NMP (2:1 peso/peso) que contenía 0,756 mg de compuesto (1) o con 100 μL de vehículo, después con 100 μL de disolución salina cada 5 min hasta la aparición de RBC. Se introdujo un volumen máximo de 3 mL. Se comparó el volumen umbral de inducción de RBC en cada grupo. En la dosis probada, el compuesto (1) eliminó completamente las RBC. Además, el volumen umbral (TV) en el grupo tratado con el compuesto (1) alcanzó 3 mL sin aparición de RBC, mientras que en el grupo de vehículo aparecían RBC en todas las ratas con un volumen medio de 0,7±0,09 ml. El compuesto no cambió la AM.

35 En los dos experimentos in vivo anteriores, el compuesto resultó activo en la reducción de contracciones vesicales por inhibición de las vías aferentes de la vejiga, lo que sugiere su eficacia en el tratamiento de vejiga dolorosa (PBS) y vejiga hiperactiva (OAB).

Ejemplo 67

Análisis de la selectividad

40 El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos in vitro del compuesto 1 sobre 3 canales humanos clonados expresados en células HEK293 o CHO usando el estuche de Fluo-8 calcio (AAT Bioquest, Inc.), y un instrumento lector de placas de imágenes de fluorescencia (FLIPRTETRA™). Se evaluaron en este estudio los siguientes 3 canales humanos clonados.

1. Canales hTRPM8 clonados (codificados por el gen TRPM8 humano, expresados establemente en células CHO).
2. Canales hTRPV1 clonados (codificados por el gen TRPV1 humano, expresados establemente en células HEK293).
- 45 3. Canales hTRPV4 clonados (codificados por el gen TRPV4 humano, expresados establemente en células HEK293).

Se evaluaron los efectos de 5 concentraciones (0,001, 0,01, 1, y 10 μM) de compuesto (1) sobre estos tres canales TRP (n > 3) usando el siguiente procedimiento experimental para cada canal probado:

TRPM8

- 50 La capacidad del compuesto (1) para actuar como un antagonista de TRPM8 se evaluó con un ensayo de afluencia de calcio. Los canales se activaron con mentol, el agonista control positivo, y la capacidad de las composiciones de

5 prueba para inhibir esta señal se examinó y comparó con el antagonista control positivo, 2-APB. La señal provocada en presencia del agonista control positivo (mentol 10 μM) se estableció en 100% y la señal en presencia del antagonista control positivo (2-APB 200 μM) se estableció en 0. El % de inhibición normalizada del compuesto (1) se muestra en la Tabla. Los valores se consideraron significativos y resaltados en amarillo si la media de composiciones de prueba estaba alejada tres o más desviaciones estándar desde la media de agonistas controles positivos.

TRPV1

10 La capacidad del compuesto (1) para actuar como un antagonista de TRPV1 se evaluó con un ensayo de entrada de calcio. La señal provocada en presencia del agonista control positivo (capsaicina 0,1 μM) se estableció en 100% y la señal en presencia del antagonista (rutenio rojo 5 μM) se estableció en 0. El % de inhibición normalizada del compuesto 1 se muestra en la Tabla. Los valores se consideraron significativos y no muestran inhibición relevante del canal iónico en todas las concentraciones de ensayo.

TRPV4

15 La capacidad del compuesto (1) para actuar como un antagonista de TRPV4 se evaluó con un ensayo de entrada de calcio. La señal provocada en presencia del agonista control positivo (GSK1016790A 10 μM) se estableció en 100% y la señal en presencia del antagonista (rutenio rojo 5 μM) se estableció en 0. El % de inhibición normalizada del compuesto 1 se muestra en la Tabla. Los valores se consideraron significativos si la media de composiciones estaba alejada tres o más desviaciones estándar desde la media de agonistas controles positivos.

Los resultados para cada canal se compendian en la Tabla a continuación.

Compuesto 1						
Conc. (μM)	TRPM8	IC ₅₀ (TRPM8)		TRPV1		TRPV4
0,001	-25,22	0,07 μM		-9,14		13,30
0,01	21,38			5,29		9,03
0,1	95,64			2,12		12,25
1	95,64			5,37		1,97
10	96,40			4,90		85,67

20

Ejemplo 68

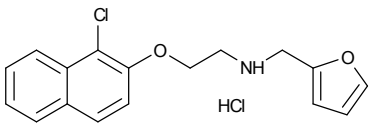
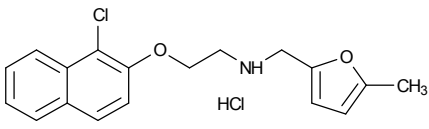
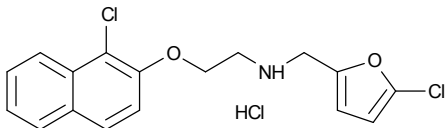
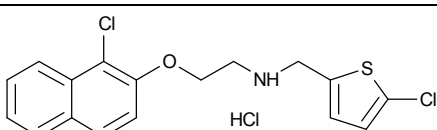
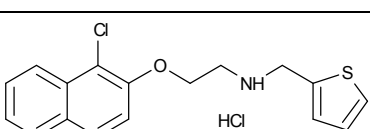
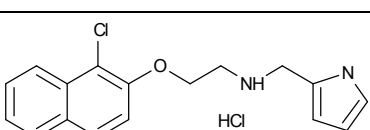
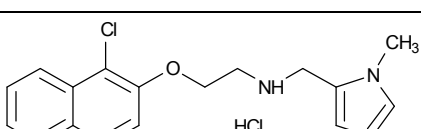
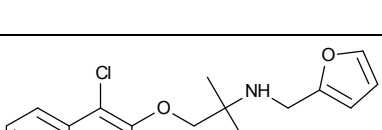
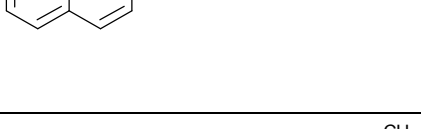
Evaluación ADME

Los resultados de esta evaluación se compendian en la tabla a continuación

Estabilidad metabólica en hepatocitos (% restante a 120 min @ 1 μM)		CYP (% de inhibición) @ 10 μM		Unión a hERG @ 10 μM	Estabilidad en plasma (% restante) @ 10 μM		t _{1/2} i.v. rata (min)	Unión a proteínas plasmáticas (% @ 10 μM)	
rata	5,0	1A2	98,8	Ningún efecto	rata	87	63	rata	97
		2C9	63,1		humano	96		humano	98
humano	2,6	2C19	55,3						
		2D6	100,0						
		3A4	33,3						

25

Tabla I

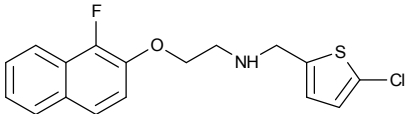
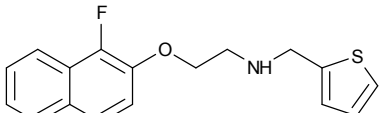
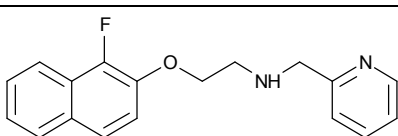
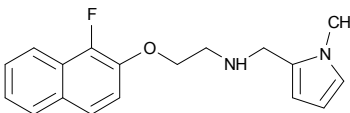
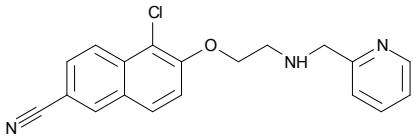
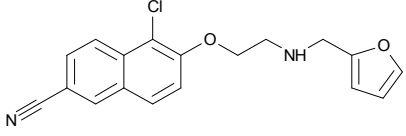
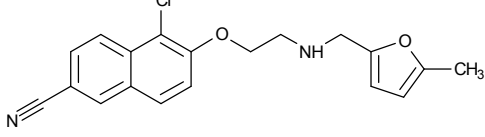
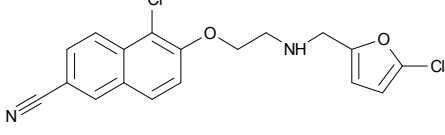
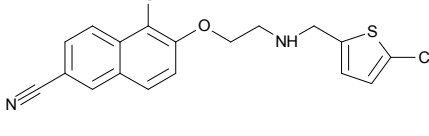
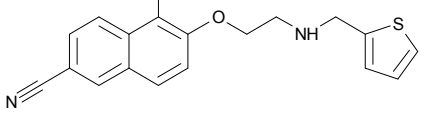
COMPUESTO	FORMULA	NOMBRE QUIMICO
1		cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanaminio
2		cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanaminio
3		N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio
4		2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etanaminio
5		2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanaminio
6		2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanaminio
7		2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanaminio
8		1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-2-metilpropan-2-amina
9		1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-2-amina

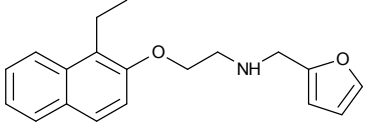
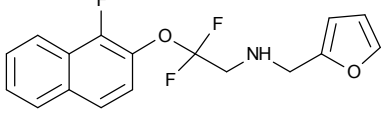
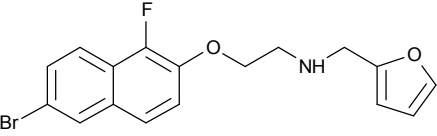
COMPUESTO	FORMULA	NOMBRE QUIMICO
10		N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2- amina
11		1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-metilpropan-2- amina
12		1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-2-amina
13		1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propan-2-amina
14		1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]propan-2-amina
15		2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina
16		2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-1-amina
17		N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-1-amina
18		2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-1-amina
19		2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-1-amina

COMPUESTO	FORMULA	NOMBRE QUIMICO
20		1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)propan-2-amina
21		1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-2-amina
22		N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-2-amina
23		1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-2-amina
24		1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-2-amina
25		2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina
26		2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanamina
27		N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]etanamina
28		2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etanamina
29		2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina

COMPUESTO	FORMULA	NOMBRE QUIMICO
30		2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina
31		2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanamina
32		3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina
33		3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-1-amina
34		N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina
35		3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-1-amina
36		3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-1-amina
37		3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(piridin-2-ilmetil)propan-1-amina
38		2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N-metiletanamina
39		yoduro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N,N-dimiletanaminio

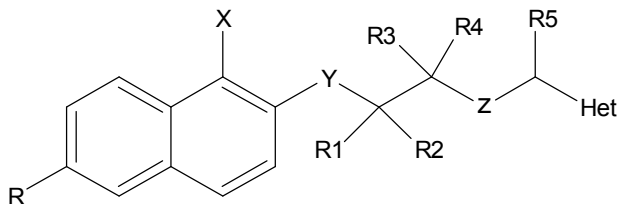
COMPUESTO	FORMULA	NOMBRE QUIMICO
40		N-{2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etil}-1-(5-metilfuran-2-il)etanamina
41		N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(furan-2-ilmetil)etano-1,2-diamina
42		N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-[(5-metilfuran-2-il)metil]etano-1,2-diamina
43		N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-N'-(1-cloronaftalen-2-il)etano-1,2-diamina
44		N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etano-1,2-diamina
45		N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(tiofen-2-ilmetil)etano-1,2-diamina
46		N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(piridin-2-ilmetil)etano-1,2-diamina
47		N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etano-1,2-diamina
48		2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina
49		2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanamina
50		N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanamina

COMPUESTO	FORMULA	NOMBRE QUIMICO
51		N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanamina
52		2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-il)metil]etanamina
53		2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-il)metil]etanamina
54		2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanamina
55		5-cloro-6-{2-[(piridin-2-il)metil]amino}etoxi}naftalen-2-carbonitrilo
56		5-cloro-6-{2-[(furan-2-il)metil]amino}etoxi}naftalen-2-carbonitrilo
57		5-cloro-6-(2-[(5-metilfuran-2-il)metil]amino}etoxi}naftalen-2-carbonitrilo
58		5-cloro-6-(2-[(5-clorofuran-2-il)metil]amino}etoxi}naftalen-2-carbonitrilo
59		5-cloro-6-(2-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino}etoxi}naftalen-2-carbonitrilo
60		5-cloro-6-{2-[(tiofen-2-il)metil]amino}etoxi}naftalen-2-carbonitrilo

COMPUESTO	FORMULA	NOMBRE QUIMICO
61		2-[(1-etilnaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina
62		2,2-difluoro-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina
63		2-[(6-bromo-1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que tienen la fórmula (I):



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

5 en donde

R se selecciona de

- H, Br, CN, NO₂, SO₂NH₂, SO₂NHR' y SO₂N(R')₂, en donde R' se selecciona de alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

X se selecciona de:

- 10 - F, Cl, alquilo(C₁-C₃), NH₂ y OH

Y se selecciona de:

- -O-, CH₂, NH y SO₂

R1 y **R2**, independientemente uno de otro, se seleccionan de

- H, F y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

15 **R3** y **R4**, independientemente uno de otro, se seleccionan de

- H y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;

Z se selecciona de:

- NR₆ y R₆R₇N⁺, en donde R₆ y R₇ independientemente uno de otro se seleccionan de
 - H y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado

20 **R5** es un residuo seleccionado de:

- H y alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado

Het es un grupo heteroarilo seleccionado de pirrolilo, N-metilpirrolilo, tiofenilo, furilo y piridinilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CH₃, NH₂ y OH.

2. Los compuestos según la reivindicación 1, en donde, independientemente uno de otro:

25 **R** se selecciona de H, Br y CN.

X se selecciona de F, Cl y alquilo(C₁-C₃);

Y se selecciona de -O-, CH₂, NH y SO₂,

R1 y **R2**, independientemente uno de otro, se seleccionan de H, F y CH₃;

R3 y **R4**, independientemente uno de otro, se seleccionan de H y CH₃;

30 **Z** se selecciona de **NR6** y **R6R7N⁺**, en donde R₆ y R₇ independientemente uno de otro se seleccionan de H y CH₃;

R5 se selecciona de H y CH₃;

3. Los compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en donde, independientemente uno de otro,

R se selecciona de H y CN;

X se selecciona de F y Cl;

Y se selecciona de CH₂, O y SO₂;

5 **Z** se selecciona de NH y N+(CH₃)₂;

R5 es H,

Het está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de F, Cl y CH₃.

4. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Het es pirrol-2-ilo 5-sustituido, N-metilpirrol-2-ilo 5-sustituido, tiofen-2-ilo 5-sustituido o fur-2-ilo 5-sustituido.

10 5. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 seleccionados del grupo que consiste en:

cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanaminio (1)

cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanaminio (2)

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etanaminio (3)

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etanaminio (4)

15 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanaminio (5)

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanaminio (6)

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanaminio (7)

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-2-metilpropan-2-amina (8)

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-2-amina (9)

20 N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metilpropan-2-amina (10)

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-metilpropan-2-amina (11)

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-2-amina (12)

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propan-2-amina (13)

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]propan-2-amina (14)

25 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina (15)

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-1-amina (16)

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-1-amina (17)

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-1-amina (18)

2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-1-amina (19)

30 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)propan-2-amina (20)

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-2-amina (21)

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]propan-2-amina (22)

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-2-amina (23)

1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-2-amina (24)

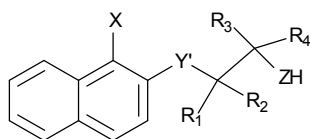
35 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (25)

2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanamina (26)

N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]etanamina (27)

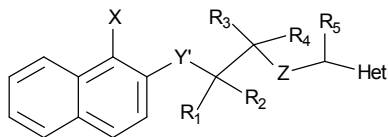
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]etanamina (28)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina (29)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina (30)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanamina (31)
- 5 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina (32)
- 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-1-amina (33)
- N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina (34)
- 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-1-amina (35)
- 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)propan-1-amina (36)
- 10 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(piridin-2-ilmetil)propan-1-amina (37)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N-metiletanamina (38)
- yoduro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-N,N-dimetiletanaminio (39)
- N-{2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]etil}-1-(5-metilfuran-2-il)etanamina (40)
- N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(furan-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (41)
- 15 N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(5-metilfuran-2-il)metil]etano-1,2-diamina (42)
- N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-N'-(1-cloronaftalen-2-il)etano-1,2-diamina (43)
- N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(5-clorotiofen-2-il)metil]etano-1,2-diamina (44)
- N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(tiofen-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (45)
- N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(piridin-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (46)
- 20 N-(1-cloronaftalen-2-il)-N'-(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etano-1,2-diamina (47)
- 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (48)
- 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]etanamina (49)
- N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanamina (50)
- N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]etanamina (51)
- 25 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina (52)
- 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina (53)
- 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanamina (54)
- 5-cloro-6-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (55)
- 5-cloro-6-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (56)
- 30 5-cloro-6-(2-[(5-metilfuran-2-il)metil]amino)etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (57)
- 5-cloro-6-(2-[(5-clorofuran-2-il)metil]amino)etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (58)
- 5-cloro-6-(2-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino)etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (59)
- 5-cloro-6-{2-[(tiofen-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (60)
- 2-[(1-etilnaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (61)
- 35 2,2-difluoro-2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (62)
- 2-[(6-bromo-1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (63)
6. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionados del grupo que consiste en:

- cloruro de 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanaminio (1)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanaminio (5)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanaminio (6)
- 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)-2-metilpropan-2-amina (8)
- 5 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propan-2-amina (13)
- 1-[(1-cloronaftalen-2-il)oxi]-2-metil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]propan-2-amina (14)
- 2-[(1-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (25)
- 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-(furan-2-ilmetil)propan-1-amina (32)
- 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]propan-1-amina (33)
- 10 N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-3-(1-cloronaftalen-2-il)propan-1-amina (34)
- 3-(1-cloronaftalen-2-il)-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]propan-1-amina (35)
- 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(furan-2-ilmetil)etanamina (48)
- 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(tiofen-2-ilmetil)etanamina (52)
- 2-[(1-fluoronaftalen-2-il)oxi]-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina (53)
- 15 5-cloro-6-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (55)
- 5-cloro-6-{2-[(tiofen-2-ilmetil)amino]etoxi}naftalen-2-carbonitrilo (60).
7. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para usar en la prevención y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades asociadas con la actividad de TRPM8 (miembro 8 de la subfamilia M de canales catiónicos de Potenciales Receptores Transitorios), en donde dicho trastorno y/o enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en: enfermedades inflamatorias, isquemia, dolor, trastornos urológicos, accidente cerebrovascular, trastornos psiquiátricos y neurodegeneración.
- 20 8. Los compuestos para usar según la reivindicación 7, en donde dicho trastorno y/o enfermedades se seleccionan de dolor crónico, dolor neuropático que incluye alodinia al frío y dolor neuropático diabético, dolor postoperatorio, dolor osteoartítico, dolor de artritis reumatoide, dolor de cáncer, neuralgia, fibromialgia, neuropatías, algesia, lesión nerviosa, migraña, dolores de cabeza, tiña, síndrome de intestino irritable y enfermedades respiratorias, síndrome de vejiga, cistitis intersticial, hiperactividad del detrusor (vejiga hiperactiva), incontinencia urinaria, hiperactividad neurogénica del detrusor (hiperreflexia del detrusor), hiperactividad idiopática del detrusor (inestabilidad del detrusor), hiperplasia prostática benigna, trastornos del tracto urinario inferior y síntomas del tracto urinario inferior, ansiedad y depresión.
- 25 9. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con excipientes y/o diluyentes adecuados.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, adecuada para ser administrada por vía intravesical, vía intravenosa, vía cutánea, vía oral, y vía inhalatoria.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 9 ó 10, en forma de formulación de liberación controlada.
- 35 12. Un procedimiento para preparar los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las etapas siguientes:
- hacer reaccionar el compuesto intermedio amínico IA:



(IA)

en donde X, R1, R2, R3, R4 y Z tienen los mismos significados que los de la fórmula (I) e Y' = O, CH₂, NH y S, con R₅CO-Het, en donde R₅ tiene los mismos significados que los de la fórmula (I), y añadir posteriormente a la mezcla de reacción un agente reductor suave, preferiblemente borohidruro sódico, obteniéndose de este modo el compuesto (IB)



(IB)

que coincide con el compuesto final de fórmula (I) en caso de que Y' = O, CH₂, NH, y en el caso de que Y' = S este procedimiento contempla además la etapa siguiente:

- oxidar el compuesto (IB) para obtener el compuesto de fórmula (I) que tiene Y=SO₂.

Figura 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
B	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
C	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
D	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
E	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
F	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
G	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
H	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
I	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
J	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
K	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
L	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
M	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
N	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
O	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
P	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT

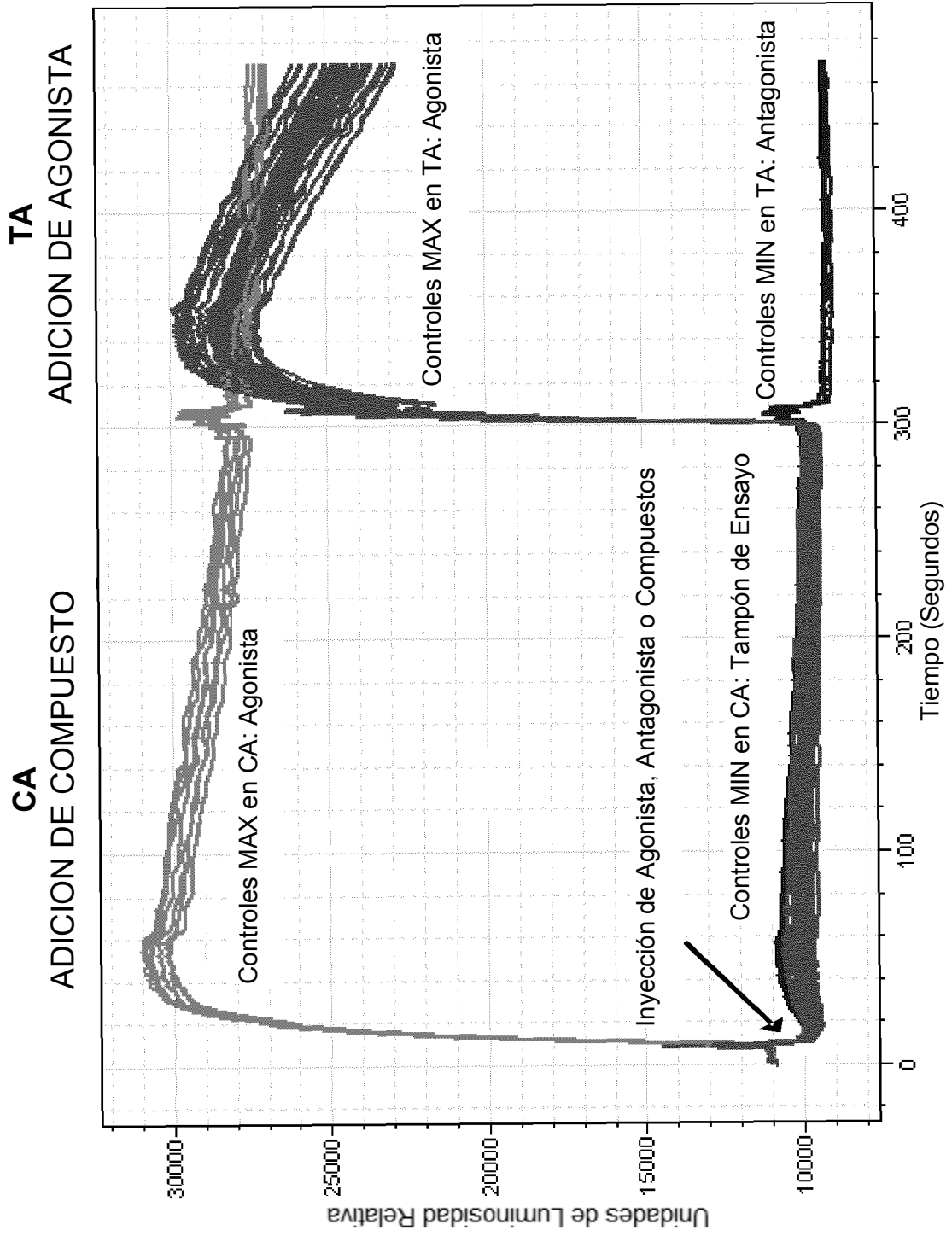


Figura 3