

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 261**

51 Int. Cl.:

A61K 31/17 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07C 275/42 (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12789372 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2723332**

54 Título: **Nuevos compuestos como inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa**

30 Prioridad:

20.05.2011 IN DE14512011
09.06.2011 US 201161495049 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2016

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)**
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

QIN, DONGHUI;
JOSHI, HEMANT y
TANGIRALA, RAGHURAM

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 572 261 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

Nuevos compuestos como inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de acil coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT-1), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procesos para su preparación y a los compuestos para su uso en terapia para la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con disfunción DGAT-1 o cuando la modulación de la actividad de DGAT-1 puede tener beneficio terapéutico incluyendo pero limitación obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, quilomicronemia, dislipidemia, esteatohepatitis no alcohólica, diabetes, resistencia a insulina, síndrome metabólico, infección por virus de la hepatitis C y acné u otros trastornos cutáneos.

Antecedentes de la invención

15 La obesidad es una afección médica que está alcanzando propiedades epidémicas entre los seres humanos en varios países alrededor del mundo. Es una afección que también está asociada con o induce otras enfermedades o afecciones que alteran las actividades de la vida cotidiana y los estilos de vida. La obesidad se reconoce como un factor de riesgo grave para otras enfermedades y afecciones tales como diabetes, hipertensión y arteriosclerosis. También se sabe que el aumento de peso corporal debido a la obesidad puede suponer una carga sobre las articulaciones, tales como articulaciones de la rodilla, provocando artritis, dolor y rigidez.

20 Debido a que la sobrealimentación y la obesidad se ha convertido en tal problema en la población general, que muchos individuos están interesados ahora en perder peso, reducir su peso y mantener un peso corporal sano y un estilo de vida deseable. Un enfoque para tratar la obesidad es reducir el consumo de alimentos y/o hiperlipidemia. Se ha sugerido que las moléculas que se desarrollan para evitar la acumulación de triglicéridos no solamente reducirían la obesidad sino que también tendrían el efecto beneficioso adicional de reducir la resistencia a insulina, un factor importante que contribuye al desarrollo de la diabetes.

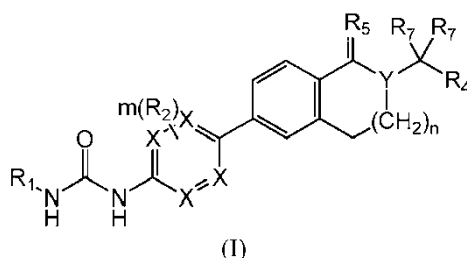
25 La acil coenzima A:diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT-1) es una de dos enzimas DGAT conocidas que catalizan la etapa final en la síntesis de triglicéridos de mamíferos. DGAT-1 es una enzima que está implicada en el desarrollo tanto de diabetes como de resistencia a insulina. Los estudios de ratones deficientes en DGAT-1 muestran que la deficiencia en DGAT-1 protege contra la resistencia a insulina y la obesidad, véase Chen, H.C. *et al.*, J Clin Invest., 109(8), 1049-1055 (2002). Por lo tanto, los inhibidores de DGAT-1 deberían ser útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos, por ejemplo, obesidad, diabetes de tipo 2 y síndrome de resistencia a insulina (o síndrome metabólico) y otras enfermedades y afecciones asociadas o relacionadas.

30 El documento WO 2009/126861 A2 describe una serie de derivados de triazolopiridina como inhibidores de DGAT1 útiles en el tratamiento de obesidad, dislipidemia, diabetes y aterosclerosis.

35 El documento US 2007/249620 A1 describe una serie de derivados de urea como inhibidores de DGAT útiles en el tratamiento de adiposidad, obesidad o hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, hipertensión o arteriosclerosis provocada por adiposidad.

Compendio de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



en donde

40 R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dichos arilo y heteroarilo pueden sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

45 R₄ es CH₂COOH, COOH, éter o amida;

R₅ es hidrógeno, hidroxilo u oxo;

cada R₇ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C;

5 Y es N o CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

m es 0-3;

n es 0-1, con la condición de que cuando n es 0, Y sea CR₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

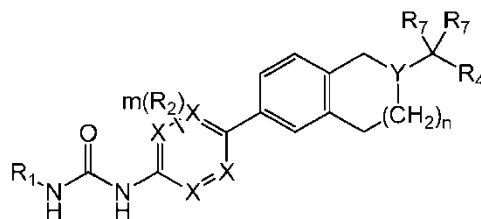
10 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de la obesidad, que comprende administrar a un ser humano en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una composición farmacéutica.

Descripción detallada de la invención

15 Esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(A)



(I)(A)

20 en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro; R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

cada R₇ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C;

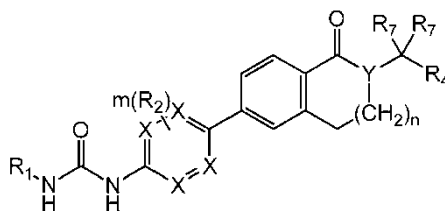
25 Y es N o CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

m es 0-3;

n es 0-1, con la condición de que cuando n es 0, Y sea CR₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(B),



(I)(B)

en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro; R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

5 R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

cada R₇ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C;

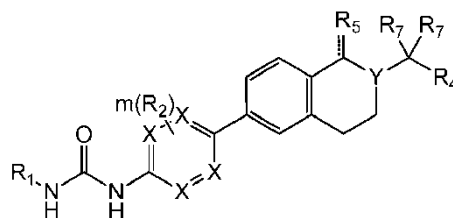
Y es N o CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo, o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

10 m es 0-3;

n es 0-1, con la condición de que cuando n es 0, Y sea CR₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(C):



(I)(C);

15 en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro; R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

20 R₅ es hidrógeno, hidroxilo u oxo;

cada R₇ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

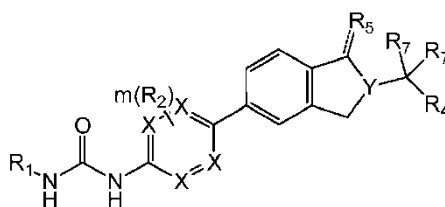
cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C;

Y es N o CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

25 m es 0-3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(D):



(I)(D);

30 en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro; R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

R₅ es hidrógeno, hidroxilo u oxo;

cada R₇ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

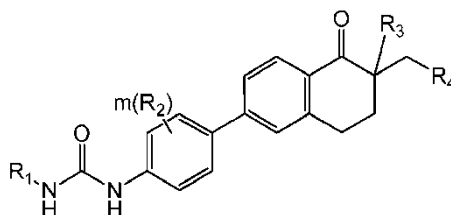
cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C;

5 Y es CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

m es 0-3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(E):



10 (I)(E);
 en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro;

15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

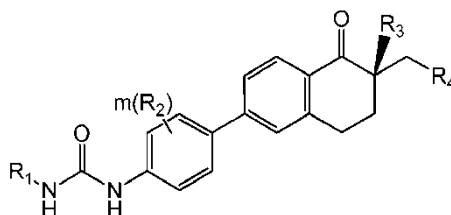
R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

R₃ es alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

m es 0-3;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(F):



25 (I)(F);
 en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

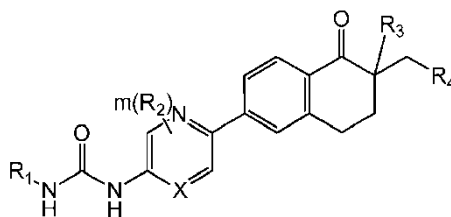
R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

30 R₃ es alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

m es 0-3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(G):



(I)(G);

5 en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

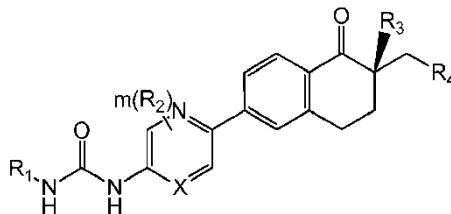
10 X es independientemente C o N;

R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

m es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(H):



(I)(H);

en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro;

20 R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

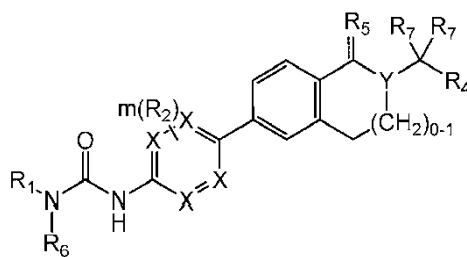
X es independientemente C o N;

25 R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

m es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se describen compuestos de Fórmula (I)(K):



(I)(K)

en donde R₁ es cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, que pueden sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en: acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halógeno, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro, y R₆ es H o alquilo C₁-C₃,

5 o R₁ y R₆ junto con el N se unen para formar un anillo mono o bicíclico que puede contener de 0-3 heteroátomos y puede sustituirse con uno a tres halógenos, alquilo C₁-C₃ o alcoxi,

R₂ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halógeno, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro,

R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

10 R₅ es hidrógeno, hidroxilo u oxo;

cada R₇ es independientemente H o alquilo C₁-C₃,

cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C,

15 Y es N o CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halógeno, o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alcoxi, ácido carboxílico y éster,

m es 0-3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R₅ es hidroxilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(G) o (I)(H), en donde X sean C o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C) o (I)(D), en donde X es independientemente C o N, y dos X son N o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(E), (I)(F), (I)(G) o (I)(H), en donde R₁ es fenilo que puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, OCF₃, -OCF₂H, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciano, Cl o F, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(E), (I)(F), (I)(G) o (I)(H), en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(E), (I)(F), (I)(G) o (I)(H), en donde R₂ es alquilo C₁-C₃, F, Cl o CN, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(E) o (I)(F), (I)(G) o (I)(H), en donde Y es CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C) o (I)(D), en donde Y es CR₃, en donde R₃ es metilo, CH₂CF₃, CH₂OCH₃ o etilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C) o (I)(D), en donde Y es N, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(E), (I)(F), (I)(G) o (I)(H), en donde m es 0.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (IE), (I)(F), (I)(G) o (I)(H), en donde R₄ es CH₂COOH o COOH, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C) o (I)(D), en donde Y es CR₃, en donde R₃ es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, halo, alcoximetilo, hidroxialquilo o alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos que se ejemplifican en la Sección experimental.

Los compuestos específicos de esta invención incluyen:

- ácido 2-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}acético;
- ácido 2-{1-oxo-6-4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}acético;
- 10 ácido 2-[6-[4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acético;
- ácido 2-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}acético;
- ácido 2-[6-[4-({[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acético;
- ácido 3-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}propanoico;
- ácido 3-{1-oxo-6-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}propanoico;
- 15 ácido 3-[6-[4-({[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]propanoico;
- ácido 2-[[6-(4-({[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)metil]pentano-dioico;
- ácido 2-(6-[4-({[fenilcarbamoil]amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético);
- ácido 2-[6-[2-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido 2-[6-[2-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[3-fluorofenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[4-fluorofenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-[6-[4-({[3-cianofenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[3-nitrofenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[2-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 30 ácido 2-[6-[4-({[3-(pentafluoro⁶-sulfanil]fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[2-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 35 ácido 2-[6-[4-({[4-metilfenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[3-metoxifenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-({[3-(difluorometoxi)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

- ácido rel-2-[(2R)-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-1);
- ácido rel-2-[(2R)-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-2);
- 5 ácido 2-[6-[3-fluoro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[3-fluoro-4-({[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3,5-dimetilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[5-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 10 ácido 2-[6-[5-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(5-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-hidroxi-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-hidroxi-6-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-1-oxo-5-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]acético;
- 15 ácido 2-[1-oxo-5-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]acético;
- ácido 2-[1-oxo-5-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]acético;
- ácido 2-[5-(4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]acético;
- ácido 2-[5-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]acético;
- ácido 2-[1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido 2-[1-oxo-6-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[1-oxo-6-[4-({[2-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[4-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-(1-oxo-6-[4-({[fenilcarbamoil]amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[1-oxo-6-[4-({[2-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[3-fluoro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-[3-fluoro-4-({[fenilcarbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 30 ácido 2-[6-(3-fluoro-4-({[3-fluorofenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-({[3-metoxifenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3,5-dimetilfenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-({[2-fluoro-5-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 35 ácido 2-[6-(4-({[3-cianofenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[2-fluoro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-fluoro-4-({[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

- ácido 2-(6-{2-fluoro-4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{1-oxo-6-[5-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pirimidin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-{1-hidroxi-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 3-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}propanoico;
- 5 ácido 3-(1-oxo-6-[4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoico;
- ácido 3-[6-(4-[(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;
- ácido 3-[6-(4-[(3-metilfenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;
- ácido 3-[6-[3-fluoro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;
- 10 ácido 3-[6-(3-fluoro-4-[(3-metilfenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;
- ácido 3-[6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)-3-fluorofenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;
- ácido 2-metil-2-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}propanoico;
- ácido 2-metil-2-(1-oxo-6-[4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoico;
- 15 ácido 2-[6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-metilpropanoico;
- ácido 2-[2-metil-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-metil-6-(4-[(3-metilfenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-metil-1-oxo-6-[4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 20 ácido 2-[6-(4-[(3-metoxifenil)carbamoil]amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[(3-fluorofenil)carbamoil]amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-fluoro-4-[(3-metilfenil)carbamoil]amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido rel-2-((2R)-2-metil-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-1);
- ácido rel-2-((2R)-2-metil-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-2);
- ácido 2-[6-[3-fluoro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-acético;
- 30 ácido 2-[6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)-3-fluorofenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-{3-fluoro-4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-[(3-fluorofenil)carbamoil]amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-[(3-metoxifenil)carbamoil]amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 35 ácido 2-[6-[3-cloro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-acético;
- ácido 2-[6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)-2,5-difluorofenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-{2,5-difluoro-4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)-2-metilfenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-metil-6-[2-metil-4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;

- ácido 2-[2-metil-6-(2-metil-4-[[3-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-metil-6-[2-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 5 ácido 2-[2-metil-6-[2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[[4-clorofenil]carbamoil]amino)-2-metilfenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[2-fluoro-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)-2-fluorofenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 10 ácido 2-[6-[2-cloro-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-[2-cloro-4-[[fenilcarbamoil]amino]fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-[2-ciano-4-[[fenilcarbamoil]amino]fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(5-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)piridin-2-il]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 15 ácido 2-[2-metil-1-oxo-6-[5-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-metil-1-oxo-6-[5-[[fenilcarbamoil]amino]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-metil-1-oxo-6-[5-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido 2-[6-(5-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)pirazin-2-il]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-metil-1-oxo-6-[5-[[fenilcarbamoil]amino]pirimidin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-metil-1-oxo-6-[5-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pirimidin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-1-oxo-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-[2-etil-1-oxo-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-1-oxo-6-[4-[[2-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-[4-[[fenilcarbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[[3-metoxifenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 30 ácido 2-(6-[4-[[ciclohexilcarbamoil]amino]fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[[3-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[[4-metoxifenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[[4-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[[4-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 35 ácido 2-[2-etil-6-(4-[[3-fluorofenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[[3,5-dimetilfenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[(2S)-2-etil-1-oxo-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[(2R)-2-etil-1-oxo-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 40 ácido rel-2-[(2R)-6-(4-[[4-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético

- (enantiómero-1);
- ácido rel-2-[(2R)-6-(4-[[4-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-2);
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[3-metoxifenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 5 ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[4-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-acético;
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 10 ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[3,5-dimetilfenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-acético;
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-{2-cloro-4-[[fenilcarbamoil]amino]fenil}-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 15 ácido 2-(2-etil-6-{3-fluoro-4-[[fenilcarbamoil]amino]fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-(6-{4-[[ciclohexilcarbamoil]amino]-3-fluorofenil}-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{2-etil-6-{3-fluoro-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino}fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-acético;
- ácido 2-[6-(4-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido 2-[2-etil-6-(3-fluoro-4-[[3-fluorofenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[[4-clorofenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[[3,5-dimetilfenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(3-fluoro-4-[[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-{2-etil-1-oxo-6-[5-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[6-(5-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)piridin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-[5-[[fenilcarbamoil]amino]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(5-[[3,5-dimetilfenil]carbamoil]amino)piridin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 30 ácido 2-[2-etil-6-(5-[[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil]amino)piridin-2-il]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-[5-[[fenilcarbamoil]amino]pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{2-etil-1-oxo-6-[5-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}-acético;
- 35 ácido 2-[6-(5-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)pirazin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(5-[[3,5-dimetilfenil]carbamoil]amino)pirazin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(5-[[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil]amino)pirazin-2-il]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 40 ácido 2-{2-etil-1-oxo-6-[6-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]piridazin-3-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}-acético;
- ácido 2-[6-(6-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)piridazin-3-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

- ácido 2-{2-etil-1-oxo-6-[6-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino]piridin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}-acético;
- ácido 2-[6-(6-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)piridin-3-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-[6-{{fenilcarbamoil}amino}piridin-3-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 5 ácido 2-[(2S)-6-(5-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)piridin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[(2R)-6-(5-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)piridin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido rel-2-[(2R)-2-etil-1-oxo-6-[5-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético (enantiómero-1);
- 10 ácido rel-2-[(2R)-2-etil-1-oxo-6-[5-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético (enantiómero-2);
- ácido 2-(1-oxo-6-[4-{{fenilcarbamoil}amino}fenil]-2-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{1-oxo-2-propil-6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[6-(4-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- 15 ácido 2-{1-oxo-2-propil-6-[5-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}-acético;
- ácido 2-[6-(5-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)piridin-2-il]-1-oxo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido rel-2-[(1R,2S)-2-etil-1-hidroxi-6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- 20 ácido rel-2-[(1R,2S)-2-etil-1-hidroxi-6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido (2S)-3-metil-2-(2-{1-oxo-6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido)butanoico;
- ácido 2-(2-{1-oxo-6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido)acético;
- 25 ácido (2S)-3-metil-2-(2-{6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido)butanoico;
- ácido (2S)-3-metil-2-(2-{6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido)pentanoico;
- 30 ácido (2S)-2-{2-[6-(3-fluoro-4-{{3-metilfenil}carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido}-3-metilbutanoico;
- ácido (2S)-2-{2-[6-(3-fluoro-4-{{3-metilfenil}carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido}-3-metilpentanoico;
- ácido 2-{2-[6-(3-fluoro-4-{{3-metilfenil}carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido}acético;
- 35 ácido 2-{2-fluoro-1-oxo-6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[6-(4-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)fenil]-2-fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-(2-fluoro-1-oxo-6-[4-{{fenilcarbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{2-hidroxi-1-oxo-6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[6-(4-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)fenil]-2-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- 40 ácido 2-[6-(4-{{2-fluorofenil}carbamoil}amino)fenil]-2-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[6-(4-{{4-clorofenil}carbamoil}amino)fenil]-2-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[2-hidroxi-6-(4-{{3-metilfenil}carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;

- ácido 2-(2-metoxi-1-oxo-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{2-metoxi-1-oxo-6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(4-{{(3-clorofenil)carbamoil}amino}fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{(4-clorofenil)carbamoil}amino}fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 5 ácido rel-2-[(2R)-6-(4-{{(4-clorofenil)carbamoil}amino}fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-2);
- ácido rel-2-[(2R)-6-(4-{{(4-clorofenil)carbamoil}amino}fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-1);
- ácido 2-[6-(4-{{(3,5-dimetilfenil)carbamoil}amino}fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 10 ácido 2-[2-(metoximetil)-1-oxo-6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{(3-clorofenil)carbamoil}amino}-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 15 ácido 2-[2-(hidroximetil)-1-oxo-6-[4-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-(hidroximetil)-6-(4-{{(3-metilfenil)carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(1-oxo-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-(1-hidroxi-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 20 ácido 2-[6-(4-{{(3,5-dimetilfenil)carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{(3-metoxifenil)carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{(3-clorofenil)carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-[6-(4-{{(3-clorofenil)carbamoil}amino}fenil)-1-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 30 ácido 2-[2-etil-1-hidroxi-6-[5-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-1-hidroxi-6-[5-{{3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino]pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-(metoximetil)-1-oxo-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{(3-clorofenil)carbamoil}amino}fenil)-2-(metoximetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 35 ácido rel-2-[(2R)-6-(2-cloro-4-{{(3-clorofenil)carbamoil}amino}fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-6-(2-cloro-4-{{(3-clorofenil)carbamoil}amino}fenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 40 ácido rel-2-[(2R)-6-(4-{{(3-clorofenil)carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-6-(5-{{(3,4-difluorofenil)carbamoil}amino}pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-6-{5-[(ciclohexilcarbamoil)amino]pirazin-2-il}-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

- ácido 2-[(2S)-6-(4-[[3,4-difluorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-6-[2-cloro-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 5 ácido rel-2-[(2R)-1-oxo-6-(5-[[pentan-3-il]carbamoil]amino)pirazin-2-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-6-(5-[[4-etilfenil]carbamoil]amino)pirazin-2-il]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-6-[4-[(butilcarbamoil)amino]fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 10 ácido rel-2-[(2R)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-6-(5-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)pirazin-2-il]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 15 ácido rel-2-[(2R)-6-(4-[[3,5-dichlorofenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-6-(4-[[4-etilfenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-6-[4-[(ciclohexilcarbamoil)amino]fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido rel-2-[(2R)-6-(2-cloro-4-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-2-metoxi-1-oxo-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido rel-2-[(2R)-6-(4-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido rel-2-[(2R)-6-[5-[(ciclobutilcarbamoil)amino]pirazin-2-il]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una persona experta en la materia reconocerá que los compuestos de la presente invención pueden tener nombres alternativos cuando se usa un programa informático de nomenclatura química diferente.

- 30 Los siguientes compuestos ejemplificados tienen nombres químicos alternativos como se ilustra en la tabla a continuación.

Ejemplo n.º	Nombre químico	Nombres químicos alternativos
1	ácido 2-{1-oxo-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acético	ácido 2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético
10	ácido 2-(6-[4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(6-(4-(3-fenilureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético
40	ácido 2-{2-hidroxi-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(2-hidroxi-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético
42	ácido 2-{2-etil-1-oxo-5-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]acético	ácido 2-(2-etil-1-oxo-5-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]acético
47	ácido 2-{1-oxo-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético

Ejemplo n.º	Nombre químico	Nombres químicos alternativos
68	ácido 2-{1-hidroxi-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(1-hidroxi-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
69	ácido 3-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico	ácido 3-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoico
76	ácido 2-metil-2-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico	ácido 2-metil-2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoico
79	ácido 2-{2-metil-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(2-metil-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
115	ácido 2-{2-etil-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
116	ácido 2-{2-etil-1-oxo-6-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
129	ácido 2-[(2S)-2-etil-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido (S)-2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
173	ácido rel-2-[(1R,2S)-2-etil-1-hidroxi-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-((2S)-2-etil-1-hidroxi-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
175	ácido (2S)-3-metil-2-(2-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamido)butanoico	ácido (2S)-3-metil-2-(2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamido)butanoico
182	ácido 2-{2-fluoro-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(2-fluoro-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
185	ácido 2-{2-hidroxi-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(2-hidroxi-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
190	ácido 2-(2-metoxi-1-oxo-6-[4-((fenilcarbamoil)amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético	ácido 2-(2-metoxi-1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
197	ácido 2-[2-(metoximetil)-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(2-(metoximetil)-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
198	ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil)amino]-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(6-(4-(3-(3-clorofenil)ureido)-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
201	ácido 2-(1-oxo-6-[4-((fenilcarbamoil)amino)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
212	ácido rel-2-[(2R)-6-(2-cloro-4-({[3-clorofenil]carbamoil)amino]fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(6-(2-cloro-4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

Ejemplo n.º	Nombre químico	Nombres químicos alternativos
213	ácido rel-2-[(2R)-6-(2-cloro-4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(6-(2-cloro-4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
214	ácido rel-2-[(2R)-6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(6-(4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
215	ácido rel-2-[(2R)-6-(5)-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]amino]pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(6-(5-(3-(3,4-difluorofenil)ureido)pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
216	ácido rel-2-[(2R)-6-{5-[(ciclohexilcarbamoil]amino]pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido 2-(6-(5-(3-(ciclohexilureido)pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
217	ácido 2-[(2S)-6-(4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético	ácido (S)-2-(6-(4-(3-(3,4-difluorofenil)ureido)fenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(E), (I)(F), (I)(G), (I)(H), o cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como un medicamento.

- 5 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(E), (I)(F), (I)(G), (I)(H), o cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la obesidad.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(E), (I)(F), (I)(G), (I)(H), o cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

10 Típicamente, pero no de manera absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos descritos que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica, que incluyen el tratamiento de una base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos mandelatos y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos y naftalen-2-sulfonatos.

Las sales de los compuestos descritos que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido pueden prepararse haciéndolos reaccionar con una base adecuada. Tal sal farmacéuticamente aceptable puede hacerse con una base que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metal alcalino (especialmente de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (especialmente de calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales hechas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina, tri-(2-hidroxi-etil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, N,N'-bisdeshidroabietilamina, gluamina, N-metilgluamina, colidina, colina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta

invención y estas deben considerarse para formar un aspecto adicional de esta invención. Estas sales, tales como oxálico o trifluoroacetato, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Como se emplea en esta memoria, la expresión "un compuesto de Fórmula (I)" o "el compuesto de Fórmula (I)" se refiere a uno o más compuestos según la Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de los mismos. El experto en la técnica apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos o no cristalinos. En los solvatos cristalinos, se incorporan moléculas cristalinas en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos, tales como, pero sin limitación a, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en donde el agua es el disolvente incorporado en la red cristalina se denominan típicamente como "hidratos." Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

15 El experto en la técnica apreciará adicionalmente que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, que incluyen los diversos solvatos de los mismos, pueden exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad para ocurrir en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y disolución. Los polimorfos típicamente exhiben diferentes puntos de fusión, espectro IR y patrones de difracción de rayos X, que pueden usarse para la identificación. El experto en la técnica apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, mediante el cambio o ajuste de las condiciones de reacción o reactivos, usados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o disolvente puede dar como resultado a polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo en ciertas condiciones.

El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo puede existir en formas estereoisoméricas (p. ej., contienen uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Del mismo modo, se entiende que un compuesto o sal de Fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas distintas de las mostradas en la fórmula y estas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos en la presente memoria anteriormente. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantiomérica/diastereoméricamente. Se entiende que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos en la presente memoria anteriormente.

El objeto de la invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I) y siguientes, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplacen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como 2H, 3H, 11C, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 31P, 32P, 35S, 18F, 36Cl, 123I y 125I.

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo los que se incorporan en los isótopos radioactivos, tales como 3H, 14C, son útiles en fármacos y/o ensayos de distribución de tejido de sustrato. Los isótopos tritados, es decir, 3H, y carbono-14, es decir, 14C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos 11C y 18F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos 125I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotones individuales), todos útiles en imágenes cerebrales. Además, la sustitución de isótopos más pesados, tal como deuterio, es decir, 2H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo* o reducción de la dosificación necesaria y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I y siguientes de esta invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Definiciones

Se usan términos dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones pretenden aclarar, pero no limitar, los términos definidos.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se defina otra cosa, el término "alquilo" (o "alquileno") se refiere a

- una cadena alquilo lineal o ramificada, que tiene preferiblemente de uno a doce átomos de carbono, que pueden estar sin sustituir o sustituidos, saturados o insaturados con múltiples grados de sustitución, preferiblemente uno, dos o tres, incluidos dentro de la presente invención. Los sustituyentes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en halo, amino, amino sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, éster, ácido carboxílico y alquilitio. Los ejemplos de "alquilo" como se emplean en el presente documento incluyen, pero sin limitación a, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, isopentilo, n-pentilo y similares, así como versiones sustituyentes de los mismos.
- Como se emplea en esta memoria, a menos que se defina otra cosa, el término "cicloalquilo" se refiere anillo saturado, no aromático, mono o policíclico, sin sustituir o sustituido, que opcionalmente incluye un enlazador alquilenos a través del cual el cicloalquilo puede unirse. Los grupos ejemplares de "cicloalquilo" incluyen, pero sin limitación a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, así como versiones sin sustituir y sustituidas de los mismos.
- Como se emplea en esta memoria, a menos que se defina otra cosa, el término "alcoxi" se refiere al grupo $-OR^a$, donde R^a es cicloalquilo o alquilo C_1-C_4 como se ha definido anteriormente.
- Como se emplea en esta memoria, el término "amida" se refiere al grupo $-C(O)NR^cR^d$, en donde R^c y R^d son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^c es la porción restante de un aminoácido natural o no natural.
- Como se emplea en esta memoria, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático, mono o policíclico, sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen N, O y S, que incluyen N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos. Preferiblemente el anillo es de tres a ocho miembros y está totalmente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Se incluyen múltiples grados de sustitución dentro de la presente invención. Los ejemplos de grupos "heterocíclicos" incluyen, pero sin limitación a, tetrahidrofurano, piranilo, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino, piperazinilo, pirrolidinonilo, piperazinonilo, pirazolidinilo y varios de sus tautómeros.
- Como se emplea en esta memoria, el término "arilo", a menos que se defina otra cosa, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático. El sistema de anillo puede ser monocíclico o policíclico condensado (p. ej. bicíclico, tricíclico, etc.), sustituido o sin sustituir. En diversas realizaciones, el anillo arilo monocíclico es C_5-C_{10} , o C_5-C_7 , o C_5-C_6 , donde estos números de carbono se refieren al número de los átomos de carbono que forman el sistema de anillo. Un sistema de anillo C_6 , es decir, un anillo fenilo, es un grupo arilo adecuado. En diversas realizaciones, el anillo policíclico es un grupo arilo bicíclico, donde los grupos arilo adecuados son C_8-C_{12} o C_9-C_{10} . Un anillo naftilo, que tiene 10 átomos de carbono, es un grupo arilo policíclico adecuado. Los sustituyentes adecuados para arilo se describen a continuación en la definición de "sustituido opcionalmente".
- Como se emplea en esta memoria, el término "heteroarilo", a menos que se defina otra cosa, se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene un carbono o carbonos y al menos un heteroátomo. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o sin sustituir. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener de 1 a 10 heteroátomos. Un anillo heteroarilo policíclico puede contener uniones de anillo espiro o puenteados, condensados, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 8 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a: benzofurano, benzotiofeno, furano, imidazol, indol, isotiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, quinazolina, quinoxalina, tiazol y tiofeno. Los sustituyentes adecuados para heteroarilo se describen a continuación en la definición de "sustituido opcionalmente".
- Como se emplea en esta memoria, el término "ciano" se refiere al grupo $-CN$.
- Como se emplea en esta memoria, el término "acilo" se refiere al grupo $-C(O)R^b$, donde R^b es alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, como cada uno se define en la presente memoria.
- Como se emplea en esta memoria, el término "éster" se refiere al grupo $-C(O)OR^e$, donde R^e es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 .
- Como se emplea en esta memoria, el término "urea" se refiere al grupo $-NR^cC(O)NR^d$, en donde R^c y R^d son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 .
- Como se emplea en esta memoria, el término "opcionalmente" significa que puede o no puede ocurrir el evento o eventos descritos posteriormente, e incluye tanto el evento o eventos que ocurren y el evento o eventos que no ocurren.
- Como se emplea en esta memoria, a menos que se defina otra cosa, la frase "sustituido opcionalmente" o variaciones de los mismos denotan una sustitución opcional, que incluye múltiples grados de sustitución, con uno o más grupos sustituyentes, preferiblemente uno, dos o tres. La frase no debería interpretarse como duplicativa de las

sustituciones descritas y representadas en la presente memoria. Los grupos sustituyentes opcionales ejemplares incluyen acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro.

Composiciones farmacéuticas

5 La invención proporciona además una composición farmacéutica (también denominada formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes (también denominados vehículos y/o diluyentes en la técnica farmacéutica). Los excipientes son aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreos para el receptor de los mismos (es decir., el paciente).

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de Fórmula I o sal del mismo con al menos un excipiente.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I o sal del mismo o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz de modo que podrían administrarse múltiples formas de dosificación unitaria en un momento dado para conseguir la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Son formulaciones de dosificación unitaria preferidas las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Además, dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vías oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el principio activo con el excipiente o los excipientes.

25 Cuando se adapta para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades discretas tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto o la sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también pueden incorporarse en un dulce, una oblea y/o formulación de cinta lingual para administración como una medicina "de disolución rápida".

30 Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Se preparan polvos o gránulos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar, tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saporíferos, conservantes, dispersantes y colorantes.

35 Se preparan cápsulas preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y gelatina formada por relleno o vainas no gelatinosas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de relleno. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad de la medicina cuando se ingeria la cápsula.

45 Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorante de maíz, gomas sintéticas y naturales tales como goma arábiga, tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

50 Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante, y formando comprimidos por presión. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, triturado convenientemente, con un diluyente o una base como se ha descrito anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa y alginato, gelatina o polivinil pirrolidona, un retardante en solución tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectando un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y pasándolo a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede procesarse a través de la máquina de comprimidos y el resultado es balas formadas de forma imperfecta rotas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen al comprimido formando troqueles por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se

comprime después en comprimidos. El compuesto o sal de la presente invención también puede combinarse con un vehículo inerte de flotación libre y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. Puede proporcionarse un recubrimiento protector opaco claro que consiste en una capa de sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico, y una capa de pulido de cera. Puede añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones.

Pueden prepararse fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en forma de dosificación unitaria de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de principio activo. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto o sal del mismo de la invención en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que se preparan elixires mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto o sal de la invención en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietilen sorbitol éteres, conservantes, aditivos saporíferos tales como aceite de menta piperita, edulcorantes naturales, sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo material en partículas en polímeros, ceras o similares.

En la presente invención, se prefieren comprimidos y cápsulas para suministro de la composición farmacéutica.

Como se usa en esta memoria, el término "tratamiento" incluye profilaxis y se refiere a aliviar la afección específica, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, ralentizar o eliminar la progresión de la afección, y evitar o retardar la reaparición de la afección en un paciente o sujeto previamente aquejado o diagnosticado. Se consigue típicamente profilaxis (o prevención o retardo de la aparición de enfermedad) administrando un fármaco de una manera igual o similar a como se haría a un paciente con la enfermedad o afección desarrollada.

La presente invención proporciona un método de tratamiento en un mamífero, especialmente un ser humano, que padece obesidad, diabetes, hipertensión, depresión, ansiedad, drogadicción, adición a sustancias o una combinación de las mismas. Dicho tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o sal del mismo a dicho mamífero, particularmente un ser humano. El tratamiento también puede comprender la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I o sal del mismo a dicho mamífero, particularmente un ser humano.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o especialista clínico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa que cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado tratamiento mejorado, curación, prevención o alivio de una enfermedad, un trastorno o efecto secundario, o una reducción en la velocidad de avance de una enfermedad o un trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal. Para su uso en terapia, pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I, así como sales del mismo, como el producto químico sin procesar. Adicionalmente, el principio activo puede presentarse como una composición farmacéutica.

Aunque es posible que, para su uso en terapia, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o sal del mismo como el producto químico sin procesar, se presenta típicamente como el principio activo de una composición o formulación farmacéutica.

La cantidad terapéuticamente eficaz precisa de un compuesto o sal del mismo de la invención dependerá de varios factores, incluyendo, pero sin limitación, la edad y el peso del sujeto (paciente) que se trate, el trastorno preciso que requiera tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica, y la vía de administración, y en última instancia estará a discreción del médico o veterinario a cargo. Típicamente, un compuesto de Fórmula I o sal del mismo se proporcionará para el tratamiento en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (paciente, mamífero) al día y más habitualmente en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Las dosificaciones diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente de 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad puede proporcionarse en una única dosis por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o más) de subdosis al día de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I en sí mismo. Deberían ser apropiadas dosificaciones similares para el tratamiento (incluyendo profilaxis) de las otras afecciones indicadas en el presente documento para el tratamiento. En general, la determinación de la dosificación apropiada puede conseguirse fácilmente por un experto en medicina o la técnica farmacéutica.

Adicionalmente, la presente invención comprende un compuesto de Fórmula I o sal del mismo o una composición farmacéutica del mismo con al menos otro fármaco antiobesidad y/o al menos un fármaco antidiabetes. Dichos

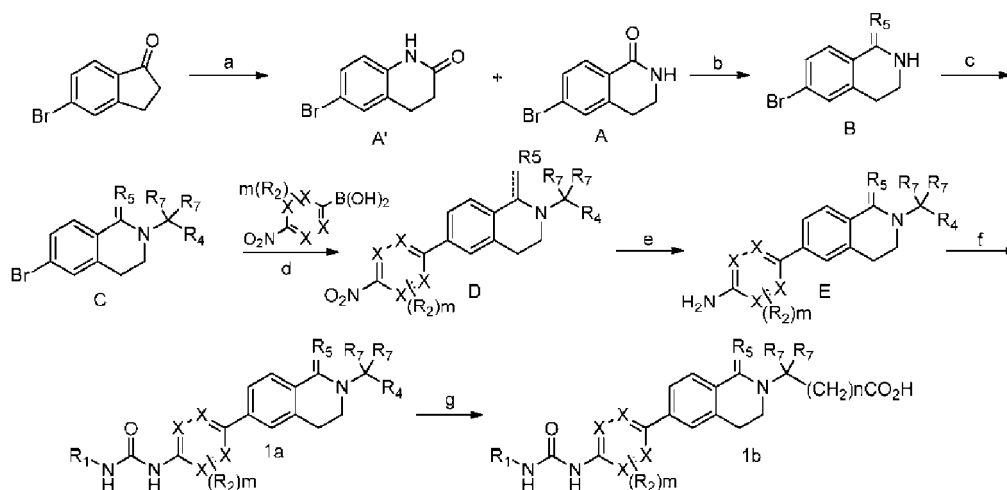
fármacos antiobesidad pueden incluir, por ejemplo, metformina (o glucófago), antagonistas del receptor CB1, agonistas de GLP-1, antagonistas opioides e inhibidores de la recaptación de neurotransmisores. Cuando un compuesto de la invención se emplea en combinación con otro fármaco antiobesidad o fármaco antidiabetes, se apreciará por los expertos en la materia que la dosis de cada compuesto o fármaco de la combinación puede diferir de cuando el fármaco o compuesto se usa solo. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente y determinarán dosis apropiadas. La dosis apropiada del compuesto de Fórmula I o sal del mismo y el otro agente o los otros agentes terapéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado, y con la experiencia y discreción del médico o especialista clínico a cargo.

Preparación de compuestos

10 Esquemas de síntesis genéricos

Los compuestos de esta invención pueden hacerse mediante una variedad de métodos, que incluyen métodos sintéticos estándar bien conocidos. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se muestran a continuación y después, se preparan los compuestos específicos en los ejemplos de trabajo. El experto en la materia apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos descritos en la presente memoria, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector que es estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio deseado o compuesto diana. En todos los esquemas descritos a continuación, se emplean grupos protectores cuando sean necesarios grupos sensibles o reactivos según los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan según los métodos convencionales de síntesis orgánica (T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) Protecting Groups in Organic Syntheses, John Wiley & Sons, incorporados por referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la materia. La selección de procesos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deberán ser consistentes con la preparación de los compuestos de la presente invención.

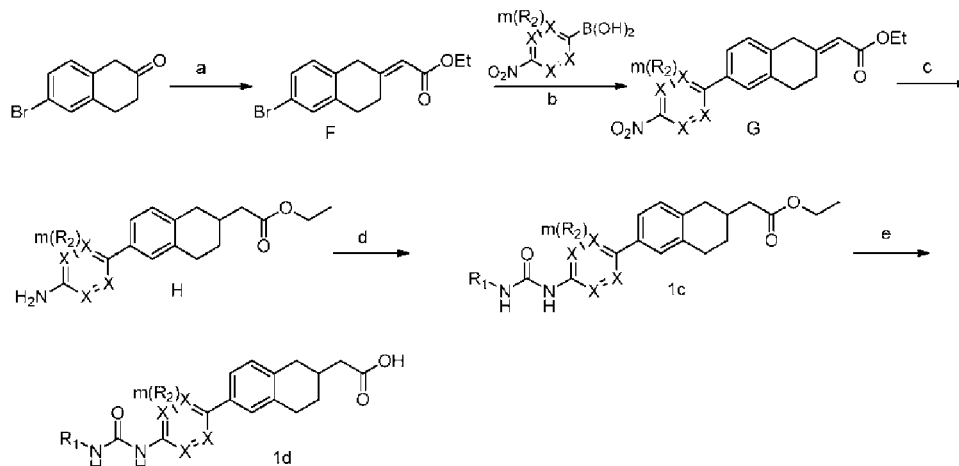
25 La síntesis de los compuestos de la Fórmula general (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden realizarse como se explica a continuación en los Esquemas 1-15 por los expertos en la materia. En la siguiente descripción, los grupos son como se definen anteriormente para los compuestos de Fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se fabrican a partir de materiales disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia.



Esquema 1. Reactivos y condiciones: a) NaN₃, MeSO₃H, CH₂Cl₂, TA; b) BH₃:SMe₂, THF, 60 °C; c) X-C(R₇) (R₇)R₄, Et₃N, CH₂Cl₂, TA; d) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C; e) Pd al 10 %/C, EtOH, H₂, TA; f) R₁NCO, Et₃N, THF, TA; g) LiOH, THF-H₂O, TA.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustran en el Esquema 1. El intermedio **A** puede obtenerse por reacción de transposición de 5-bromo-1-indanona con NaN₃ en MeSO₃H, en disolventes tales como CH₂Cl₂. La reducción del intermedio **A** con un agente reductor, tal como BH₃:SMe₂ en disolventes tales como THF proporciona el intermedio **B** (R₅=H) que puede alquilarse usando el haluro de alquilo apropiadamente sustituido (X-C(R₇)(R₇)R₄) y una base, tal como Et₃N en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia para formar **C**. El intermedio **A** también puede alquilarse directamente con un haluro de alquilo apropiadamente sustituido en condiciones similares para formar el intermedio **C** donde R₅ es oxo. El acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio del intermedio **C** con un ácido o éster borónico apropiadamente sustituido en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃ en condiciones convencionales proporciona el intermedio **D**. La reducción del grupo funcional nitro en **D** en condiciones convencionales de reducción de hidrogenación proporciona el intermedio anilina

E. El acoplamiento de **E** con el isocianato apropiadamente sustituido proporciona compuestos de urea de Fórmula (I) (**1a** donde R_5 es H). En el compuesto **1a** donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, la hidrólisis del grupo éster con una base, tal como LiOH proporciona otro compuesto de Fórmula (I) (**1b**) donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ respectivamente.

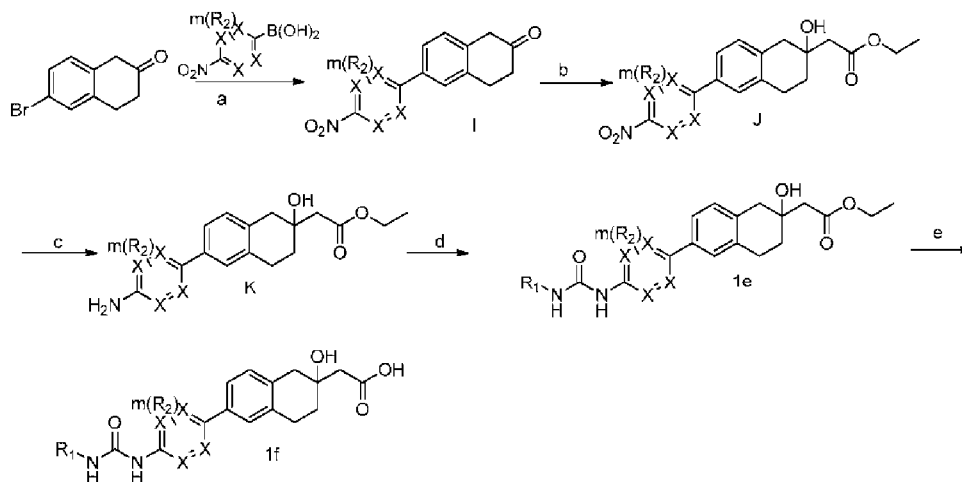


Esquema 2. Reactivos y condiciones: a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, NaH, DMF, TA; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , Dioxano- H_2O , 80°C ; c) Pd/C, MeOH, H_2 , TA; d) R_1NCO , Et_3N , THF, TA; e) LiOH, THF- H_2O , TA.

5

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 2. El intermedio **F** puede prepararse a partir de 6-bromo-2-tetralona usando condiciones de reacción de Wittig convencionales, tales como $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ con una base, tal como NaH en un disolvente, tal como DMF. El acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio de **F** con un ácido/éster borónico apropiadamente sustituido en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 proporciona el intermedio nitro **G**. La reacción de reducción de hidrogenación convencional convierte **G** a la anilina **H** que puede acoplarse con un isocianato apropiadamente sustituido (R_1NCO) para formar un compuesto de Fórmula (I) (**1c**). El éster en **1c** puede hidrolizarse adicionalmente en condiciones básicas, tales como LiOH en THF- H_2O a otro compuesto de Fórmula (I) (**1d**).

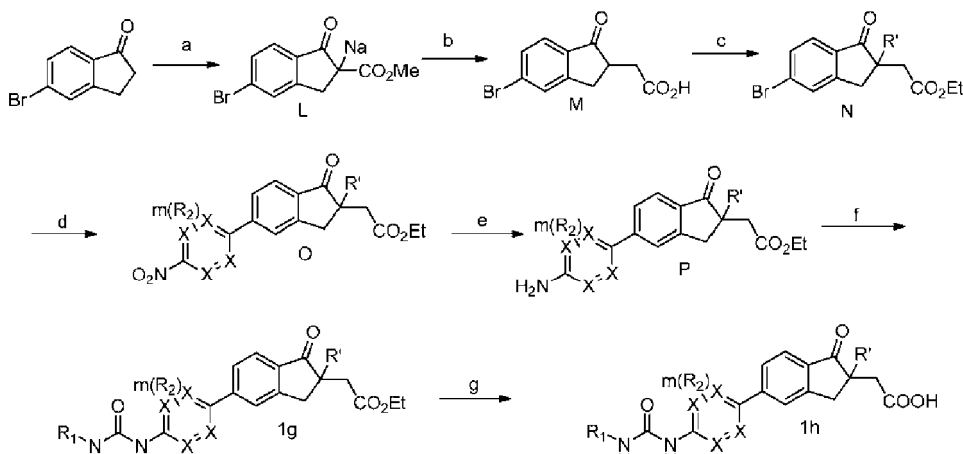
10



Esquema 3. Reactivos y condiciones: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , Dioxano- H_2O , 80°C ; b) EtOAc, LiHMDS, THF, -78°C a TA; c) Pd/C, MeOH, H_2 , TA; d) R_1NCO , Et_3N , THF, TA; e) NaOH, MeOH-THF- H_2O , TA.

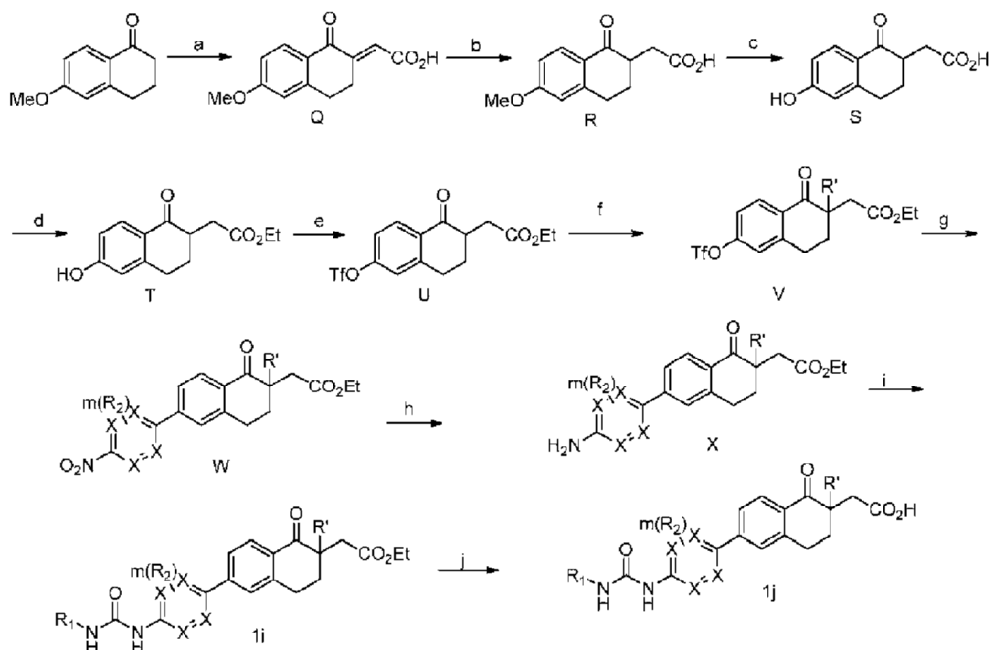
15 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 3. El acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio de 6-bromo-2-tetralona con un ácido/éster borónico apropiadamente sustituido proporciona el intermedio **I** que puede convertirse al intermedio **J** en presencia de acetato de etilo en Li-HMDS en un disolvente, tal como THF. La reducción del grupo nitro en **J** usando condiciones de hidrogenación convencionales proporciona la anilina **K** que puede acoplarse con un isocianato apropiadamente sustituido (R_1NCO) para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) (**1e**). La hidrólisis adicional del grupo éster en **1e** con una base, tal como NaOH en un disolvente, tal como MeOH-THF- H_2O proporciona otro compuesto de Fórmula (I) (**1f**).

20



Esquema 4. Reactivos y condiciones: a) $\text{CO}(\text{OMe})_2$, NaH, THF, 75 °C; b) $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, THF, 75 °C; c) NaH, $\text{R}'\text{-X}$, DMF, TA; d) ácido/éster borónico sustituido, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , Dioxano- H_2O , 80 °C; e) $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$, $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$, 85 °C; f) R_1NCO , Et_3N , THF, TA; g) LiOH, Dioxano- H_2O , TA.

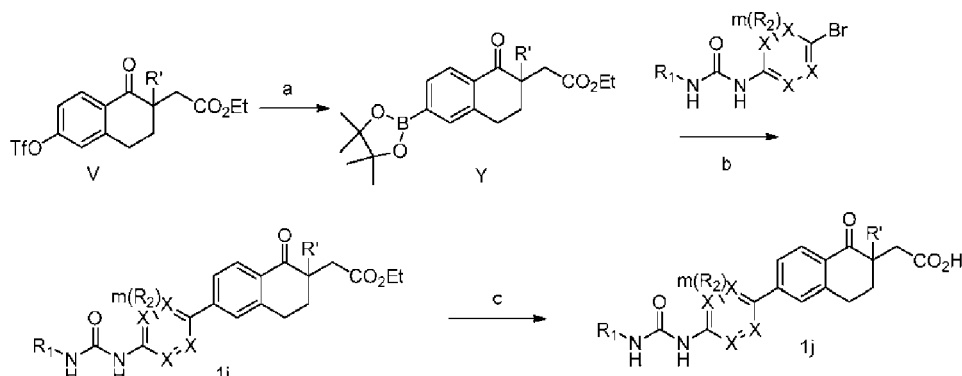
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustran en el Esquema 4. La 5-bromoindanona puede convertirse al intermedio L en presencia de NaH y carbonato de dimetilo. El intermedio L puede convertirse al intermedio M con bromoacetato de etilo seguido de condiciones de descarboxilación. La alquilación de M con un agente de alquilación apropiadamente sustituido, tal como haluro de alquilo (p. ej. $\text{R}'\text{-X}$ en donde R' puede ser alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ sustituido, y X puede ser halo tal como yodo) proporciona el intermedio N que puede convertirse a los compuestos de Fórmula (I) (1 g, 1 h) usando condiciones de acoplamiento Suzuki, reducción nitro, formación de urea y/o hidrólisis posterior como se describe en el Esquema 1-2. El intermedio M también puede someterse a una transformación química similar (condiciones de acoplamiento de Suzuki, reducción nitro, formación de urea y/o hidrólisis posterior) para formar compuestos de Fórmula (I) (1 g, 1 h) donde R' es H.



Esquema 5. Reactivos y condiciones: a) ácido glicoxálico, H_2SO_4 , diglima, 85 °C; b) Zn, AcOH, 80 °C; c) HBr ac., 100 °C; d) MeSO_3H , EtOH, TA; e) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Et_3N , TA; f) $\text{R}'\text{-X}$, NaH, DMF, TA; g) ácido/éster borónico sustituido, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , Dioxano- H_2O , 80 °C; h) Pd/C, H_2 , EtOH, TA; i) R_1NCO , Et_3N , THF, TA; j) LiOH, $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$, TA.

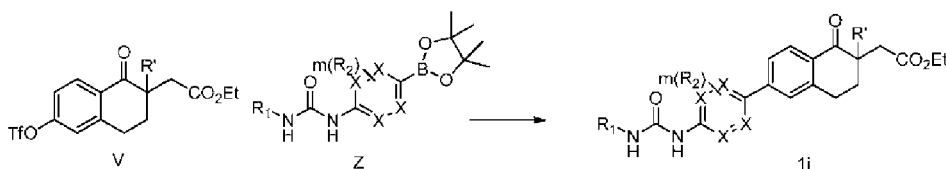
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustran en el Esquema 5. 6-Metoxitetralona puede convertirse al intermedio C usando ácido glicoxálico seguido de ácido sulfúrico en diglima en condiciones de calentamiento. La reducción de la olefina en presencia de condiciones de reducción, tales como Zn en AcOH proporciona el intermedio R que puede desmetilarse usando HBr acuoso para proporcionar el compuesto de fenol S. La ésterificación de S en condiciones convencionales proporciona el éster T, donde el grupo funcional fenol puede protegerse como triflato U usando anhídrido triflato en condiciones básicas. La alquilación de U con haluro de alquilo

apropiadamente sustituido ($R'-X$), tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo o yoduro de trifluoroetilo, proporciona el intermedio **V** que puede convertirse a los compuestos de Fórmula (I) (**1i**, **1j**) usando condiciones de acoplamiento de Suzuki, reducción nitro, formación de urea y/o la hidrólisis posterior como se describe en el Esquema 1-2. El intermedio **U** también puede someterse a una transformación química similar (condiciones de acoplamiento de Suzuki, reducción nitro, formación de urea y/o la hidrólisis posterior) para formar compuestos de Fórmula (I) (**1i**, **1j**) donde R' es H.



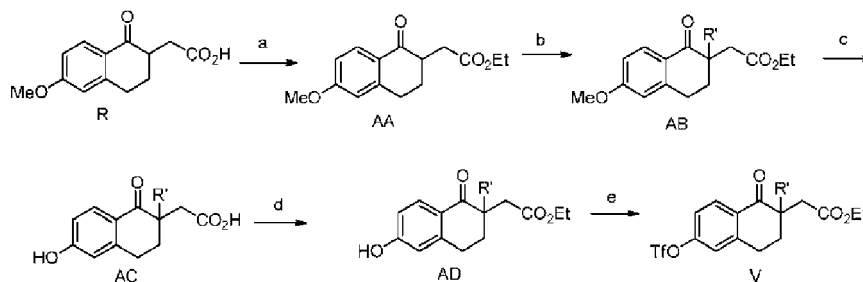
Esquema 6. Reactivos y condiciones: a) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, KOAc, Dioxano, 100 °C; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CS_2CO_3 , Dioxano- H_2O , 80 °C; c) LiOH, $\text{EtOH-H}_2\text{O}$, TA.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustran en el Esquema 6. El intermedio **V** puede convertirse a éster borónico, que después puede someterse a reacción de Suzuki catalizada por paladio con haluro de arilo o heteroarilo apropiadamente sustituido para formar compuestos de Fórmula (I) (**1i**). Los haluros de arilo o heteroarilo apropiadamente sustituidos pueden prepararse usando condiciones de reacción conocidas por los expertos en la materia, p. ej. mediante el acoplamiento de las aminas apropiadamente sustituidas con los isocianatos apropiadamente sustituidos. **1i** puede convertirse posteriormente a otros compuestos de Fórmula (I) (**1j**) mediante condiciones de hidrólisis convencionales.



Esquema 7.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustran en el Esquema 7 por la inversión de los socios de acoplamiento como en el Esquema 6. El intermedio **V** puede acoplarse con el éster borónico **Z** apropiadamente sustituido para formar compuestos de Fórmula (I) (**1i**) usando condiciones de acoplamiento de Suzuki catalizadas por paladio. Puede prepararse el éster borónico **Z** apropiadamente sustituido usando condiciones de reacción conocidas por los expertos en la materia, p. ej. convirtiendo el haluro de arilo o heteroarilo apropiadamente sustituido a ésteres borónicos usando bis-pinacolato diborano en presencia de KOAc y una cantidad catalítica de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ en un disolvente, tal como DMF en condiciones de calentamiento.

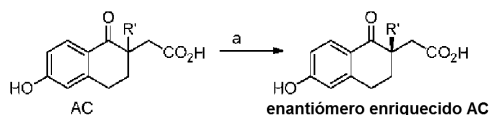


Esquema 8. Reactivos y condiciones: a) MeSO_3H , EtOH, TA; b) $R'-X$, NaH, DMF, TA; c) HBr ac., 100 °C; d) MeSO_3H , EtOH, TA; e) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Et_3N , TA.

El intermedio **V** también puede prepararse como se ilustra en el Esquema 8. La esterificación de **R** proporciona el éster **AA** que puede alquilarse con un haluro de alquilo apropiadamente sustituido ($R'-X$), tal como MeI, EtI y yoduro de trifluoroetilo para dar el intermedio **AB**. La desmetilación de **AB** proporciona el fenol **AC** que puede esterificarse

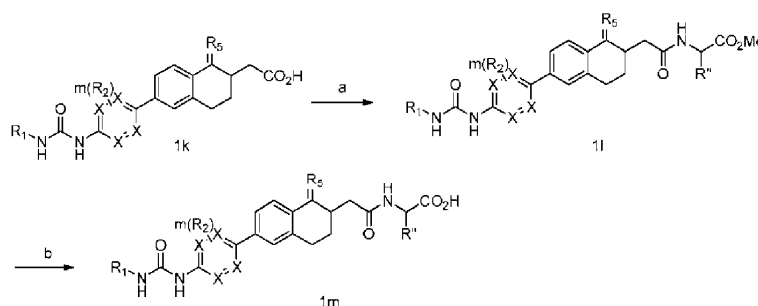
para proporcionar **AD**. Después, el grupo fenol puede protegerse como triflato para formar el intermedio **V**. El intermedio **V** puede convertirse a los compuestos de Fórmula (I) usando los Esquemas 5-7 descritos anteriormente.

- 5 Los compuestos enriquecidos enantioméricamente pueden obtenerse por separación quiral de los intermedios o compuestos apropiados de Fórmula (I). Por ejemplo, para la mezcla racémica de compuestos **1i**, pueden separarse enantiómeros puros en la columna quiral usando columnas quirales, tales como CHIRAL PAKIA (4,6x250 mm) de 5 μ y las fases móviles apropiadas para dar compuestos enriquecidos enantioméricamente de **1i**. Los compuestos enriquecidos enantioméricamente de **1i** pueden someterse después a una transformación adicional, tal como hidrólisis de éster para proporcionar compuestos enriquecidos enantioméricamente de **1j**.



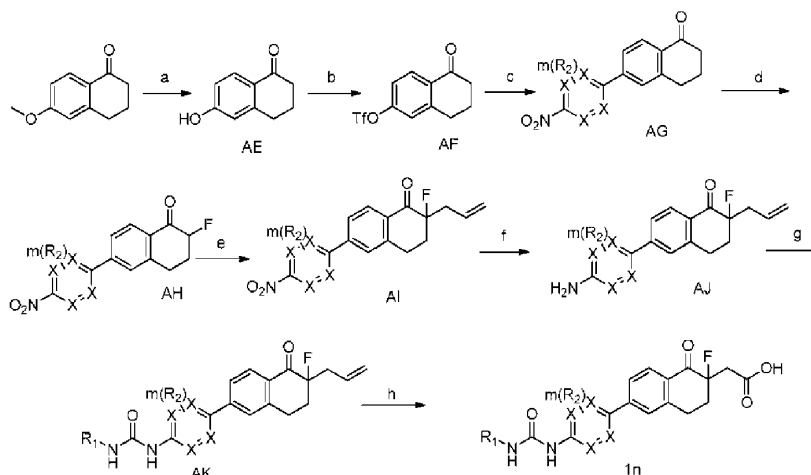
Esquema 9. Reactivos y condiciones: a) Cinchonidina, IPA-H₂O, 80 °C - TA, 24 h después HCl 6 N.

- 10 Alternativamente, pueden obtenerse compuestos enriquecidos enantioméricamente mediante resolución química de mezcla racémica de compuestos. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 9, el intermedio racémico **AC** puede resolverse a **AC** puro enantiomérico usando cinchonidina en presencia de disolventes, tales como IPA-H₂O. El intermedio **AC** enriquecido enantioméricamente puede convertirse después a compuestos enriquecidos enantioméricamente de Fórmula (I) (**1i**, **1j**) usando reacciones similares a las descritas en los Esquemas 5-8.



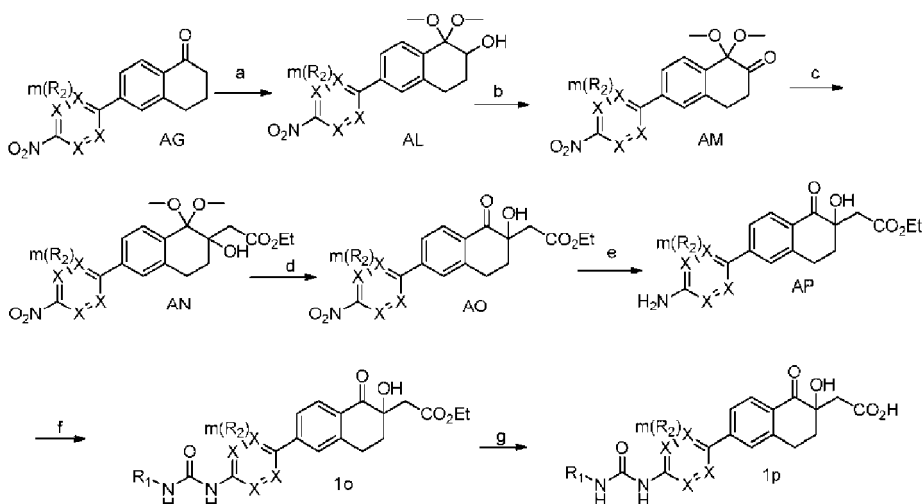
Esquema 10. Reactivos y condiciones: a) HATU, THF, éster metílico del aminoácido (NH₂-CH(R'')CO₂Me), TA; b) LiOH, THF-H₂O, TA.

- 15 El compuesto de Fórmula (I) puede convertirse a otro compuesto de Fórmula (I) usando una transformación química conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 10, el compuesto de Fórmula (I) (**1k**) puede acoplarse con éster metílico de aminoácido (NH₂-CH(R'')CO₂Me) en condiciones de acoplamiento conocidas por los expertos en la materia a otro compuesto de fórmula I (**1i**) que después, puede hidrolizarse para formar un compuesto de Fórmula (I) (**1m**).
- 20



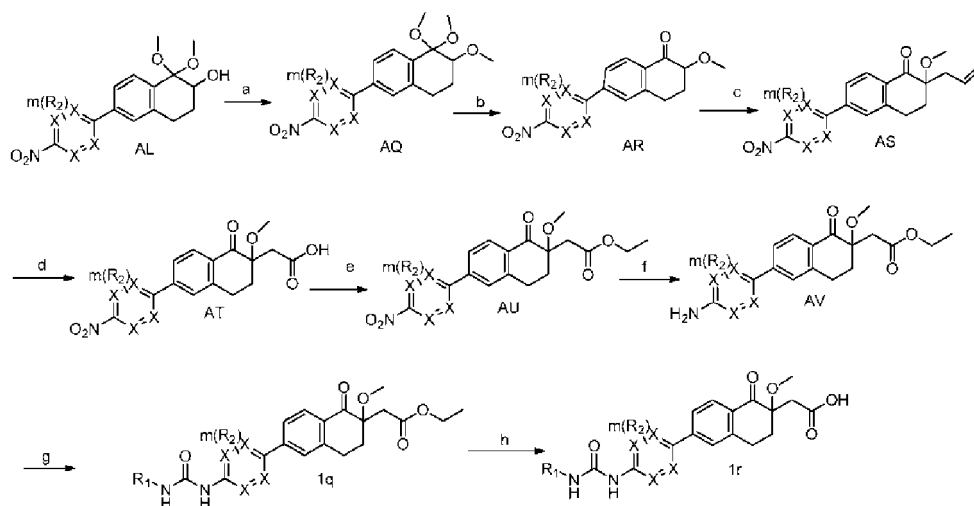
Esquema 11. Reactivos y condiciones: a) HBr ac. reflujo; b) Tf₂O, DMAP, Py, TA; c) ácido o éster aril/heteroarilborónico sustituido, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C; d) selectfluor, MeOH, 80 °C; e) Bromuro de alilo, TB Al, KOH, TA; f) Fe/NH₄C1, EtOH, H₂O, Reflujo; g) R₁NCO, Et₃N, THF, TA; h) KMnO₄, NaIO₄, acetona-H₂O, TA.

- 5 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustran en el Esquema 11. 6-Metoxi-1-tetralona puede desmetilarse para dar el fenol **AE** que después, se protege como triflato **AF**. El acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio de **AF** con ácido o éter aril/heteroarilborónico proporciona **AG** que puede fluorinarse para dar **AH**. La alquilación con bromuro de alquilo proporciona **AI** que puede reducirse mediante condiciones de hidrogenación para proporcionar **AJ**. El acoplamiento de **AJ** con el isocianato apropiadamente sustituido proporciona **AK**. La oxidación de **AK** con agentes de oxidación, tales como KMnO_4 y NaIO_4 en disolventes, tales como acetona-agua proporciona un compuesto de Fórmula (I) (**1n**).



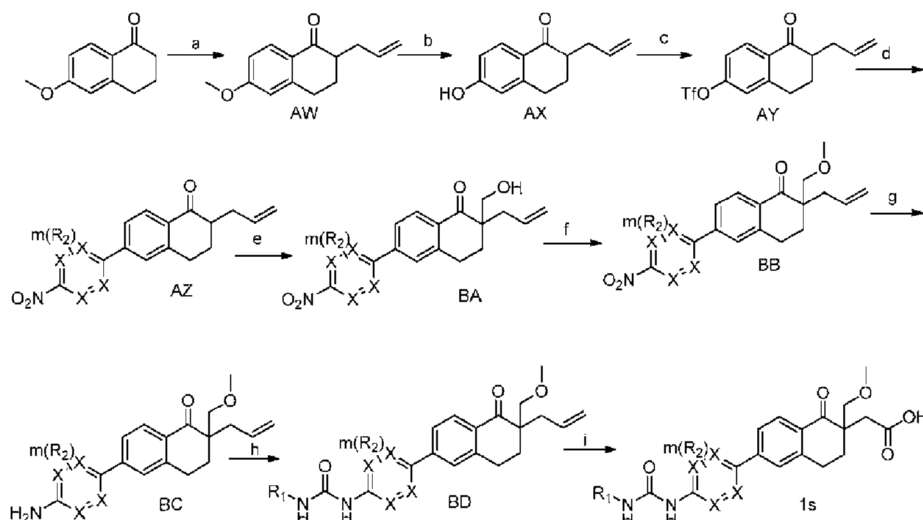
Esquema 12. Reactivos y condiciones: a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, KOH , MeOH , TA; b) Dicromato de piridinio, AcOH , CH_2Cl_2 , TA; c) LiHMDS , EtOAc , THF , 0°C a TA; d) HCl 3 N, MeOH , TA; e) Pd/C , H_2 , EtOH , TA; f) R_1NCO , Et_3N , THF , TA; g) LiOH , $\text{MeOH-THF-H}_2\text{O}$, TA.

- 10 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustran en el Esquema 12. La hidroxilación de **AG** proporciona **AL** que puede oxidarse a cetona **AM**. La adición de EtOAc en LiHMDS a la cetona **AM** proporciona **AN** que después reacciona con HCl 3N para proporcionar **AO**. La hidrogenación del grupo nitro en **AO** de anilina **AP** que puede reaccionar con isocianato apropiadamente sustituido para proporcionar un compuesto de urea de Fórmula (I) (**1o**). La hidrólisis de **1o** proporciona otro compuesto de Fórmula (I) (**1p**).



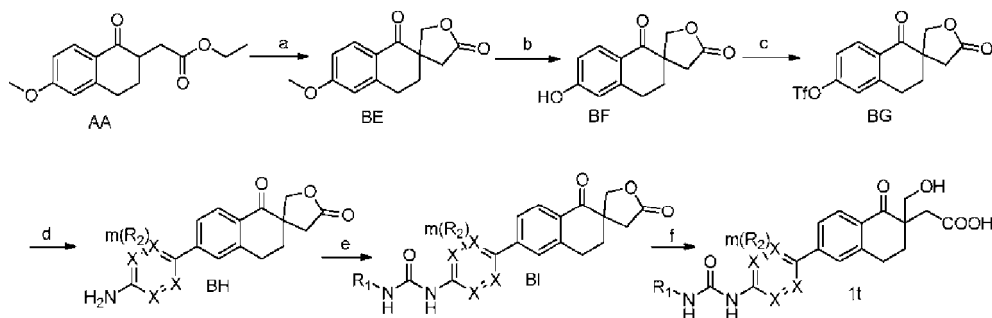
Esquema 13. Reactivos y condiciones: a) NaH , MeI , THF , TA; b) HCl 3 N, EtOH , TA; c) Bromuro de alilo, TBAl , KOH , tolueno, TA; d) KMnO_4 , NaIO_4 , TA; e) MeSO_3H , EtOH , TA; f) $\text{Fe-NH}_4\text{Cl}$, $\text{EtOH-H}_2\text{O}$, 90°C ; g) R_1NCO , Et_3N , THF , TA; h) LiOH , $\text{THF-H}_2\text{O}$, TA, 12 h.

- 15 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustran en el Esquema 13. La alquilación del intermedio **AL** con un agente de alquilación, tal como MeI en condiciones básicas proporciona **AQ** que después reacciona con HCl para proporcionar cetona **AR**. La alquilación de **AR** con bromuro de alilo proporciona **AS** que puede oxidarse a ácido **AT**. La esterificación de **AT** proporciona **AU** que después se somete a reducción y formación de urea para formar un compuesto de Fórmula (I) (**1q**). La hidrólisis posterior de **1q** proporciona otro compuesto de Fórmula (I) (**1r**).
- 20



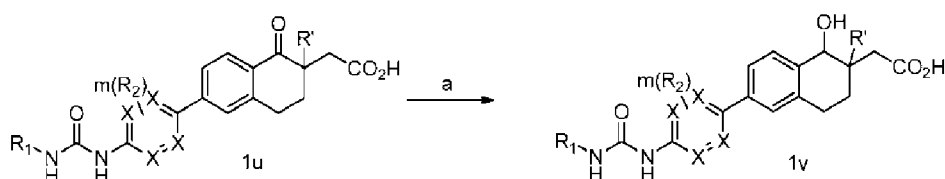
Esquema 14. Reactivos y condiciones: a) Bromuro de alilo, K₂CO₃, THF, TA; b) BBr₃, CH₂Cl₂, TA; c) Tf₂O, Py, CH₂Cl₂, TA; d) ácido/éster aril/heteroaril/heteroarilborónico sustituido, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C; e) HCHO, NaOH 2 N, THF, TA; f) NaH, MeI, THF, TA; g) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 90 °C; h) R₁NCO, Et₃N, THF, TA; i) KMnO₄, NaIO₄, Acetona-H₂O, TA.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustran en el Esquema 14. La alquilación de 6-metoxi-1-tetralona con bromuro de alilo en condiciones básicas proporciona **AW**. La desmetilación de **AW** da el fenol **AX** que forma el triflato **AY** usando condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia. El acoplamiento de Suzuki de **AY** con ácido o éster borónico apropiadamente sustituido proporciona el intermedio nitro de **AZ** que después reacciona con formaldehído para formar el alcohol **BA**. La alquilación del alcohol con un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo proporciona **BB**. La hidrogenación del grupo nitro en **BB** proporciona la anilina **BC** que después, puede reaccionar con un isocianato apropiadamente sustituido para formar un compuesto de urea **BD**. La oxidación de la olefina en **BC** proporciona un compuesto de Fórmula (I) (**1s**).



Esquema 15. Reactivos y condiciones: a) HCHO, NaOH 2 N, THF, TA; b) HBr ac., 100 °C; c) Tf₂O, Py, CH₂Cl₂, TA; d) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C; e) R₁NCO, Et₃N, THF, TA; f) LiOH, THF-H₂O, TA;

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustran en el Esquema 15. El éster cíclico **BE** puede formarse a partir del intermedio **AA** usando formaldehído en NaOH y THF como disolvente. La desmetilación de **BE** con HBr acuoso proporciona el fenol **BF** que puede convertirse al triflato **BG** usando anhídrido triflato y piridina. El acoplamiento de Suzuki de **BG** con un ácido o éster borónico apropiadamente sustituido proporciona la anilina **BH**. El acoplamiento de **BH** con un isocianato apropiadamente sustituido proporciona urea **BI** que puede hidrolizarse para formar un compuesto de Fórmula I (**1t**).



Esquema 16. Reactivos y condiciones: a) NaBH₄, MeOH, TA.

Un compuesto de Fórmula (I) puede convertirse a otro compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, como se ilustra en el Esquema 16, un compuesto de Fórmula I (**1u**) puede reducirse, en condiciones de reducción convencionales conocidas por los expertos en la materia, a alcohol como en el compuesto **1v**.

Experimentales

- 5 Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino más bien proporcionar orientación a los expertos en la materia para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que varios cambios y modificaciones pueden hacerse dentro del espíritu y alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, los reactivos están disponibles en el mercado o se preparan según los procedimientos de la bibliografía. Los símbolos y convenciones usados en las descripciones de procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry.

En los Ejemplos:

- 15 Los desplazamientos químicos se expresan en unidades de partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuarteto), dd (doble doblete), dt (doble triplete), m (multiplete), a (amplio).

La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice.

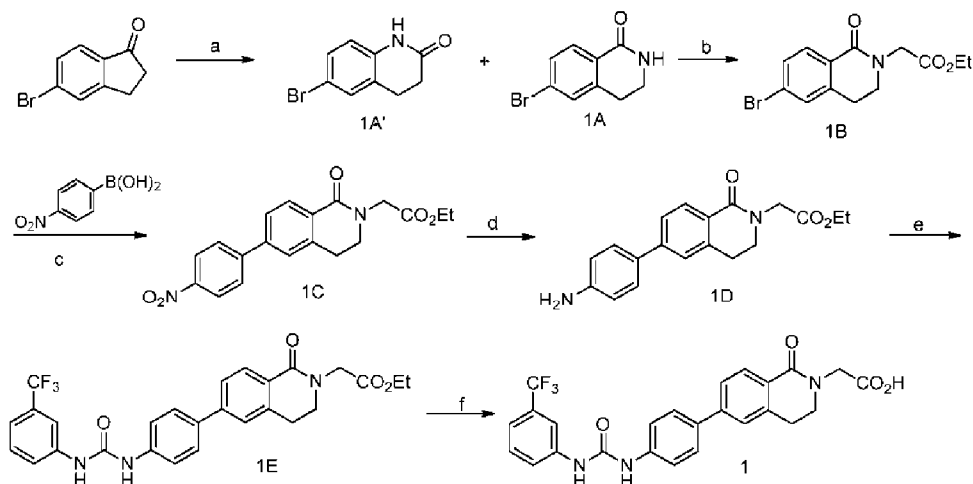
Los programas de nomenclatura usados son ACDLABs 11,0 Namebatch, ACD IUPAC o Chem Draw.

20 Abreviaturas

	BH ₃ :SMe ₂	borano:sulfuro de dimetilo
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CHCl ₃	cloroformo
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
25	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Et ₃ N	trietilamina
	EtOAc	acetato de etilo
30	EtOH	etanol
	Fe	hierro
	h	hora(s)
	H ₂	gas hidrógeno
	H ₂ O	agua
35	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HBr	ácido hidrobromico
	HCl	ácido hidroclicó
	KOH	hidróxido de potasio
	KMnO ₄	permanganato de potasio
40	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	LiOH	hidróxido de litio
	NaH	hidruro sódico

	NaIO ₄	periyodato sódico
	NaN ₃	azida sódica
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	MeI	yoduro de etilo
5	MeOH	metanol
	MeSO ₃ H	ácido metanosulfónico
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(PPh ₃) ₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfino)paladio (0)
	Py	piridina
10	ta	temperatura ambiente
	TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
	THF	tetrahidrofurano
	Tf ₂ O	anhídrido triflato

Ejemplo-1



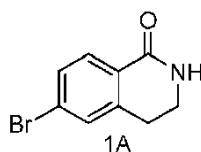
Reactivos y condiciones: a) NaN₃, MeSO₃H, CH₂Cl₂, TA, 8 h; b) BrCH₂CO₂Et, NaH, THF, TA, 3 h; c) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 5 h; d) Pd al 10 %/C, EtOH, H₂, TA, 4 h; e) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; f) LiOH, THF-H₂O, TA, 14 h.

15

Procedimientos:

Ácido 2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acético:

6-Bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (1A):

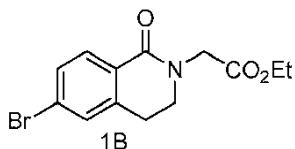


20 Se añadió en porciones NaN₃ (6,2 g, 94,78 mmol) a una solución de 5-bromo-1-indanona (10 g, 47,39 mmol) en 40 ml de mezcla de ácido metanosulfónico y diclorometano (1:1) a 0 °C-5 °C. La mezcla resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C en un baño enfriado con hielo, se neutralizó con NaOH ac. al 5 %, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el

25

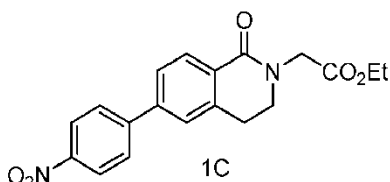
compuesto del título (6,4 g, 60 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,5 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 6,1 (s a, 1H), 3,6 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H).

2-(6-Bromo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de etilo (1B):



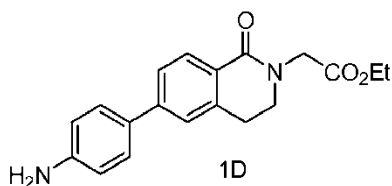
- 5 Se añadió en porciones NaH (0,42 g, 17,7 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto del Ejemplo 1A (2 g, 8,8 mmol) en THF (40 ml), y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, se añadió bromoacetato de etilo (2,2 g, 13,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,3 g, 80 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 4,24 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

2-(6-(4-Nitrofenil)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de etilo (1C):



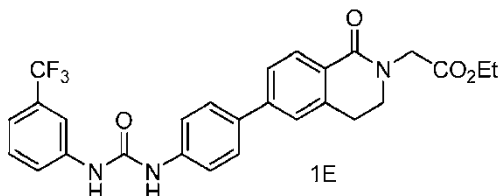
- 15 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,133 g, 0,115 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 1B (3 g, 9,6 mmol) en 35 ml de una mezcla 1,4 dioxano-H₂O (5:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (9,38 g, 28,7 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (1,6 g, 9,6 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 10 min. Después, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 h, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (2 g, 64 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,33-8,3 (m, 2H), 8,2 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,61 (dd, *J*₁ = 2,1 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,25 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,72 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,3 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

2-(6-(4-aminofenil)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de etilo (1D):



- 25 Se añadió Pd al 10 %/C en exceso (0,5 g) a una solución de producto del Ejemplo 1C (1,1 g, 3,09 mmol) en 20 ml de etanol, y la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se filtró sobre un lecho de celite, y el filtrado se retiró a presión reducida y se trituró con éter dietílico y pentano para proporcionar el compuesto del título (0,97 g, 97 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,7 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,15 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,69 (s a, 2H), 3,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

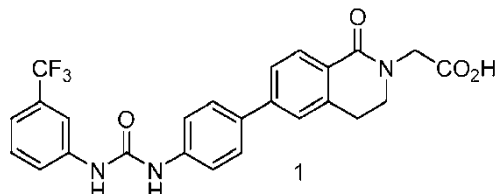
2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de etilo (1E):



- 35 Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,14 g, 0,769 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 1D (0,25 g, 0,76 mmol) y trietilamina (0,23 g, 2,3 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se trituró con éter dietílico y pentano para

proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 66 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,1 (s a, 1H), 8,97 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,9 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,71-7,5 (m, 8H), 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,17 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,07 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ácido 2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acético (1):



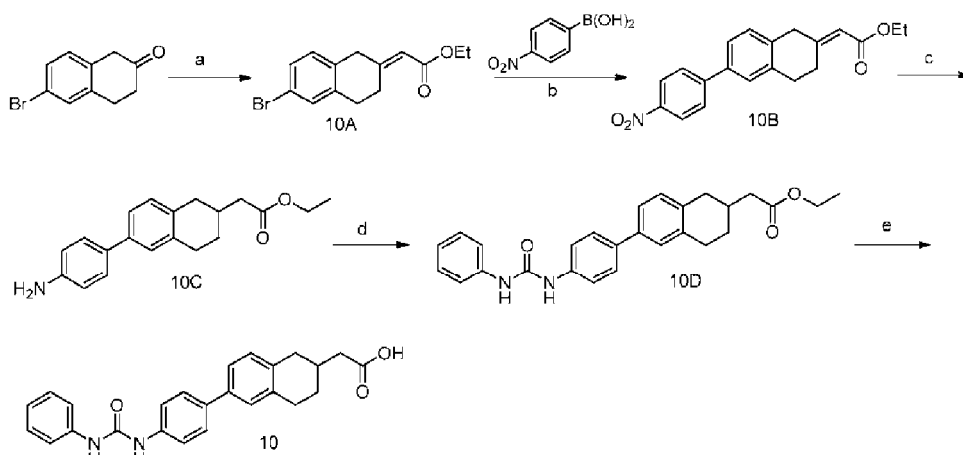
5 Se añadió hidróxido de litio (0,054 g, 1,17 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 1E (0,2 g, 0,39 mmol) en 10 ml de una mezcla THF-agua (4:1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 79 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,2 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,9 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,64-7,58 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,05 (m, 2H); IEN-EM *m/z* = 482 (M-H)⁻; pureza HPLC: 96 %.

15 Los Ejemplos 2 - 9 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 con los materiales de partida apropiados.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
2		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,6 (s a, 1H), 7,9-7,78 (m, 4H), 7,6-7,3 (m, 7H), 4,0 (s, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,0 (m, 2H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 482 (M-H) ⁻ ; pureza HPLC: 98,5 %.
3		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,8 (s a, 1H), 9,2 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,72-7,56 (m, 6H), 7,36-7,12 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,8 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,65 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,05 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 428 (M-H) ⁻ ; pureza HPLC: 99 %.
4		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,7 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,76-7,56 (m, 8H), 7,3 (m, 2H), 4,2 (s, 2H), 3,65 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,05 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 500 (M+H) ⁺ ; (pureza del 97 %).
5		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,8 (s a, 1H), 9,7 (s a, 1H), 9,6 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 6H), 7,5 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,3 (s, 3H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 497 (pureza del 96 %); pureza HPLC 99 %.
6		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,47 (s a, 1H), 9,32 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 7H), 7,51 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,69 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,61 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,0 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,54 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 498 (pureza del 95 %).pureza HPLC 93 %.
7		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,4 (s a, 1H), 9,59 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,71-7,57 (m, 10H), 3,69 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,54 (m, 2H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 498 (pureza del 95 %); pureza HPLC 96,6 %.

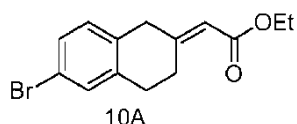
Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
8		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,4 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,68-7,55 (m, 6H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,61 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,0 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 474 (pureza del 98,5 %); pureza HPLC 98 %.
9		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,4 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,57-7,55 (m, 3H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,57 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,0 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,74 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 2,4-2,25 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,7 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 546 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 96 %.

Ejemplo-10

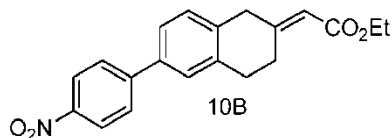


Reactivos y condiciones: a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, NaH, DMF, TA, 18 h; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , Dioxano- H_2O , 80 °C, 6 h; c) Pd/C, MeOH, H_2 , TA, 18 h; d) PhNCO , Et_3N , THF, TA, 12 h; e) LiOH, THF- H_2O , TA, 12 h.

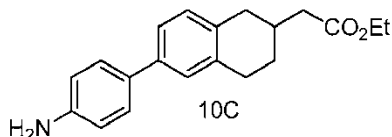
Procedimiento:

5 **Ácido 2-(6-(4-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:****2-(6-bromo-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-iliden)acetato de etilo (10A):**

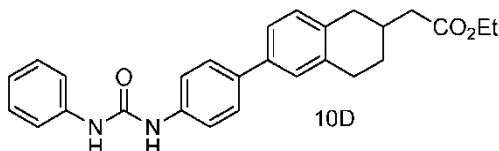
Se añadió $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (5 g, 22,22 mmol) a una solución enfriada con hielo de 6-Bromo-2-tetralona (5,0 g, 22,22 mmol) y NaH (0,69 g, 28,88 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (2X100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 2 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (4,0 g, 61 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,07 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* = 297 (M+H)⁺.

2-(6-(4-nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-iliden)acetato de etilo (10B):

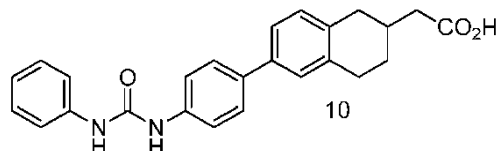
Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,18 g, 0,16 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 10A (4,0 g, 13,55 mmol) en 80 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (3:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (8,8 g, 27,11 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (2,25 g, 13,55 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 6 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 12 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (4,0 g, 87 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,19 (c, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

2-(6-(4-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (10C):

Se añadió Pd al 10 %/C en exceso (1,0 g) a una solución de producto del Ejemplo 10B (4,0 g, 11,86 mmol) en 30 ml de etanol. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se filtró sobre un lecho de celite, el filtrado se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío. El producto en bruto se lavó con éter dietílico y pentano para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 87 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,86-2,78 (m, 3H), 2,50-2,35 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). IEN-EM *m/z* = 310 (M+H)⁺.

2-(6-(4-(3-fenilureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (10D):

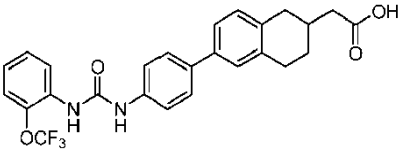
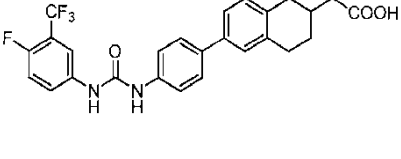
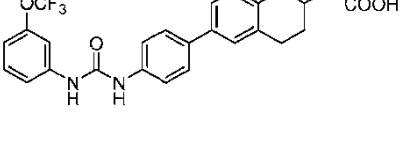
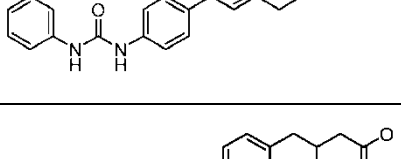
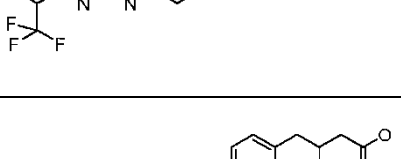
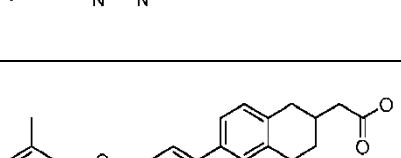
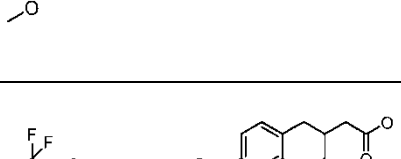
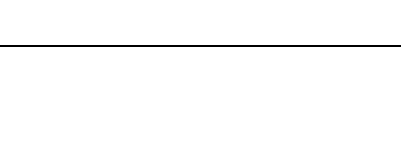
Se añadió isocianato de fenilo (0,084 g, 0,71 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 10C (0,2 g, 0,64 mmol) y trietilamina (0,098 g, 0,96 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando metanol al 1 % en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 50 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 7,60-7,40 (m, 6H), 7,3-7,21 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,12 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,9 (m, 3H), 2,45 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* = 429 (M+H)⁺.

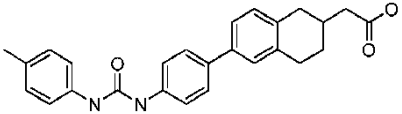
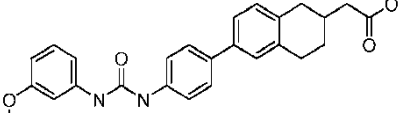
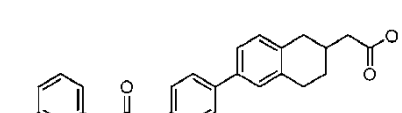
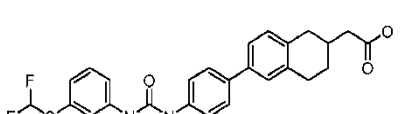
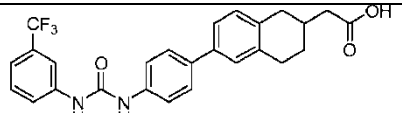
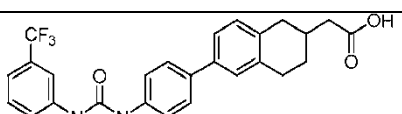
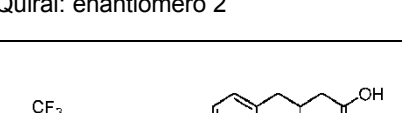
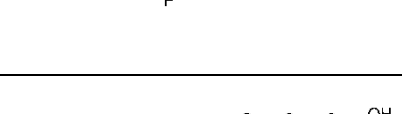
Ácido 2-(6-(4-(3-fenilureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (10):

Se añadió hidróxido de litio (0,068 g, 1,62 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 10D (0,14 g, 0,327 mmol) en 10 ml de THF-agua (3:1). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,13 (s a, 1H), 7,56-7,42 (m, 6H), 7,40-7,24 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,0-6,94 (m, 1H), 2,90-2,71 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,42 (m, 1H); IEN-EM *m/z* = 401 (M+H)⁺; pureza HPLC: 90 %.

Los Ejemplos 11 - 39 se prepararon mediante procedimientos análogos como se describió para el Ejemplo 10 usando los materiales de partida apropiados. Los compuestos quirales se separaron usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 129.

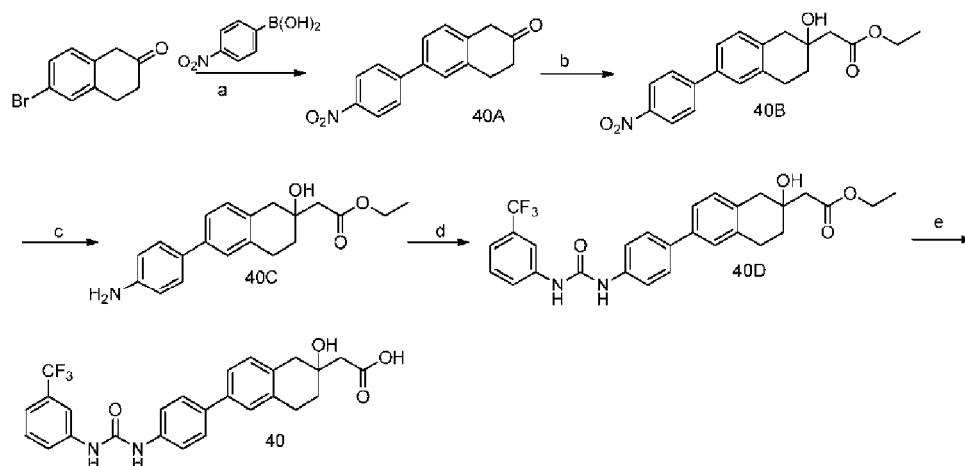
Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
11		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,8 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,5-7,45 (m, 3H), 7,2 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,95-2,8 (m, 4H), 2,28 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 471 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 92 %.
12		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 11,5 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,0 (s, 2H), 7,5-7,4 (m, 4H), 7,3-7,1 (m, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 2,95-2,8 (m, 4H), 2,3 (m, 5H), 2,12 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 417 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 92 %.
13		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,63-7,47 (m, 6H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,90-2,72 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,28 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 95,96 %.
14		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,11 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,65-7,52 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,9-2,80 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 537 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 98,4 %.
15		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,58-7,45 (m, 5H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,77 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 2,9-2,8 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,28 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 419 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 94,4 %.
16		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 8,9 (m, 2H), 7,58-7,45 (m, 6H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,1 (m, 3H), 2,91-2,70 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,50 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 419 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 96,14 %.
17		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,28 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,45 (m, 5H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,9-2,8 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,41 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 426 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 93,67 %.
18		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,33 (m, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 2,90-2,80 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,28 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 446 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 93,25 %.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
19		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,89 (s a, 1H), 9,00 (s a, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,12-7,05 (m, 2H), 2,91-2,72 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 484 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 94,0 %.
20		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,6-7,5 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,1 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,5-2,35 (m, 1H), 2,35 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 487 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 90 %.
21		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,45-7,25 (m, 4H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,5-2,35 (m, 1H), 2,3 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 485 (M+H) ⁺ . pureza CLEM: 96 %.
22		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 10,12 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,65-7,45 (m, 9H), 7,1 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,43 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 527 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 96 %.
23		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,10 (s a, 1H), 9,44 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,90-2,80 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,32 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 92 %.
24		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 8,71 (s a, 4H), 8,58 (s a, 1H), 7,56-7,49 (c, <i>J</i> = 8,7 Hz, 4H), 7,32 (m, 3H), 7,24-7,08 (m, 3H), 6,78 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 2,88 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,39 (m, 5H), 1,98 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 415 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 92 %.
25		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,6 (s a, 1H), 8,3 (s a, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,7 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,2 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 2,1 (s, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (s, 1H), 1,4 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 445 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 89 %.
26		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,6 (s a, 1H), 12,2 (s a, 1H), 7,8 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,0 (m, 3H), 1,45 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 90 %.

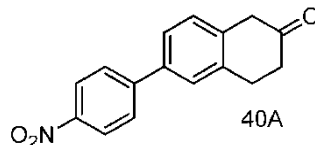
Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
27		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,10 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,55-7,49 (c, <i>J</i> = 8,8 Hz, 4H), 7,32 (m, 4H), 7,07 (m, 3H), 2,88-2,73 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,29 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (m, 1H) 1,92 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 415 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 92 %.
28		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,0 (s a, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,15 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,30 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 431 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 92 %.
29		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,9 (s a, ¹ H), 10,8 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 2,90-2,83 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 435 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 89 %.
30		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,10 (s a, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H), 7,57-7,48 (m, 5H), 7,40-7,02 (m, 6H), 6,77 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 2,89-2,80 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 467 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 91 %.
31	 Quiral: enantiómero 1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60-7,47 (m, 6H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,88-2,80 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97 %.
32	 Quiral: enantiómero 2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60-7,47 (m, 6H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,88-2,80 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 94 %.
33		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,10 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58- 7,51 (m, 3H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,90-2,76 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,31 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 485 (M-H) ⁻ ; pureza HPLC: 91 %.
34		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,1 Hz, <i>J</i> ₂ = 6,3 Hz, 1H), 7,75-7,30 (m, 6H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,95-2,80 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 503(M-H) ⁻ ; pureza HPLC: 97 %.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
35		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,24-7,10 (m, 3H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,89-2,80 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 5H), 2,11 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 433 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 97 %.
36		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,10 (s a, 1H), 9,05 (s a, 1H), 8,86 (s a, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,60 (m, 1H), 2,87 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,11 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 429 (M+1); pureza HPLC: 96 %.
37		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H) 9,25 (s a, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 2,8 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,5 (m, 1H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 469 Pureza: 97 %.
38		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,67 (s a, 2H), 9,0 (s, 2H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,11-3,07 (m, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,4 (m, 1H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 470 Pureza: 94 %; pureza HPLC: 94 %
39		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,8 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,9 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,2 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,1 (m, 1H), 3-2,8 (m, 3H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,3 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,1 (m, 1H), 2-1,9 (m, 1H), 1,5-1,4 (m, 1H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 437 pureza: 96 % pureza HPLC: 96 %

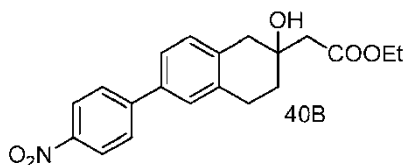
Ejemplo-40



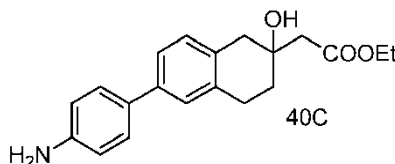
Reactivos y condiciones: a) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 4 h; b) EtOAc, LiHMDS, THF, -78 °C a TA, 4 h; c) Pd/C, MeOH, H₂, TA, 3 h; d) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; e) NaOH, MeOH-THF-H₂O, TA, 12 h.

Procedimiento:**Ácido 2-(2-hidroxi-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:****6-(4-nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (40A):**

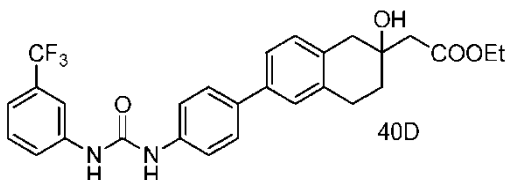
- 5 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,0736 g, 0,06 mmol) a una solución de 6-bromo-2-tetralona (1,5 g, 6,66 mmol) en 50 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (3:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (6,49 g, 19,99 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (1,32 g, 7,99 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida.
- 10 El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 18 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 50 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,16 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H).

2-(2-hidroxi-6-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (40B):

- 15 Se añadió acetato de etilo (0,44 g, 5,05 mmol) a una solución de Li-HMDS (0,83 g, 5,05 mmol) en 20 ml de THF a -78 °C. La mezcla se agitó durante 15 min, seguido de la adición de producto del Ejemplo 40A (0,4 g, 3,37 mmol). Después, la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla resultante se inactivó con HCl 1N. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,24 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,8 (s a, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,0 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). IEN-EM *m/z* = 356 (M+H)⁺.

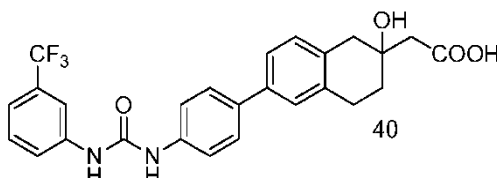
2-(6-(4-aminofenil)-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (40C):

- Se añadió Pd al 10 %/C en exceso (0,15 g) a una solución de producto del Ejemplo 40B (0,35 g, 0,98 mmol) en 10 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se filtró sobre un lecho de celite, el filtrado se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío. El producto en bruto se lavó con éter dietílico y pentano para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 81 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,24 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,80 (s a, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,99-2,79 (m, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,29 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H). IEN-EM *m/z* = 326 (M+H)⁺.

2-(2-hidroxi-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-acetato de etilo (40D):

Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,082 g, 0,44 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 40C (0,13 g, 0,40 mmol) y trietilamina (0,12 g, 1,20 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 50 %) en forma de un sólido amarillo de color pálido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,05 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 6H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 4,7 (s, 1H), 4,07 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,5 (s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H). IEN-EM *m/z* = 513 (M+H)⁺.

Ácido 2-(2-hidroxi-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (40):



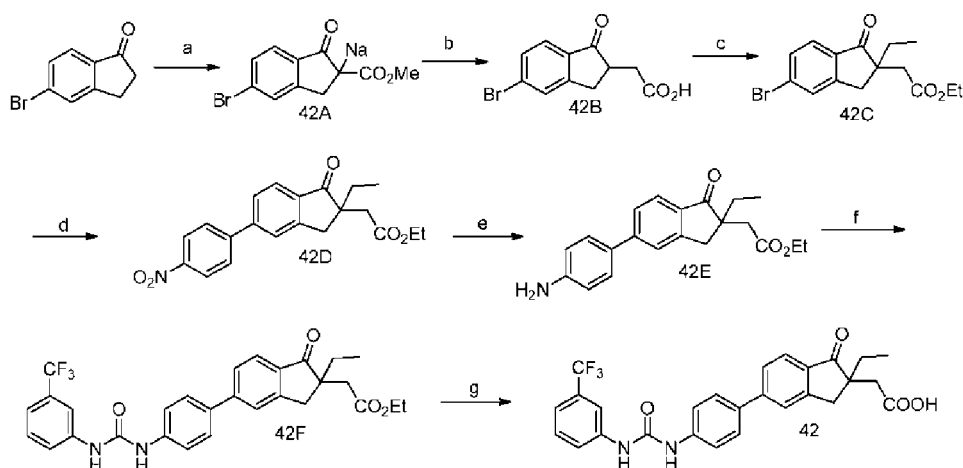
10 Se añadió hidróxido sódico (0,023 g, 0,58 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 40D (0,1 g, 0,19 mmol) en 15 ml de una mezcla THF-metanol-agua (2:1:1). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 63 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65-7,45 (m, 6H), 7,4-7,35 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,8 (s a, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,5 (s, 2H), 1,85 (m, 2H); IEN-EM *m/z* = 485 (M+H)⁺.

El Ejemplo 41 se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 40 usando los materiales de partida apropiados.

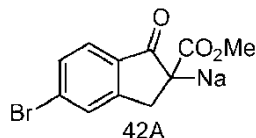
Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
41		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,55 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,7 (s a, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,5 (s, 2H), 1,85 (m, 2H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 485 (M+H) ⁺ ; pureza CLEM: 96 %.

20

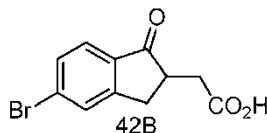
Ejemplo 42



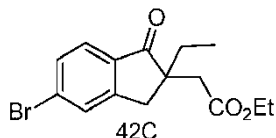
Reactivos y condiciones: a) CO(OMe)₂, NaH, THF, 75 °C, 16 h; b) BrCH₂COOEt, THF, 75 °C, 5 h; c) NaH, EtI, DMF, TA, 4 h; d) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 5 h; e) Fe/NH₄Cl, EtOH-H₂O, 85 °C, 3 h; f) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; g) LiOH, Dioxano-H₂O, TA, 12 h.

Procedimiento:**Ácido 2-(2-etil-1-oxo-5-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acético:****(5-Bromo-2-(metoxicarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)sódico (42A):**

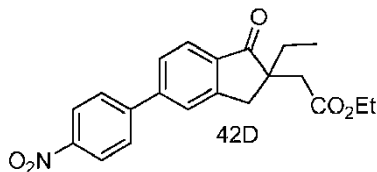
- 5 Se añadió 5-bromo indanona (8 g, 37,9 mmol) a una solución enfriada con hielo de hidruro sódico (2,72 g, 113,3 mmol) en THF (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió carbonato de dimetilo (17,25 g, 189,56 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo. El pH de la solución se hizo básico usando una solución acuosa saturada de una solución de NaOH y se extrajo dos veces con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en éter dietílico y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de una solución acuosa saturada de NaOH (10 ml) mientras se agitaba. La sal sódica resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (7 g) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,52 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,3 (s, 2H).

Ácido 2-(5-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acético (42B):

- 15 Se añadió bromoacetato de etilo (10,08 g, 60 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 42A (7 g, 24 mmol) en THF (50 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Se añadió una mezcla 1:1 de HCl-ácido acético (40 ml) al residuo y se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (6 g, 60 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,84 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,0-2,84 (m, 2H), 2,8-2,6 (m, 2H).

2-(5-bromo-2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetato de etilo (42C):

- 25 Se añadió una solución de producto del Ejemplo 42B (4,5 g, 16,8 mmol) en DMF (30 ml) durante un periodo de 30 min a una solución enfriada con hielo de NaH (2 g, 50 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. Después, se añadió yoduro de etilo (13,1 g, 84,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se llevó a 0 °C, se inactivó el exceso de NaH con agua enfriada con hielo y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se retiraron al vacío para dar el compuesto del título en bruto (1 g, 18 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64-7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,1 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,75 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

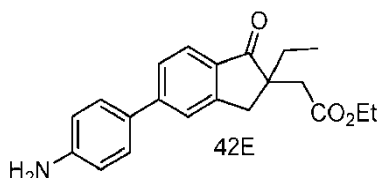
2-(2-etil-5-(4-nitrofenil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetato de etilo (42D):

- 35 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,037 g, 0,032 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 42C (0,87 g, 2,7 mmol) en 20 ml de una mezcla 1,4 dioxano-H₂O (3:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (2,6 g, 8,1 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (0,497 g, 2,9 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 10 min. La mezcla

resultante se sometió a reflujo durante 5 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida que eluyó con acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 90 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,4-8,3 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,7-7,6 (m, 2H), 4,0 (c, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,28 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 3,11 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,92 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,7 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,1 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,8 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

5

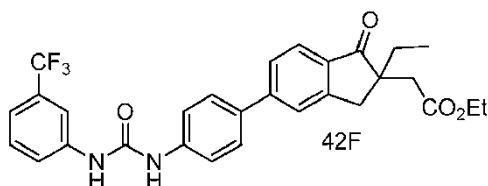
2-(5-(4-aminofenil)-2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetato de etilo (42E):



Se añadió polvo de hierro (0,36 g, 6,5 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 42D (0,8 g, 2,17 mmol) en 15 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1) seguido de NH₄Cl (0,058 g, 1,08 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío para dar el compuesto del título (0,65 g, 88 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,5-7,44 (m, 2H), 6,8-6,76 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,2 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,84 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,05(m, 3H), 0,8 (m, 3H).

15

2-(2-etil-1-oxo-5-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetato de etilo (42F):

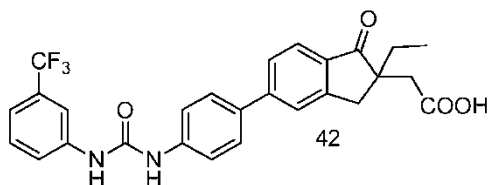


20

Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,12 g, 0,65 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 42E (0,22 g, 0,65 mmol) y trietilamina (0,2 g, 1,95 mmol) en THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se trituró con éter dietílico y pentano para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 54 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,78-7,7 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,0 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,2 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,1 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,0 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,7 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,1 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,8 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H).

25

ácido 2-(2-etil-1-oxo-5-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acético (42):



30

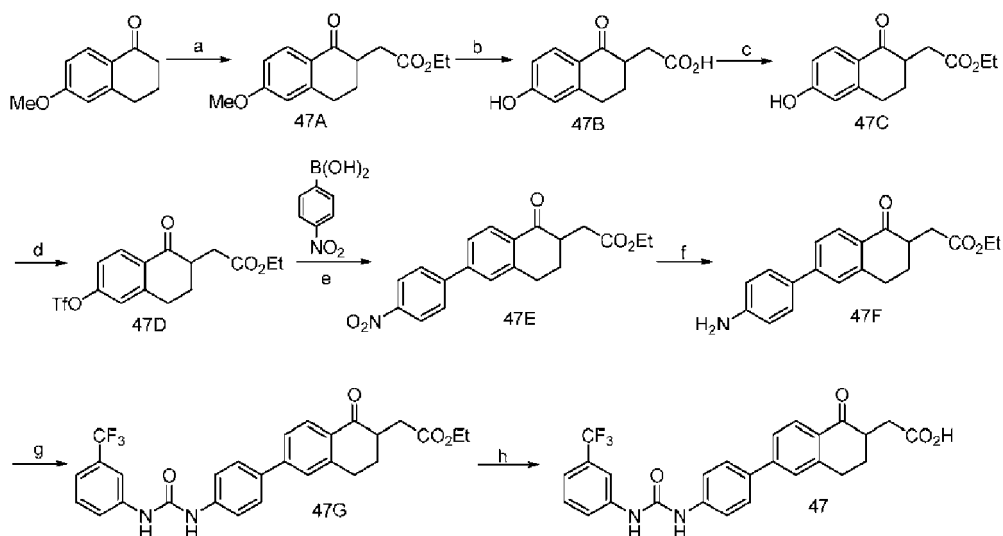
Se añadió hidróxido de litio (0,048 g, 1,1 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 42F (0,2 g, 0,38 mmol) en 4 ml de una mezcla de 1,4-dioxano-agua (3:1). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 79 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,1 (s, 1H), 7,8-7,6 (m, 4H), 7,46-7,4 (m, 3H), 7,3-7,2 (m, 3H), 3,2 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,0 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,7 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,5 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 1,5 (m, 2H), 0,7 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); IEN-EM m/z: 497 (M+H); pureza HPLC: 95,6 %.

35

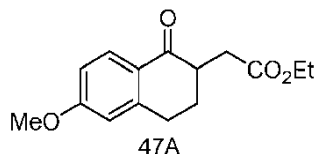
Los Ejemplo 43 - 46 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 42 usando los materiales de partida apropiados excepto que para los Ejemplos 43-45, la etapa de alquilación con yoduro de etilo en presencia de NaH como en el Ejemplo 42 no se realizó.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
43		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,05 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,66 (m, 4H), 7,65-7,5 (m, 5H), 3,4 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,8-2,6 (m, 2H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 91,8 %.
44		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,3 (s a, 1H), 9,3 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,8-7,9 (m, 10H), 3,4 (m, 1H), 3,0-2,6 (m, 4H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 469 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 93,7 %.
45		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,3 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,8 (s a, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,56 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,28-7,0 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,0-2,86 (m, 2H), 2,8-2,6 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 415 (M+H) ⁺ ; pureza CLEM: 91 %.
46		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,25 (s a, 1H), 7,8-7,5 (m, 8H), 7,3 (s a, 2H), 7,0 (s, 1H), 3,2 (d, <i>J</i> = 17,2 Hz, 1H), 3,05 (d, <i>J</i> = 17,2 Hz, 1H), 2,7 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,5 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 1,5 (m, 2H), 0,8 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> : 463 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 95 %.

Ejemplo 47

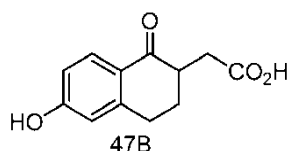


Reactivos y condiciones: a) *n*-BuLi, *i*-Pr₂NH₂, -60 °C, 16 h; b) HBr ac., 100 °C, 16 h; c) MeSO₃H, EtOH, TA, 5 h; d) Tf₂O, CH₂Cl₂, Et₃N, TA, 2 h; e) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 2 h; f) Pd/C, H₂, EtOH, TA, 3 h; g) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; h) LiOH, EtOH-H₂O, TA, 12 h.

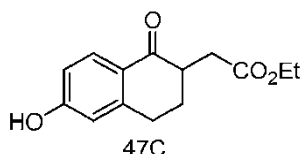
Procedimientos:**Ácido 2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:****Ácido 2-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (47A):**

- 5 Se añadió n-butilitio (3,27 g, 51,04 mmol) a una solución de di-isopropilamina (6,88 g, 68,11 mmol) en THF (50 ml) a -60 °C, y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Se añadió lentamente 6-metoxi-1-tetralona (6 g, 34,09 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla resultante, la mezcla se agitó durante 45 min y se añadió bromoacetato de etilo (11,9 g, 71,25 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (X2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 5,3 g del compuesto del título.
- 10

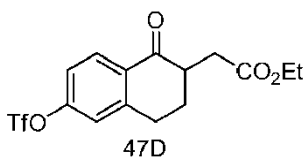
Alternativamente, el Ejemplo 47A puede obtenerse usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 79C.

Ácido 2-(6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (47B):

- 15 Se añadió HBr acuoso (75 ml) al producto del Ejemplo 47A (5 g, 19,08 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 h. Después, la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2X100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (3 g, 71 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,07 (s a, 1H), 10,3 (s a, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,6 (m, 1H), 3,3-2,93 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).
- 20

2-(6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (47C):

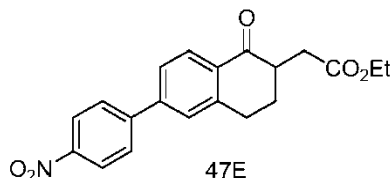
- 25 Se añadió ácido metanosulfónico (5 ml) a una solución de Ejemplo 47B (2 g, 9,09 mmol) en etanol (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se retiró etanol de la mezcla resultante a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,15 g, 97 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,26 (s a, 1H), 4,2 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,1-2,85 (m, 4H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 0,8 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

2-(1-oxo-6-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (47D):

- 35 Se añadió anhídrido triflico (3,41 g, 12,09 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 47C (3 g, 12,09 mmol) y piridina (1,05 g, 13,29 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo para dar el compuesto del título (2,8 g, 62 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24-

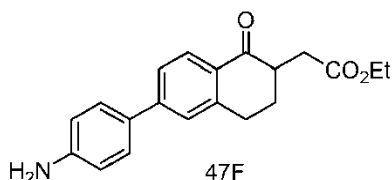
7,12 (m, 2H), 4,2 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,2 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

2-(6-(4-nitrofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo(47E):



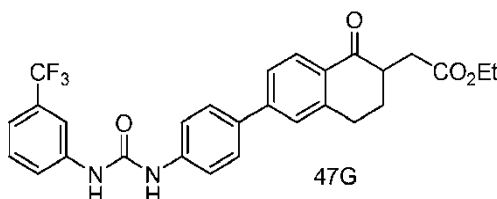
5 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,174 g, 0,15 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 47D (4,8 g, 12,6 mmol) en 26 ml de una mezcla 1,4 dioxano-H₂O (4:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (11,73 g, 36 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (2,3 g, 13,8 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 59 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,4 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,2 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,3-3,0 (m, 4H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,3 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

2-(6-(4-aminofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (47F):



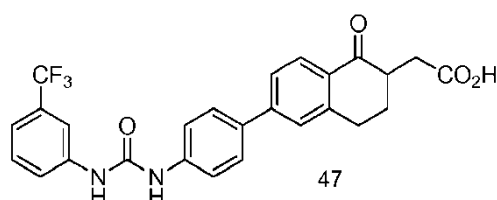
15 Se añadió Pd al 10 %/C en exceso (0,2 g) a una solución de producto del Ejemplo 47E (1,1 g, 3,11 mmol) en 30 ml de etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se filtró sobre un lecho de celite, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se lavó éter dietílico y pentano para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 80 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,8 (s a, 2H), 3,14-3,04 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,29 (m, 3H).

2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (47G):



25 Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,234 g, 0,18 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 47F (0,26 g, 0,18 mmol) y trietilamina (0,656 g, 0,55 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 31 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,3 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,79-7,46 (m, 8H), 7,34 (m, 1H), 4,1 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,2 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

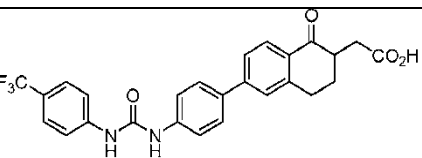
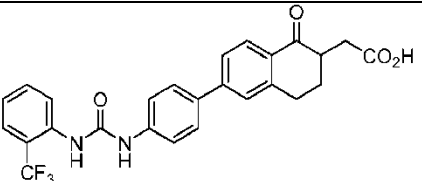
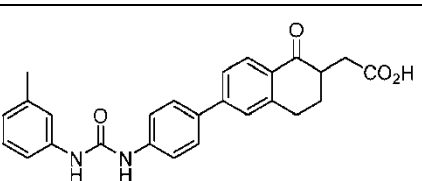
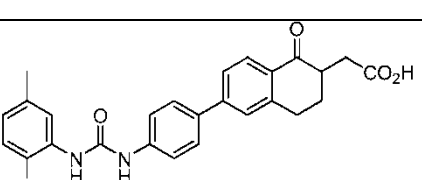
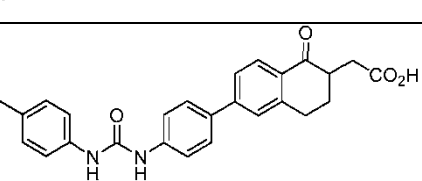
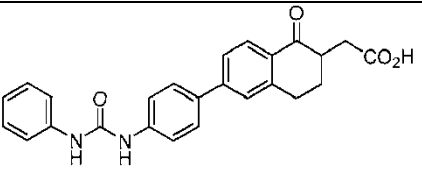
Ácido 2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (47):



Se añadió hidróxido de litio (0,015 g, 0,35 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 47H (0,06 g, 0,11 mmol) en

4 ml de una mezcla etanol-agua (3:1). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,042 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,4 -9,0 (s a, 2H), 8,0 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,7 -7,54 (m, 7H), 7,46 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 3,2 -3,0 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H); IEN-EM *m/z* = 483 (M+H)⁺; pureza HPLC: 92,5 %.

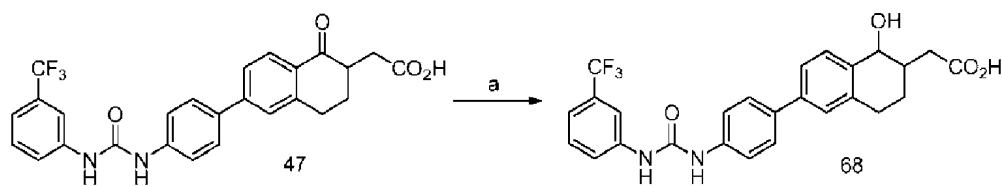
Los Ejemplos 48 - 67 se prepararon mediante procedimientos análogos como se han descrito anteriormente para el Ejemplo 47 usando los materiales de partida apropiados. Los ácidos borónicos necesarios (y versiones apropiadamente protegidas de grupos funcionales de los mismos) utilizados en la presente memoria se adquirieron si están disponibles en el mercado, se sintetizaron como se describen en la bibliografía o mediante modificaciones rutinarias de los mismos conocidas por los expertos en la materia, o se sintetizaron mediante procedimientos alternativos conocidos por los expertos en la materia.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
48		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 9,05 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,75 -7,55 (m, 10H), 3,2-2,8 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 483 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 90 %.
49		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,6 (s a, 1H), 8,2 (s a, 1H), 8,0-7,9 (m, 2H), 7,8-7,5 (m, 8H), 7,3 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 483 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 95 %.
50		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,54 (m, 6H), 7,3 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,8 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 429 (M+H) ⁺ ; pureza CLEM: 95 %.
51		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,5 (s a, 1H), 8,2 (s a, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,7 - 7,5 (m, 6H), 6,9 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,2 -2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 459 (M+H) ⁺ ; pureza CLEM: 96,7 %.
52		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,6 (s a, 1H), 9,3 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,7-7,5 (m, 6H), 7,4 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,7-2,6 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	pureza HPLC: 91 %.
53		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,4 (s a, 1H), 9,2 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,7-7,45 (m, 8H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 6,95 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,2-2,85 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	pureza HPLC: 92 %.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
54		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,5 (s a, 1H), 8,6 (s a, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,76-7,56 (m, 6H), 7,38 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	pureza HPLC: 94,7 %.
55		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,05 (s a, 1H), 9,7 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 8,27 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,65-7,5 (m, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	pureza HPLC: 96,75 %.
56		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,3 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,6 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,8 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 447 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 94,65 %.
57		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,6 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,5 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,3 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,0 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 433 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 95,40 %.
58		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,6 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,5 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 449 (M-H) ⁻ . pureza CLEM: 90,46 %.
59		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,3 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,6 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,2 (m, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 467 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 96,38 %.
60		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,6 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,6 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 463 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 97,89 %.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
61		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H) 7,7 (m, 3H), 7,6 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,1 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,25(s, 6H), 2,18 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 461 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 93,13 %.
62		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,35 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,0 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H) 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,6 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,3(s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 465 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 90,7 %.
63		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,25 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H) 7,75-7,65 (m, 4H), 7,6 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 458 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 94,94 %.
64		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,4 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,7-7,45 (m, 6H), 7,3 (m, 2H), 3,2-2,9 (m, 4H), 2,7 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 499 (M-H) ⁻ . pureza CLEM: 90 %.
65		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,7 (s a, 1H), 8,28 (s a, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ . pureza CLEM: 93 %.
66		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,05 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,56-7,44 (m, 5H), 7,3 (m, 3H), 7,0 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	pureza HPLC: 91 %.
67		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,7 (s a, 1H), 9,0 (2s, 2H), 8,35 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,7 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,5 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,3 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 2H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 486 (pureza 89 %); pureza HPLC 96 %.

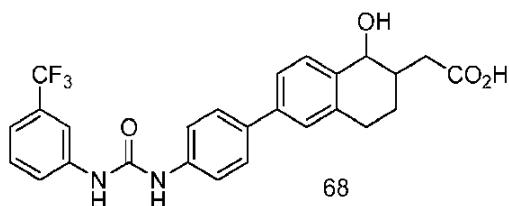
Ejemplo-68



Reactivos y condiciones: a) NaBH₄, MeOH, TA, 16 h.

Procedimientos:

Ácido 2-(1-hidroxi-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (68):

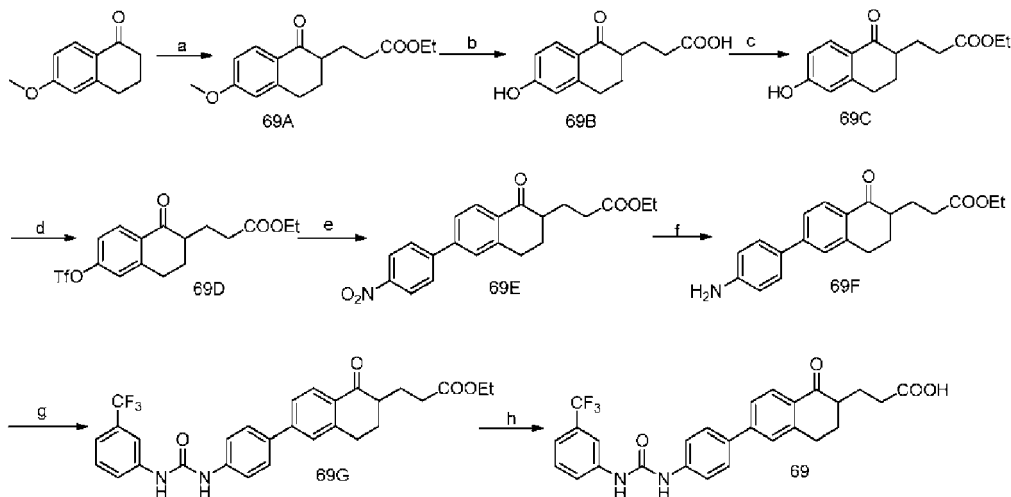


5

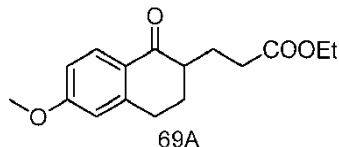
Se añadió en porciones borohidruro sódico (0,025 g, 0,66 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 47 (0,08 g, 0,16 mmol) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. Los sólidos resultantes se filtraron y se trituraron con éter dietílico y n-pentano para proporcionar el compuesto del título (0,068 g, 85 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,4 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6-7,44 (m, 6H), 7,4-7,2 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,2 (m, 1H).

10

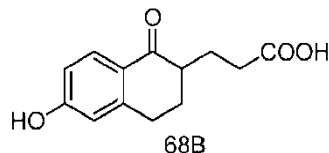
Ejemplo-69



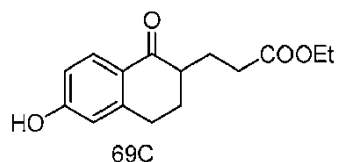
Reactivos y condiciones: a) LDA, bromopropionato de etilo, THF, -78 °C-TA, 10 h; b) HBr ac., 100 °C, 12 h; c) MeSO₃H, EtOH, TA, 18 h; d) Tf₂O, CH₂Cl₂, Py, TA, 2 h; e) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 3 h; f) Pd/C, H₂, EtOH, TA, 1 h; g) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; h) LiOH, THF-H₂O, TA, 12 h.

Procedimientos:**Ácido 3-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoico:****etil-3-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoato (69A):**

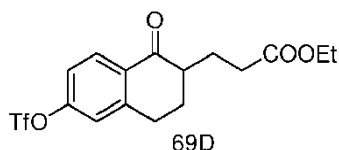
- 5 Se añadió LDA 1,8M recién preparado (24,4 ml, 44,0 mmol) a una solución enfriada previamente de 6-metoxi-1-tetralona (4 g, 22,0 mmol) en THF (30 ml) durante un periodo de 15 min a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió bromopropionato de etilo (4,4 ml, 39,37 mmol) durante un periodo de 10 min a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después, la mezcla resultante se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título en bruto (4,5 g, 69 %) en forma de un líquido.

Ácido 3-(6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoico (69B):

- 15 Se añadió HBr acuoso (50 ml) al producto del Ejemplo 69A (4,5 g, 16,0 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante una noche. Después, la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2X100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 40 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,85 g, 24 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 12,01 (s a, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*₁ = 2,1 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

3-(6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoato de etilo (69C):

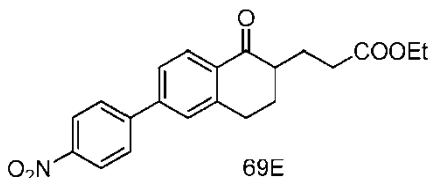
- 25 Se añadió ácido metanosulfónico (0,3 ml) a una solución de producto del Ejemplo 69B (0,85 g, 3,63 mmol) en etanol (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El etanol se retiró de la mezcla resultante a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 24 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,27 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*₁ = 2,1 Hz, *J*₂ = 9,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,05 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

3-(1-oxo-6-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoato de etilo (69D):

- 35 Se añadió anhídrido triflico (1,16 g, 4,12 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 69C (0,9 g, 3,43 mmol) y piridina (0,325 g, 4,12 mmol) en diclorometano (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,95 g, 70 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H),

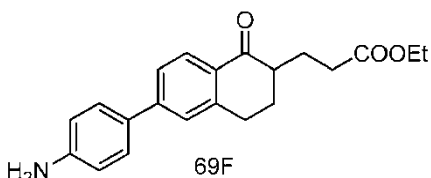
7,45 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 4,05 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 1H), 1,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

3-(6-(4-nitrofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoato de etilo (69E):



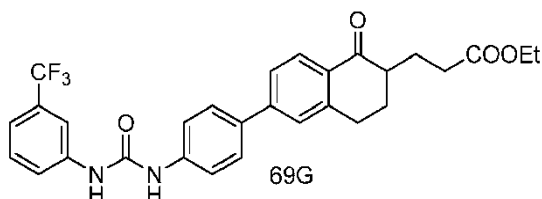
- 5 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,034 g, 0,028 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 69D (0,95 g, 2,41 mmol) en 30 ml de una mezcla 1,4 dioxano-H₂O (4:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (1,95 g, 6,02 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (0,48 g, 2,89 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 15 min. Después, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para dar el compuesto del título (0,7 g, 79 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 4,05 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,11-1,81 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

2-(6-(4-aminofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoato de etilo (69F):



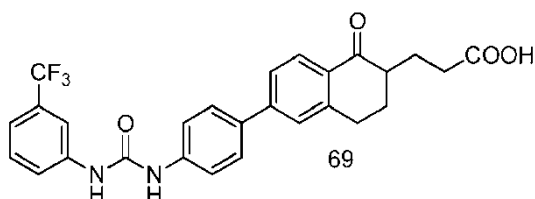
- 15 Se añadió Pd al 10 %/C en exceso (0,2 g) a una solución de producto del Ejemplo 69E (0,7 g, 1,90 mmol) en 20 ml de etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se filtró sobre un lecho de celite, el filtrado se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiró al vacío. El producto en bruto se lavó con Et₂O y pentano para proporcionar el compuesto del título (0,61 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53-7,44 (m, 4H), 6,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5,41 (s a, 2H), 4,06 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,44 (m, 3H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,90-1,66 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

3-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) propanoato de etilo (69G):



- 25 Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,1 g, 0,534 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 69F (0,18 g, 0,534 mmol) y trietilamina (0,065 g, 0,64 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 35 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,10 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,62-7,49 (m, 6H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,06 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,43 (m, 3H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H).

Ácido 3-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoico (69):

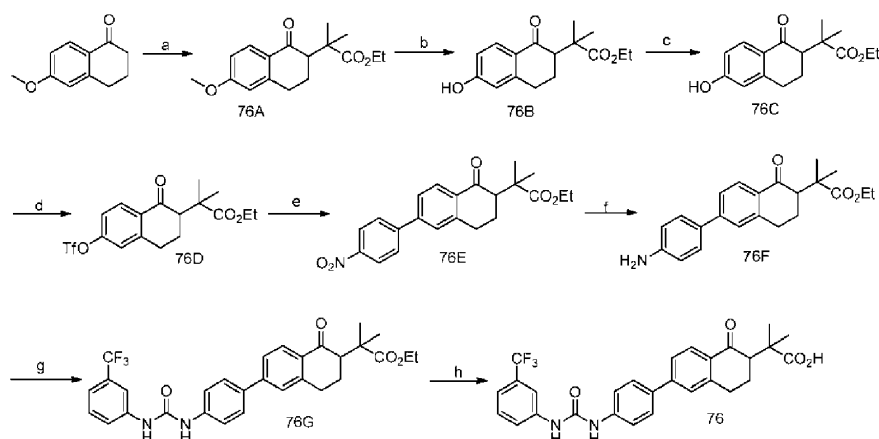


- 5 Se añadió hidróxido de litio (0,024 g, 0,572 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 69G (0,1 g, 0,19 mmol) en 20 ml de una mezcla de THF-agua (2:1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 9,12 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,65-7,49 (m, 6H), 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,27-2,08 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 2H). IEN-EM *m/z* = 496 (M+H)⁺; pureza HPLC: 99,22 %.
- 10 Los Ejemplos 70 - 75 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 69 usando los materiales de partida apropiados. Los ácidos borónicos necesarios (y versiones apropiadamente protegidas de grupos funcionales de los mismos) utilizados en la presente memoria se adquirieron si están disponibles en el mercado, se sintetizaron en la bibliografía o mediante modificaciones rutinarias de los mismos conocidas por los expertos en la materia, o se sintetizaron mediante procedimientos alternativos conocidos por los expertos en la materia.
- 15

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
70		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,64-7,56 (m, 4H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 6,98 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,35 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 429 (M+H) ⁺ . Pureza CLEM: 95,03 %.
71		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,64-7,56 (m, 4H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,35 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,65 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 473 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 94,49 %.
72		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 6H), 7,33-7,14 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,40-2,05 (m, 7H), 1,83-1,65 (m, 2H).	pureza HPLC: 94,84 %.
73		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,51 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,27 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,79-7,65 (m, 3H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,35 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 2,28-2,04 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).	pureza HPLC: 90,44 %.
74		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,72-7,56 (m, 4H), 7,32-7,14 (m, 3H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,39-2,21 (m, 5H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 459 (M-H) ⁻ . pureza HPLC: 96,45 %.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
75		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,26 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H) 7,76-7,66 (m, 4H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H) 3,05 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,35 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,23-2,07 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 480 (M-H) ⁻ . pureza CLEM: 98,96 %.

Ejemplo-76

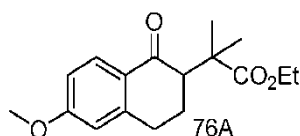


Reactivos y condiciones: a) α-bromoisobutirato de etilo, NaH, THF, TA; b) HBr ac., 100 °C; c) MeSO₃H, EtOH, TA; d) Tf₂O, CH₂Cl₂, Et₃N, TA; e) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C; f) Pd/C, H₂, EtOH, TA; g) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA; h) LiOH, THF-H₂O, TA.

Procedimientos:

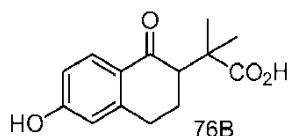
5 **Ácido 2-metil-2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoico (76):**

2-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-2-metilpropanoato de etilo (76A):



10 Se añadió hidruro sódico (2,18 g, 90,9 mmol) a una solución enfriada con hielo de 6-metoxi-1-tetralona (8 g, 136 mmol) en THF (90 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió α-bromo isobutirato de etilo (17,7 g, 90,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (13 g) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,15-3,0 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,25 (m, 6H), 1,2 (s, 3H).

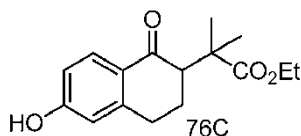
Ácido 2-(6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-2-metilpropanoico (76B):



20 Se añadió HBr acuoso (190 ml) al producto del Ejemplo 76A (13 g, 44,8 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante una noche. Después, la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2X100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (11 g) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,2 (s a,

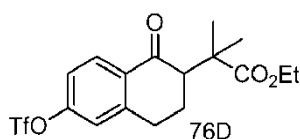
1H), 7,7 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 3,1-2,8 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,0 (s, 3H).

2-(6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-2-metilpropanoato de etilo (76C):



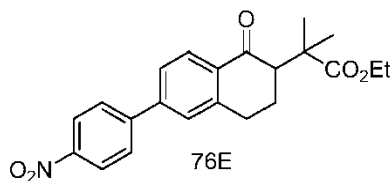
5 Se añadió ácido metanosulfónico (20 ml) a una solución de producto del Ejemplo 76B (11 g, 44,3 mmol) en etanol (150 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El etanol se retiró de la mezcla resultante a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,4 g, 51 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,1-2,8 (m, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,3 (m, 6H), 1,15 (s, 3H).

10 **2-metil-2-(1-oxo-6-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoato de etilo (76D):**



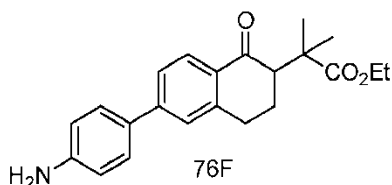
15 Se añadió anhídrido tríflico (6,53 g, 23,15 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 76C (6,4 g, 23,1 mmol) y piridina (2,01 g, 25,44 mmol) en diclorometano (75 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 40 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,2-3,0 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,25 (m, 6H), 1,2 (s, 3H).

2-metil-2-(6-(4-nitrofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoato de etilo (76E):



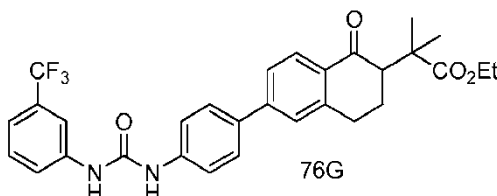
20 Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,129 g, 0,11 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 76D (3,8 g, 9,3 mmol) en 35 ml de una mezcla de 1,4 dioxano- H_2O (3:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (9,1 g, 27,9 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (1,71 g, 10,23 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. Después, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 h, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 71 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,0 (m, 1H), 7,5-7,3 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,2-3,0 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,25 (m, 6H), 1,2 (s, 3H).

2-(6-(4-aminofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-2-metilpropanoato de etilo (76F):

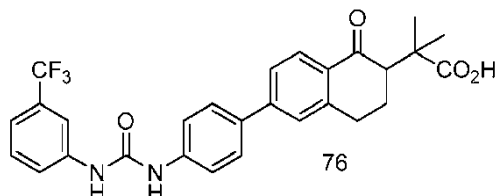


30 Se añadió polvo de hierro (0,66 g, 11,81 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 76E (1,5 g, 3,93 mmol) en 15 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1) seguido de NH_4Cl (0,106 g, 1,96 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 95 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,6 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,2-3,0 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,25 (m, 6H), 1,2 (s, 3H).

35

2-metil-2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoato de etilo (76G):

5 Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,18 g, 0,997 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 76F (0,25 g, 0,71 mmol) y trietilamina (0,28 g, 2,85 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se trituró con éter dietílico y pentano para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 59 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (m, 1H), 7,74-7,6 (m, 4H), 7,44-7,28 (m, 8H), 4,2 (m, 2H), 3,15-3,0 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,3 (m, 6H), 1,2 (s, 3H).

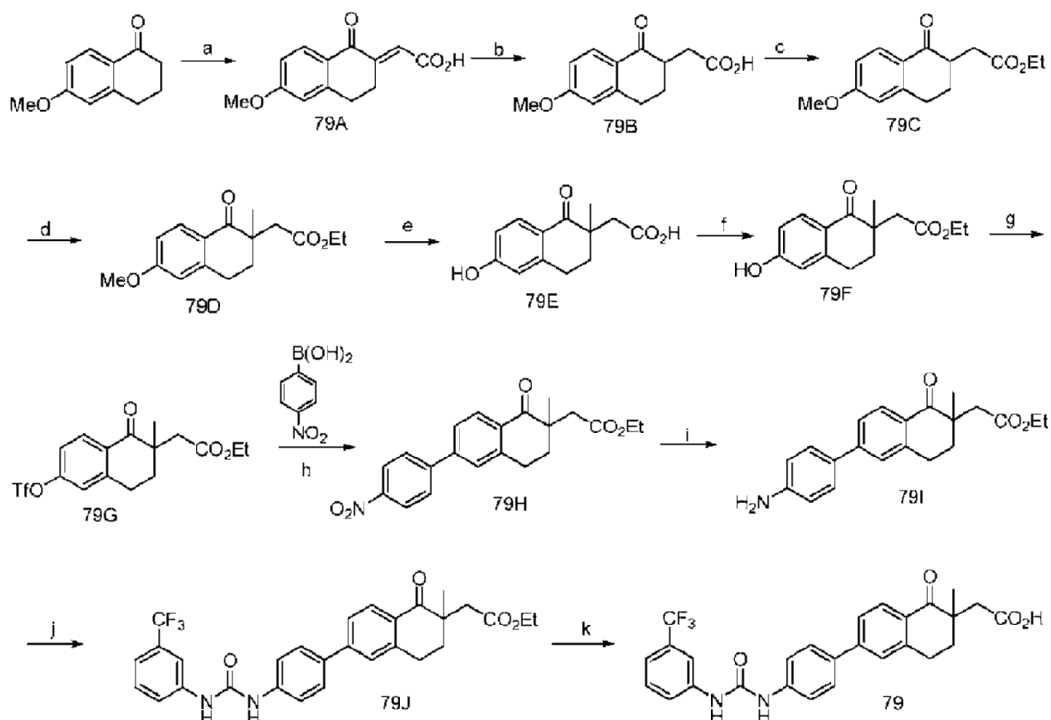
10 Ácido 2-metil-2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-2-il)propanoico (76):

15 Se añadió hidróxido de litio (0,062 g, 1,48 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 76G (0,2 g, 0,37 mmol) en 4 ml de una mezcla de dioxano-agua (3:1) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración, y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,075 g, 40 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,1 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68-7,58 (m, 5H), 7,52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,2-3,0 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H), 1,05 (s, 3H). IEN-EM *m/z* = 511 (M+H)⁺; pureza HPLC: 90 %.

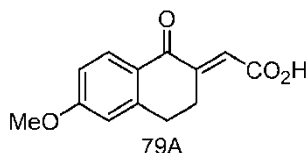
20 Los Ejemplos 77-78 se prepararon mediante procedimientos análogos como se han descrito anteriormente para el Ejemplo 76 usando los materiales de partida apropiados.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
77		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,9 (s a, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,72 (s a, 1H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 5H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,3 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,2-3,02 (m, 3H), 2,28-2,2 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 443 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97 %.
78		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,0 (s a, 1H), 7,9 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,64-7,55 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 3,1 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 95 %.

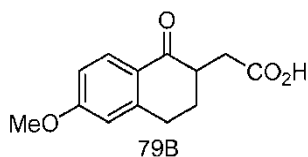
Ejemplo-79



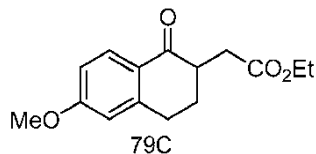
Reactivos y condiciones: a) ácido glicoxálico, H₂SO₄, diglima, 85 °C, 12 h; b) Zn, AcOH, 80 °C, 2 h; c) MeSO₃H, EtOH, TA, 5 h; d) MeI, NaH, DMF, TA, 4 h; e) HBr ac., 100 °C, 12 h; f) MeSO₃H, EtOH, TA, 5 h; g) Tf₂O, CH₂Cl₂, Et₃N, TA, Hi; h) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 5 h; i) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 85 °C, 3 h; j) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; k) LiOH, EtOH-H₂O, TA, 12 h.

Procedimiento:**Ácido 2-(2-metil-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:**5 **Ácido 2-(6-metoxi-1-oxo-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-iliden)acético (79A):**

Se añadieron ácido glicoxálico (30 ml, 303 mmol) y agua (14 ml) a una solución en agitación de 6-metoxitetralona (25 g, 141 mmol) en diglima (50 ml) seguido de ácido sulfúrico (6,5 ml, 35 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3x25 ml), se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (28 g, 85 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,9 (s, 1H), 7,9 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 2H). IEN-EM *m/z*: 233 (M+H)⁺.

Ácido 2-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (79B):

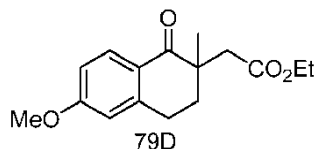
15 Se añadió cinc (19,6 g, 300 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 79A (28 g, 120 mmol) en una mezcla de ácido acético-agua (224 ml+84 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla resultante se filtró sobre un lecho de celite y la fase orgánica se retiró a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) al residuo. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (27 g, 95 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,2 (s, a, 1H), 7,8 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,9 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

2-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (79C):

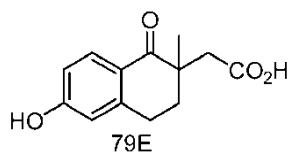
- 5 Se añadió ácido metanosulfónico (20 ml) a una solución de producto del Ejemplo 79B (20 g, 47 mmol) en etanol (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El etanol se retiró de la mezcla resultante a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (10 g, 71 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,12-2,89 (m, 4H), 2,4 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ruta alternativa:

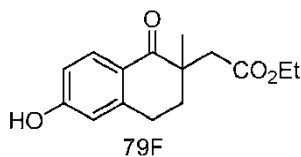
- 10 A una solución de LDA (4,5 g, 42,6 mmol) en THF (45 ml) a -60 °C, se le añadió lentamente 6-metoxi-1-tetralona (5 g, 28,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 min. Después, se añadió bromoacetato de etilo (5,69 g, 34,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc varias veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 7 g del compuesto del título.

15 2-(6-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (79D):

- 20 Se añadió una solución de producto del Ejemplo 79C (10 g, 38 mmol) en DMF (50 ml) durante un periodo de 30 min a una solución enfriada con hielo de NaH (4,58 g, 114 mmol) en DMF (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. Después, se añadió yoduro de metilo (27,08 g, 191 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se llevó a 0 °C, el NaH en exceso se inactivó con agua enfriada con hielo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se retiraron al vacío para dar el compuesto del título (12 g) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,7 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,0-2,7 (m, 3H), 2,4 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,15 (m, 3H), 1,1 (s, 3H).

25 Ácido 2-(6-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (79E):

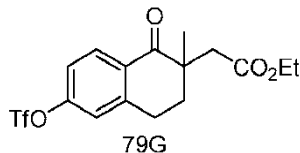
- 30 Se añadió HBr acuoso (180 ml) al producto del Ejemplo 79D (12 g, 43,47 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante una noche. Después, la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2X100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó usando cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 40 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (8,2 g, 80,6 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,08 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 3,0-2,71 (m, 3H), 2,49-2,33 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,1 (s, 3H).

2-(6-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (79F):

- 35 Se añadió ácido metanosulfónico (15 ml) a una solución de producto del Ejemplo 79E (8,2 g, 35 mmol) en etanol (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El etanol se retiró de la mezcla resultante a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución de salmuera. La fase

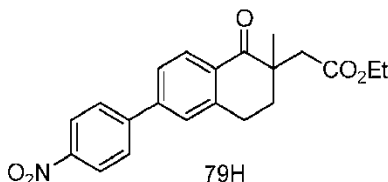
orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (7,1 g, 77 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J*₁ = 2,1 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,1 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,06-2,8 (m, 3H), 2,5-2,33 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,3-1,18 (m, 6H).

2-(2-metil-1-oxo-6-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (79G):



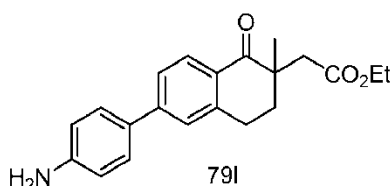
5 Se añadió anhídrido triflico (5,38 g, 19,08 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 79F (5 g, 19,08 mmol) y piridina (1,65 g, 20,88 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5 % en hexanos para dar el compuesto del título (4 g, 53 %) en forma de un jarabe. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,2 (dd, *J*₁ = 2,7 Hz, *J*₂ = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,1 (c, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,52-2,4 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,3 (s, 3H), 1,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

2-(2-metil-6-(4-nitrofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (79H):



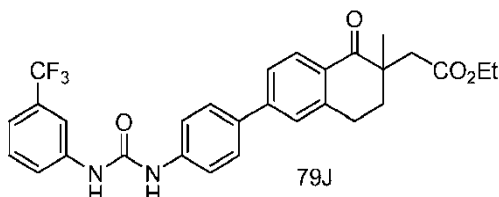
15 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,09 g, 0,077 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 79G (2,6 g, 6,59 mmol) en 20 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (3:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (6,45 g, 19,78 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (1,21 g, 7,24 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 h, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 69 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,2-2,95 (m, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,3 (s, 3H), 1,25 (m, 3H).

2-(6-(4-aminofenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (79I):



25 Se añadió polvo de hierro (0,73 g, 13 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 79H (1,6 g, 4,35 mmol) en 45 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1) seguido de NH₄Cl (0,117 g, 2,16 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío para dar el compuesto del título (1,3 g, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,8 (s a, 2H), 3,11-2,9 (m, 3H), 2,5-2,39 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,2 (m, 3H).

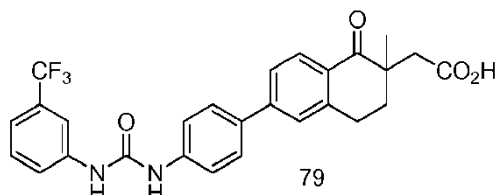
2-(2-metil-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (79J):



Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,45 g, 2,44 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 79I (0,55

g, 1,63 mmol) y trietilamina (0,49 g, 4,89 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 53 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,5-7,42 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 6H), 7,1 (m, 1H), 4,1 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,3 (s, 3H), 1,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ácido 2-(2-metil-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (79):

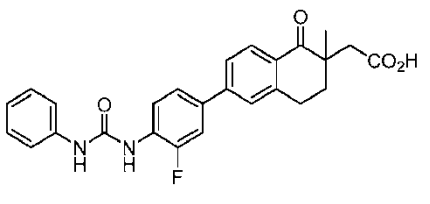
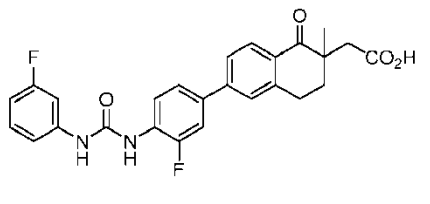
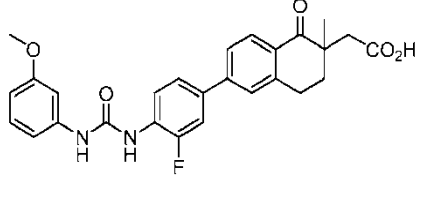
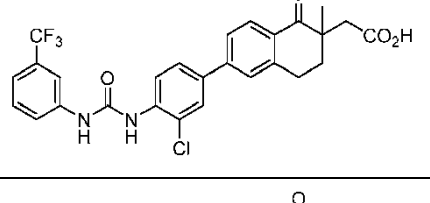
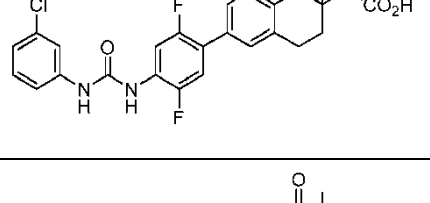
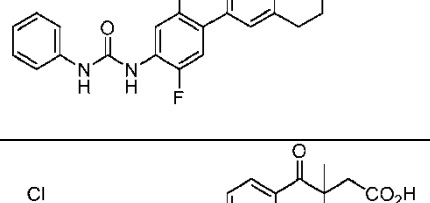
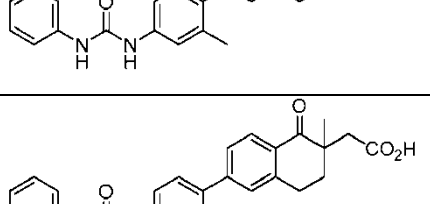
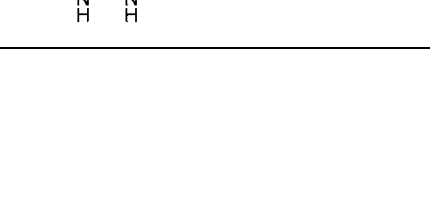


Se añadió hidróxido de litio (0,026 g, 0,66 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 79J (0,12 g, 0,22 mmol) en 10 ml de una mezcla de etanol-agua (4:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H), 9,04 (s a, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,7 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,66-7,56 (m, 5H), 7,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,6 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H); IEN-EM *m/z* = 497 (M+H)⁺; Pureza CLEM: 98 %.

Los Ejemplos 80 - 114 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 79 usando los materiales de partida apropiados. Los ácidos borónicos necesarios (y versiones apropiadamente protegidas de grupos funcionales de los mismos) utilizadas en la presente memoria se adquirieron si están disponibles en el mercado, se sintetizaron como se describe en la bibliografía o mediante modificaciones rutinarias de los mismos conocidas por los expertos en la materia, o se sintetizaron por procedimientos alternativos conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos quirales se obtuvieron usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 129.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
80		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,2 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> 7,5 Hz, 1H), 7,7-7,5 (m, 6H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,23 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,8 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,3-2,9 (m, 2H), 2,85 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 441 (M-H) ⁻ ; Pureza CLEM: 92 %.
81		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,96 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,48-7,36 (m, 5H), 7,25 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 3,2-2,8 (m, 2H), 2,7-2,5 (m, 2H), 2,2 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1H), 1,75 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 463 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 96 %
82		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,54 (m, 6H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,3 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 6,98 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2,4 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 429 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97 %.

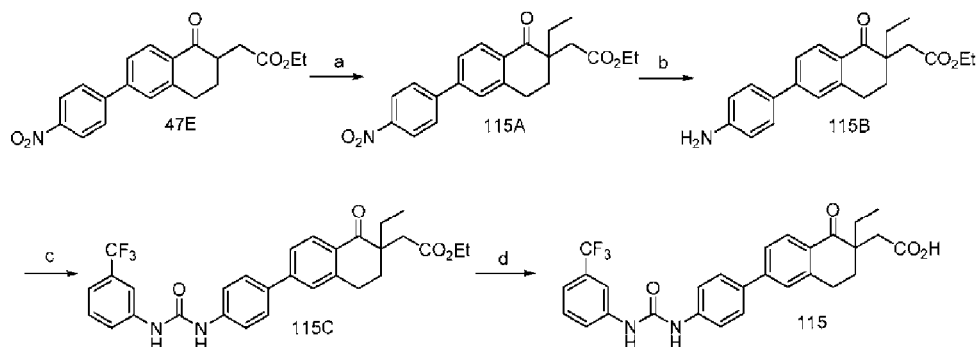
Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
83		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 9,05 (s a, 1H), 7,8 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,75-7,55 (m, 5H), 7,2 (m, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,3-2,9 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 459 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97 %.
84		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,3 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 7,8 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,7 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,5 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 7,3 (c, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,8 (m, 1H), 3,2-2,85 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 447 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 98 %.
85		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,8-7,7 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 7,58-7,3 (m, 6H), 7,18-7,08 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	pureza HPLC: 98 %
86		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,2 (2s, 2H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,7 (s a, 1H), 7,48-7,26 (m, 6H), 7,05 (m, 1H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,25 (s, 3H).	pureza HPLC: 95 %
87	 Quiral: enantiómero 1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s, 1H), 9,12 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,5 (m, 8H), 7,3 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 2,4 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	pureza HPLC: 98 %; Pureza quiral HPLC: 99 %
88	 Quiral: enantiómero 2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s, 1H), 9,12 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,5 (m, 8H), 7,3 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 2,4 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	pureza HPLC: 98,7 %; Pureza quiral HPLC: 97,5 %
89		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,25 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,62-7,5 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 513 (M-H) ⁻ ; pureza HPLC: 97,11 %.
90		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,25 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 4H), 7,6 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,05 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 481 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97,55 %.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
91		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,27 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,6 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,3 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,0 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 445 (M-H) ⁻ . pureza HPLC: 95,51 %.
92		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,6-7,5 (m, 1H), 7,3 5 (m, 1H), 7,1 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 465 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 92,08 %.
93		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,6 (dd, <i>J</i> = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,81 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,36 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ . pureza CLEM: 99,34 %.
94		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1), 8,65 (s, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,6-7,5 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,2-2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,3 (s, 3H).	pureza HPLC: 95 %.
95		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,6-7,5 (m, 3H), 7,4-7,2 (m, 2H), 7,1 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 499 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 95,4 %
96		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,42 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,6-7,4 (m, 5H), 7,3 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,0 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,3-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	pureza HPLC: 93,4 %
97		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,85 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45-7,3 (m, 6H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,0 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 98,7 %.
98		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s, 1H), 8,9 (2s, 2H), 7,9 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,5-7,28 (m, 8H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,0 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,2-2,8 (m, 2H), 2,78 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 445 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 95 %.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
99		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,6-9,0 (s a, 2H), 7,9 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,4-7,25 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,0 (s a, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,85 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H);	IEN-EM <i>m/z</i> = 456 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 95 %.
110		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,6-9,0 (s a, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,4 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,2 (s, 3H);	IEN-EM <i>m/z</i> = 510 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 96 %.
101		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,6 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 3H), 7,3 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,6 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H);	IEN-EM <i>m/z</i> = 510 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 96,5 %.
102		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,32-7,2 (m, 5H), 7,0 (s a, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 3H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 92 %.
103		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s, 1H), 9,2 (s a, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,48 (m, 6H), 7,38-7,24 (m, 2H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 515 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97 %.
104		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,2 (s a, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,0 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,85 (d, <i>J</i> = 15,3 Hz, 1H), 2,4 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 481 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 99 %.
105		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,5 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,4-7,3 (m, 6H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	pureza HPLC: 94 %.
106		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,4-7,3 (m, 6H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,3 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	pureza HPLC: 95 %.
107		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,65-7,45 (m, 6H), 7,3 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 453 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 92 %.

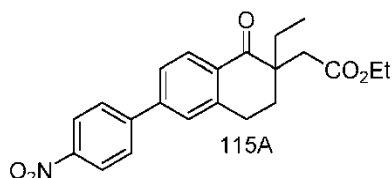
Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
108		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,56 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,75 (s, ¹ H), 8,15-7,95 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,17 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 464 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 96,3 %.
109		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,48-9,45 (2 s a, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,2-7,95 (m, 6H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,84 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,18 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 498 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 93,9 %.
110		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,6 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,2-7,95 (m, 5H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,0 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,18-2,95 (m, 2H), 2,83 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,18 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 430 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97,4 %.
111		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,1-7,95 (m, 4H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,4 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,85 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 2,5-2,35 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,18 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 497 (M-H) ⁻ ; pureza HPLC: 95,7 %.
112		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 10,24 (s a, 1H), 9,98 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,1-7,95 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,84 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,5-2,35 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,18 (s, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 465 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97,5 %.
113		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,4 (s a, 1H), 9,2 (s a, 1H), 9,0 (s, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,0 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,5 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,3 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,0 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 431 (pureza del 91,3 %); pureza HPLC 98 %.
114		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 10,0 (s a, 2H), 9,0 (s, 2H), 8,4 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 7,7 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,5 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,3 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,1 (m, 3H), 2,8 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,9 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 1H), 1,2 (s, 3H).	IEN-CLEM <i>m/z</i> : 498 (pureza del 98 %). pureza HPLC 98 %.

Ejemplo-115

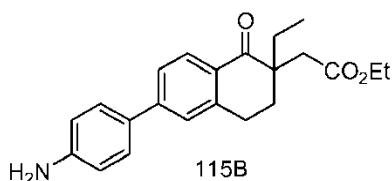


Reactivos y condiciones: a) EtI, KOH, Acetona, TA, 12 h; b) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 85 °C, 2 h; c) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; d) LiOH, THF-H₂O, TA, 12 h.

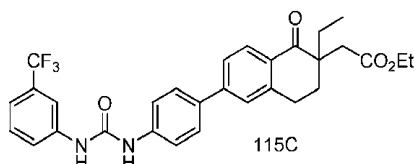
Procedimiento:

Ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:5 **2-(2-etil-6-(4-nitrofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (115A):**

Se añadió hidróxido de potasio (0,57 g, 10,17 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 47E (1,2 g, 3,39 mmol) en acetona (20 ml) seguido de yoduro de etilo (2,57 g, 16,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La acetona se retiró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,43 g, 33 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,4 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,2 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,6 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,2 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,9 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

15 **2-(6-(4-aminofenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (115B):**

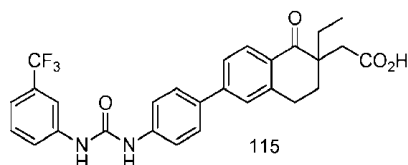
Se añadió polvo de hierro (0,189 g, 3,37 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 115A (0,43 g, 1,12 mmol) en 22 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1) seguido de NH₄Cl (0,030 g, 0,55 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío con n-pentano para dar el compuesto del título (0,35 g, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,1 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,6-7,3 (m, 4H), 4,1 (m, 2H), 3,8 (s a, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,6-2,4 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,3 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,9 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (115C):

25

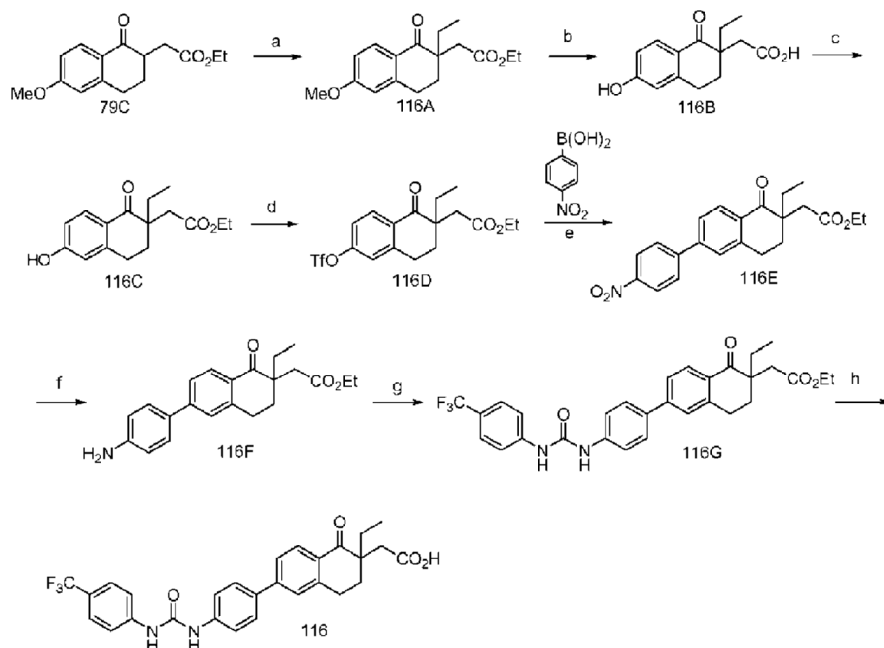
Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,084 ml, 0,56 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 115B (0,2 g, 0,56 mmol) y trietilamina (0,234 ml, 1,70 mmol) en THF (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 25-30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 81 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,1 (d, 8,4 Hz, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5-7,3 (m, 9H), 7,1 (s, 1H), 4,1 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 5H), 0,9 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (115):



10 Se añadió hidróxido de litio (0,054 g, 1,38 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 115C (0,25 g, 0,46 mmol) en 3 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se trituraron con n-pentano y éter dietílico y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,3 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,9 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,7-7,5 (m, 8H), 7,3 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 0,9 (t, J = 7,8 Hz, 3H); IEN-EM *m/z*: 511 (M+H)⁺; pureza HPLC: 95 %.

Ejemplo-116



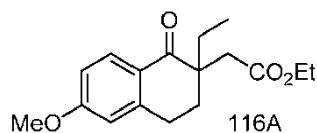
Reactivos y condiciones: a) EtI, NaH, DMF, TA, 5 h; b) HBr ac., 100 °C, 3 h; c) MeSO₃H, EtOH, TA, 16 h; d) Tf₂O, CH₂Cl₂, Et₃N, TA, 2 h; e) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 4 h; f) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 85 °C, 4 h; g) 4-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; h) LiOH, THF-H₂O, TA, 12 h.

20

Procedimiento:

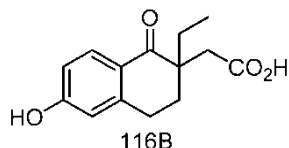
Ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

2-(2-etil-6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (116A):



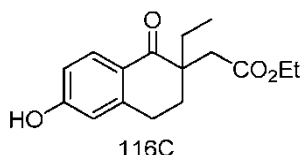
A una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 79C (7 g, 26,8 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió en porciones NaH (1,93 g, 80,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Después, se añadió yoduro de etilo (20,91 g, 134,03 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua enfriada con hielo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se retiraron al vacío para dar el compuesto del título (7,8 g) en forma de un sólido.

Ácido 2-(2-etil-6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (116B):



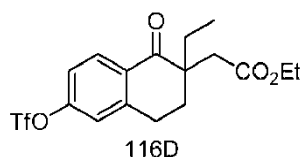
Se añadió HBr acuoso (120 ml) al producto del Ejemplo 116A (7,8 g, 26,9 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se retiraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 53 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,8 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,7 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,6 (s, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 2H), 0,9 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

2-(2-etil-6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (116C):



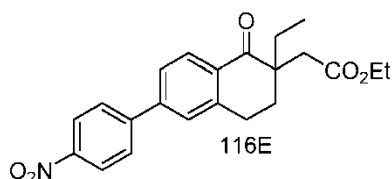
Se añadió ácido metanosulfónico (6 ml) a una solución de producto del Ejemplo 116B (3,5 g, 14,17 mmol) en etanol (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El etanol se retiró de la mezcla resultante a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida para el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 82 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10,2 (s, 1H), 8,0 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,7 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,2-2,7 (m, 3H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,2-1,9 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,8 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

2-(2-etil-1-oxo-6-(trifluorometilsulfonyloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (116D):



Se añadió anhídrido triflico (3,28 g, 11,6 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 116C (3,2 g, 11,6 mmol) y piridina (1,01 g, 12,7 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo para dar el compuesto del título (3 g, 63 %) en forma de jarabe. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,2 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,3-7,2 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,0 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

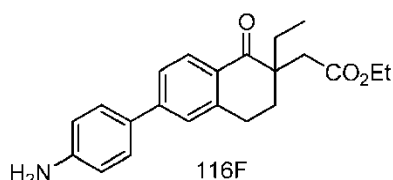
2-(2-etil-6-(4-nitrofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (116E):



Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,02 g, 0,017 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 116D (0,6 g, 1,47 mmol) en 14 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (2:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (1,44 g, 4,41 mmol)

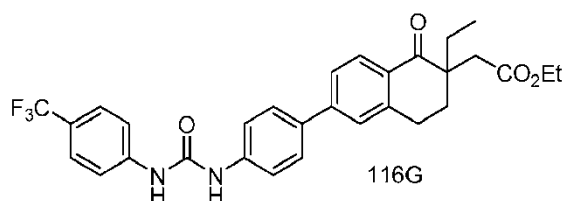
y ácido 4-nitrofenil borónico (0,246 g, 1,47 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min y se sometió a reflujo durante 4 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 89 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,4 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,2 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,8 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,6 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,9 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

2-(6-(4-aminofenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (116F):



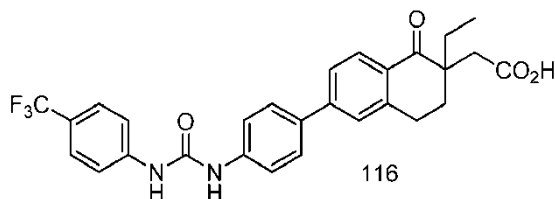
Se añadió polvo de hierro (0,24 g, 4,3 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 116E (0,55 g, 1,44 mmol) en 30 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1) seguido de NH₄Cl (0,039 g, 0,72 mmol). La mezcla resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, se trituró con n-pentano para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,1 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,8 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,6-7,3 (m, 4H), 4,1 (m, 2H), 3,8 (s a, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,6-2,4 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,3 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,9 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (116G):



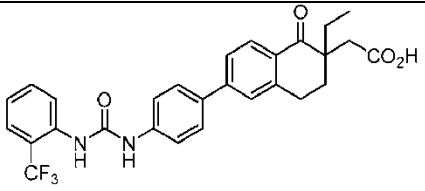
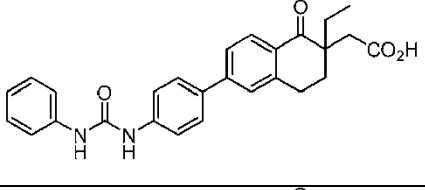
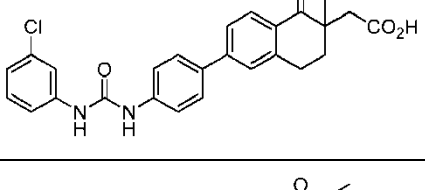
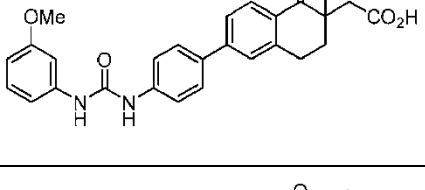
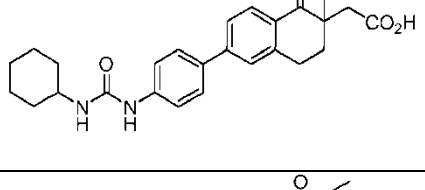
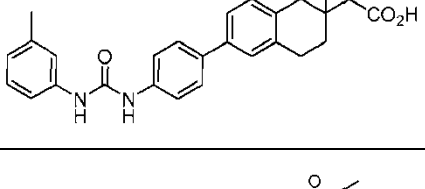
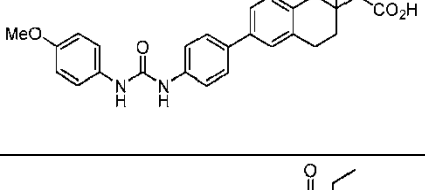
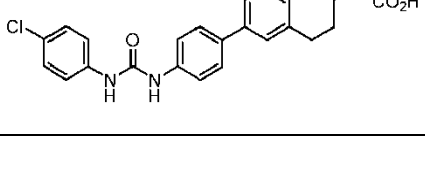
Se añadió isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (0,106 g, 0,57 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 116F (0,2 g, 0,56 mmol) y trietilamina (0,17 g, 1,68 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 58 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,0 (d, 8,4 Hz, 1H), 7,7 (s a, 1H), 7,52-7,42 (m, 5H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 4H), 4,1 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,14-2,8 (m, 3H), 2,55-2,4 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,8-1,64 (m, 2H), 1,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (116):



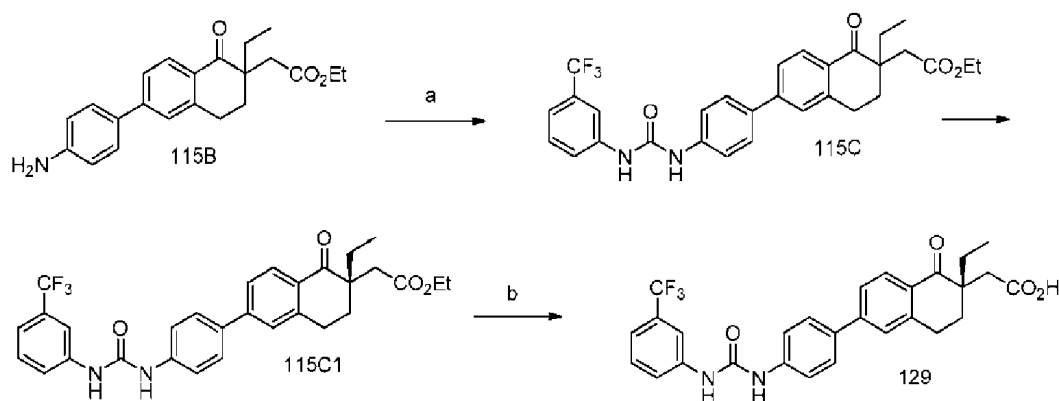
Se añadió hidróxido de litio (0,128 g, 2,28 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 116G (0,18 g, 0,76 mmol) en 6 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se trituraron con n-pentano y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,4 (s a, 1H), 9,2 (s a, 1H), 7,9 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,8-7,5 (m, 10H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,85-2,7 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,45 (m, 2H), 0,95 (m, 3H); IEN-EM *m/z*: 511 (M+H)⁺; pureza HPLC: 94 %.

Los Ejemplos 117 - 128 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 116 usando los materiales de partida apropiados.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
117		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,7 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,7-7,5 (m, 8H), 7,3 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 3,3-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,9 (m, 3H).	pureza HPLC: 92 %
118		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,2-8,8 (m, 2H), 7,8 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,7-7,55 (m, 6H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,3 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 6,95 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,2-2,6 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H).	pureza HPLC: 91 %
119		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s, 1H), 9,0 (s a, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,73-7,56 (m, 6H), 7,3 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 3,2-2,7 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,75-1,45 (m, 2H), 0,9 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H).	pureza HPLC: 92 %
120		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,6-9,0 (s a, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,66-7,48 (m, 6H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,0 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,78-1,5 (m, 2H), 0,85 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 473 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC:
121		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s, 1H), 8,8 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,65-7,52 (m, 4H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,4 (s a, 1H), 3,5 (s, 1H), 3,2-2,8 (m, 2H), 2,6 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2,35 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,9-1,5 (m, 8H), 1,4-1,0 (m, 5H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H).	pureza HPLC: 90 %.
122		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,8 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,7-7,5 (m, 6H), 7,31 (s, 1H), 7,28-7,1 (m, 2H), 6,8 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,4 (m, 2H), 0,9 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 457 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 98 %.
123		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s, 1H), 8,8 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,7-7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,64-7,52 (m, 4H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,2-2,8 (m, 2H), 2,6 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 0,9 (m, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 473 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 99 %.
124		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s, 1H), 8,95 (2s, 2H), 7,9 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,7 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,5 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,3 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,5 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 98 %.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
125		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,0-8,6 (s a, 2H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 5H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,1 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	pureza HPLC: 98 %
126		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,7-7,4 (m, 7H), 7,3 (m, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,8 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,8-1,4 (m, 2H), 0,9 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H).	pureza HPLC: 91 %.
127		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,7-7,5 (m, 6H), 7,1 (m, 2H), 6,6 (m, 1H), 3,2-2,8 (m, 2H), 2,6 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 0,9 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 470 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 90 %.
128		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,6 (s a, 1H), 8,8 (s a, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,6-7,4 (m, 5H), 6,9 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,8 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,0-2,6 (m, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 0,9 (m, 3H).	pureza HPLC: 90 %.

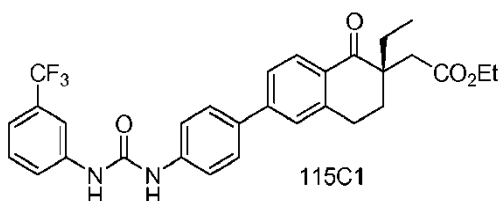
Ejemplo-129



Reactivos y condiciones: a) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 6 h; b) LiOH, Dioxano-H₂O, TA, 12 h.

Procedimientos:

- 5 **Ácido (S)-2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:**
2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de (S)-etilo (115C1):



Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,185 g, 0,98 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 115B (0,29 g, 0,82 mmol) y trietilamina (0,25 g, 2,47 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para proporcionar Ejemplo 115C (0,34 g, 77 %) en forma de un sólido.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,1 (d, 8,4 Hz, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5-7,3 (m, 9H), 7,1 (s, 1H), 4,1 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 5H), 0,9 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

El Ejemplo **115C** (0,5 g, que se obtiene a partir de 0,32 g obtenidos anteriormente y otro baño de 180 mg usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 115C) fue una mezcla racémica con una proporción enantiomérica 1:1 y se separó en una columna quiral para obtener enantiómeros solos de **115C1** (Tr 15,67 min) y **115C2** (Tr 20,16 min) usando las siguientes condiciones.

Columna: CHIRAL PAK ODH (4,6x250 mm) 5μ

Fase móvil: A: Hexano, B: Etanol

A: B (Iso) 85:15; Caudal : 0,8 ml/min

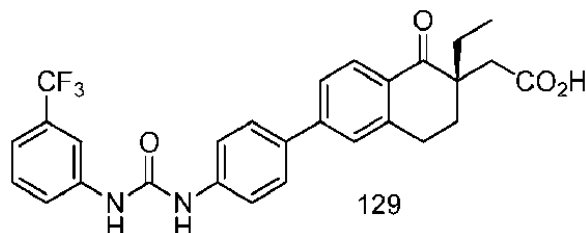
115C1: 0,17 g, 15,67 min TA, Rotación óptica +22 (c1 CHCl₃)

15 115C2: 0,168 g, 20,16 min TA, Rotación óptica -22 (c1 CHCl₃)

Las configuraciones absolutas se confirmaron por estudios VCD:

La configuración absoluta de 115G1 es S y la de 115G2 es R.

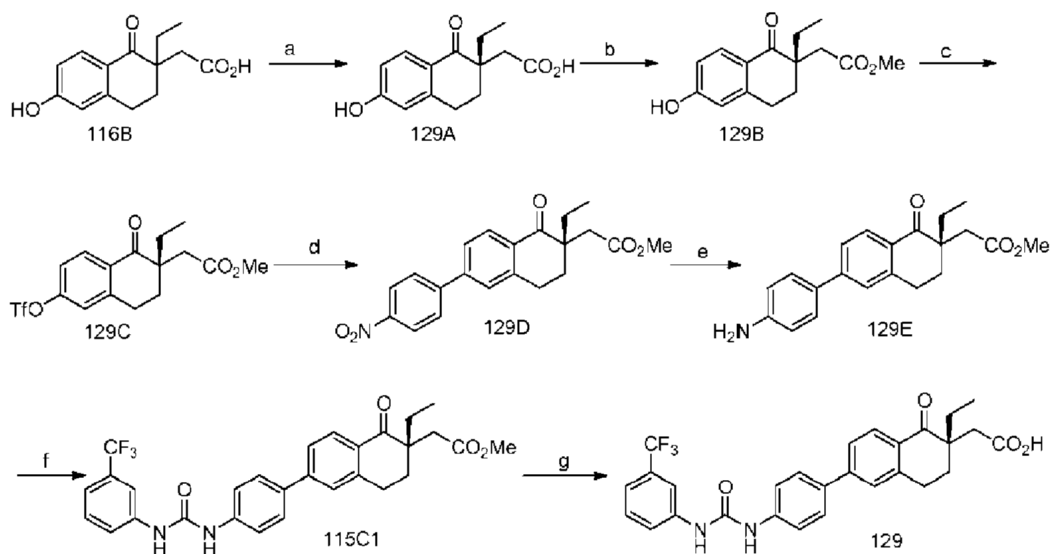
Ácido (S)-2-(2-etil-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (129):



20 Se añadió hidróxido de litio (0,028 g, 0,67 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 115C1 (0,12 g, 0,22 mmol) en 4 ml de una mezcla de etanol-agua (3:1), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración, se trituraron con n-pentano y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 72 %) en forma de un sólido.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,0 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,9 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,6-7,4 (m, 8H), 7,3 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,9 (t, J = 5,7 Hz, 3H); IEN-EM *m/z*: 511 (M+H)⁺.

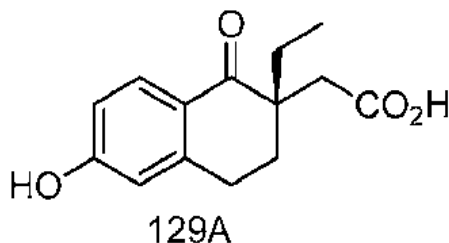
Síntesis alternativa del Ejemplo 129:



Reactivos y condiciones: a) Cinconidina, IPA-H₂O, 80 °C - TA, 24 h después HCl 6 N, TA; b) H₂SO₄, MeOH, 70 °C, 12 h; c) Tf₂O, CH₂Cl₂, Et₃N, TA, 1h; d) ácido 4-nitrofenilborónico, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 5 h; e) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 85 °C, 3 h; f) 3- CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; g) LiOH, THF-H₂O, TA, 12 h.

Procedimientos:

Ácido (S)-2-(2-etil-6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (129A):



5

Se añadió cinconidina (11,85 g, 40,3 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 116B (10 g, 40,3 mmol), en alcohol isopropílico (64 ml) y agua (16 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C 4 h. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y la sal se filtró y se lavó con una mezcla de alcohol isopropílico (10 ml) y agua (10 ml). La sal se disolvió en HCl 6N (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua, una solución de salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,0 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,0-2,88 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,7 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 0,8 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

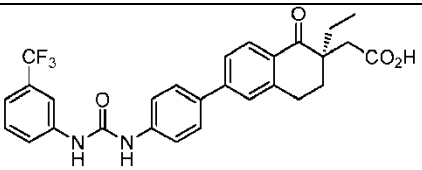
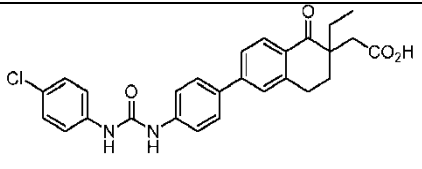
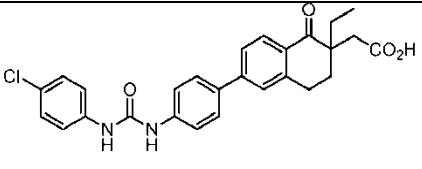
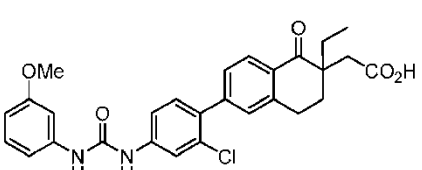
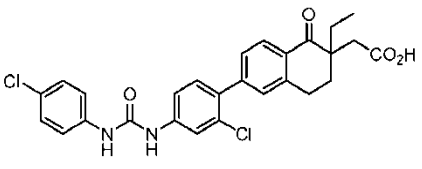
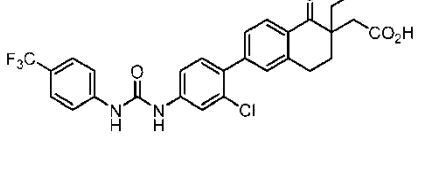
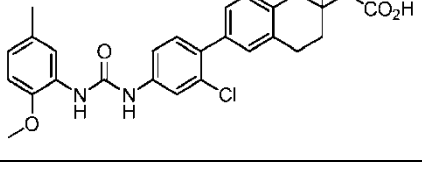
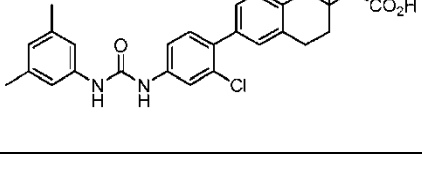
10

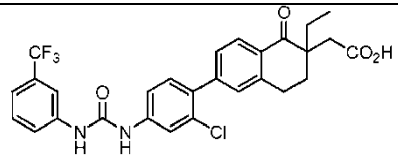
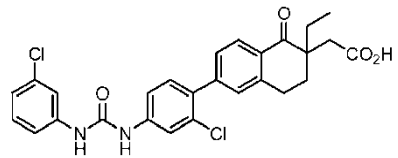
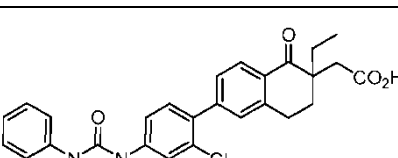
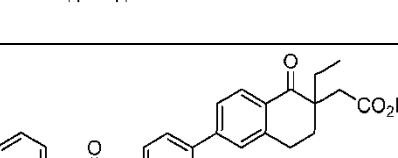
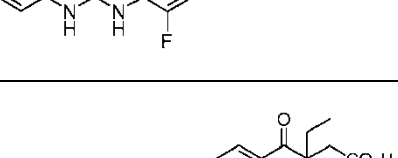
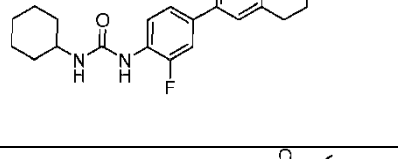
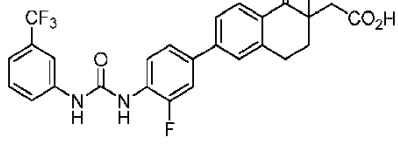
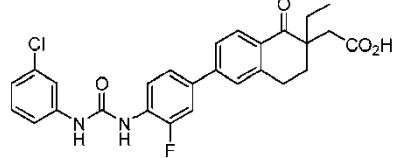
Los Ejemplos 129B, 129C, 129D, 129E y 115C1 se sintetizaron a partir del compuesto quiral 129A usando los procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo-116.

15

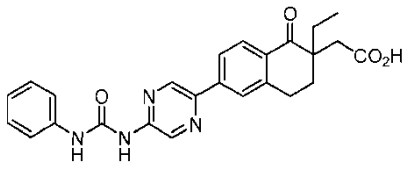
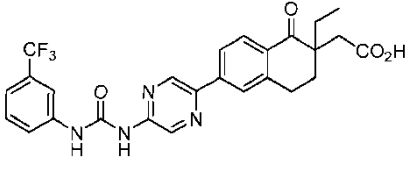
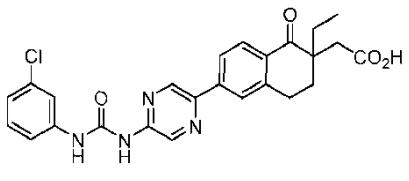
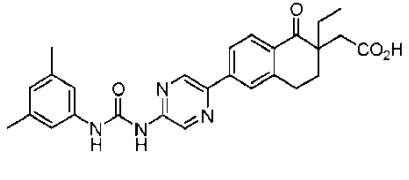
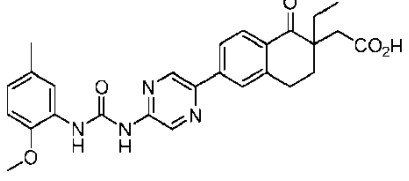
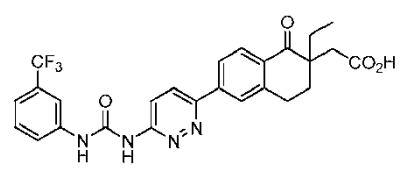
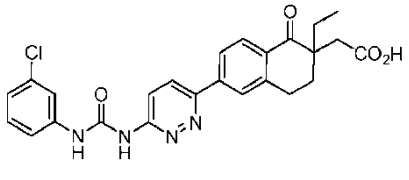
Los Ejemplos 130- 172 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 116 y 129 usando los materiales de partida apropiados. Los ácidos borónicos necesarios (y versiones apropiadamente protegidas de grupos funcionales de los mismos) utilizados en la presente memoria se adquirieron si están disponibles en el mercado, se sintetizaron como se describe en la bibliografía o mediante modificaciones rutinarias de los mismos conocidas por los expertos en la materia, o se sintetizaron mediante procedimientos alternativos conocidos por los expertos en la materia.

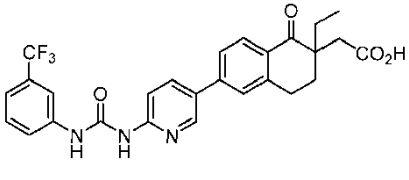
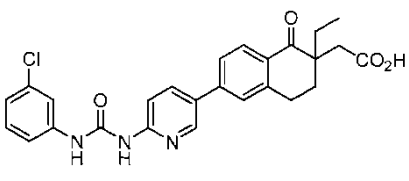
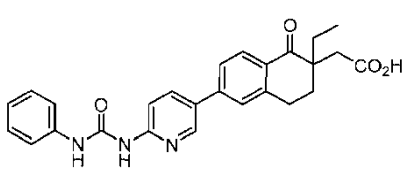
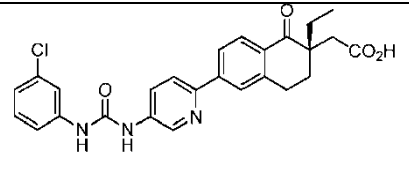
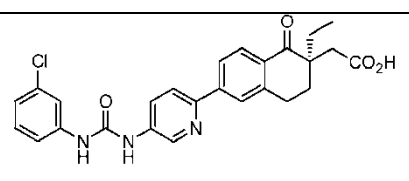
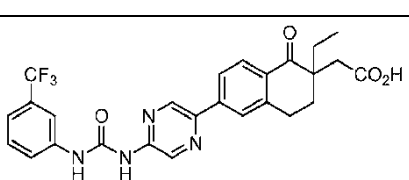
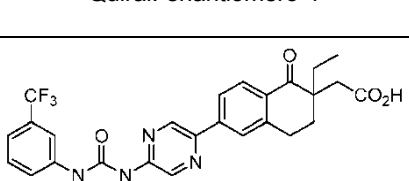
20

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
130	 <p>Quiral</p>	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,6-7,4 (m, 8H), 7,3 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,9 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 3H).	pureza HPLC: 97 %
131	 <p>Quiral: enantiómero-1</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s, 1H), 9,1 (s a, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,7-7,54 (m, 6H), 7,5 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,41 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 2H), 0,8 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	pureza HPLC: 99 %
132	 <p>Quiral: enantiómero-2</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s, 1H), 9,1 (s a, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,7-7,54 (m, 6H), 7,5 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,41 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 2H), 0,8 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	pureza HPLC: 97 %
133		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45-7,3 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,6 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,3-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 2H), 0,8 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 507 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 96 %
134		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,36-7,25 (m, 4H), 6,66 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 3,29-2,73 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,7-1,45 (m, 2H), 0,9 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	pureza HPLC: 98,89 %.
135		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,6 (m 3H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 3,2-2,96 (m, 2H), 2,85 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,7-1,45 (m, 2H), 0,9 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 545 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97,6 %.
136		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,7 (s a, 1H), 8,8 (s a, 1H), 8,0-7,85 (m, 3H), 7,42-7,3 (m, 4H), 6,9 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,9 (m, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 521 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 95,8 %.
137		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1), 8,7 (s a, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45-7,3 (m, 3H), 7,0 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,0 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 2H), 0,85 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 505 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97 %.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
138		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,3 (s a, 2H), 8,1 (s, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,6-7,0 (m, 7H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,4 (m, 2H), 0,85 (m, 3H).	pureza HPLC: 90 %.
139		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,2 (s a, 1), 9,15 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5-7,2 (m, 6H), 7,0 (s, 1H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,4 (m, 2H), 0,9 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	IEN-EM m/z = 510 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 90 %.
140		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,05 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,6-7,2 (m, 8H), 7,0 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,2-2,8 (m, 2H), 2,6 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,9-1,6 (m, 2H), 0,9 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	pureza HPLC: 97 %.
141		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,6 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,9 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,7-7,4 (m, 6H), 7,3 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,0 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,9 (m, 3H).	IEN-EM m/z = 461 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 90 %.
142		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,36 (s, 1H), 8,28 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,7-7,6 (m, 3H), 7,5 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,7 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,6-3,4 (m, 1H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,57 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 4H), 1,4-1,2 (m, 7H), 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	pureza HPLC: 97 %.
143		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,6 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,72-7,5 (m, 6H), 7,36 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	IEN-EM m/z = 528 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 95 %.
144		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,8-7,55 (m, 5H), 7,35-7,2 (m, 2H), 7,1 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	IEN-EM m/z = 494 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 90 %.
145		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,8 (s a, 1H), 10,4 (s a, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,40 (m, 5H), 7,29-7,13 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 3,2-2,7 (m, 3H), 2,6 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,7-1,5 (m, 2H), 0,9 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	pureza HPLC: 92 %.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
146		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,26 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,27 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 4H), 7,54 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 7,3 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,75-1,5 (m, 2H), 0,8 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H).	pureza HPLC: 96 %.
147		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,05 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,3 (m, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,2 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,3 (s, 6H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 2H), 0,8 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H).	pureza HPLC: 91 %.
148		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,4 (s a, 1H), 8,8 (s a, 1H), 8,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7,7-7,65 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 6,9 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,8 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 2H), 0,8 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H).	pureza HPLC: 92 %.
149		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,50 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,20-7,90 (m, 6H), 7,70-7,50 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 3,16-2,76 (m, 3H), 2,50-2,20 (m, 2H), 2,0-1,98 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H), 0,84 (m, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 512 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 95,3 %.
150		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,78 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,15-8,06 (m, 2H), 8,0-7,95 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 478 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 95,66 %.
151		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,2 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,12-7,96 (m, 5H), 7,4 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,3 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,0 (m, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 444 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 91,6 %.
152		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,4 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15-7,95 (m, 5H), 7,1 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H).	pureza HPLC: 94,4 %.
153		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,78 (s a, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15-7,95 (m, 6H), 6,9 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, <i>J</i> ₁ = 1,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	pureza HPLC: 98,67 %.

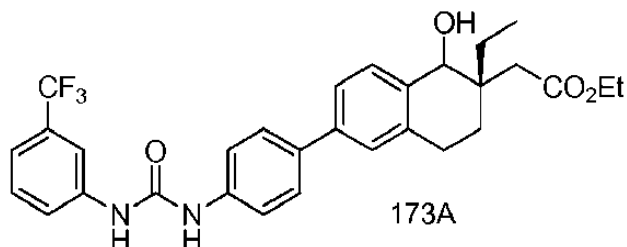
Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
154		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,83 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,04-7,96 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,0 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,8 Hz, 3H).	IEN-EM m/z = 445 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 90 %.
155		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,1 (s, 1H), 9,95 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,05-7,9 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,4 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,8 Hz, 3H).	IEN-EM m/z = 513 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 91,59 %.
156		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,1 (s, 1H), 9,8 (s a, 1H), 9,7 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,04-7,89 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	IEN-EM m/z = 479 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 91,12 %.
157		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,05 (s, 1), 9,79 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,15 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (m, 3H).	pureza HPLC: 91,88 %.
158		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,05 (s, 1H), 10,29 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 9,0 (s, 2H), 8,04-7,98 (m, 4H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	pureza HPLC: 95,39 %.
159		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,05 (s a, 1H), 10,29 (m, 2H), 8,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,07-7,98 (m, 4H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,8 Hz, 3H).	IEN-EM m/z = 513 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 98,83 %.
160		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,95 (s a, 1H), 8,38-8,20 (m, 2H), 8,18-8,0 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,2-2,95 (m, 2H), 2,8 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,8 Hz, 3H).	IEN-EM m/z=479(M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 93,4 %

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
161		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,53 (m, 4H), 7,56 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,1-2,9 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 2,50-2,36 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,75-1,45 (m, 2H), 0,84 (m, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 512 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 95,8 %.
162		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,88-7,8 (m, 2H), 7,65-7,5 (m, 4H), 7,25 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,15-2,75 (m, 4H), 2,1 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,7-1,45 (m, 2H), 0,88 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 478 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 96,3 %.
163		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,4 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,8-7,65 (m, 3H), 7,5 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,03 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,76 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,75-1,45 (m, 2H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 444 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 92,7 %.
164	 Quiral	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,26 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,5-2,35 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H), 0,86 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 478 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 96,32 %.
165	 Quiral	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,26 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,5-2,35 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H), 0,86 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 478 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 99,17 %.
166	 Quiral: enantiómero-1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,08 (s, 1H), 10,0 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,1-7,9 (m, 4H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,4 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 3,2-3,0 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H), 0,84 (m, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 513 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 98 %.
167	 Quiral: enantiómero-2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,08 (s, 1H), 10,0 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,1-7,9 (m, 4H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,4 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 3,2-3,0 (m, 2H), 2,8 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H), 0,84 (m, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 513 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 97,5 %.

Procedimientos:

Ácido 2-((2S)-2-etil-1-hidroxi-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

2-((2S)-2-etil-1-hidroxi-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (173A):

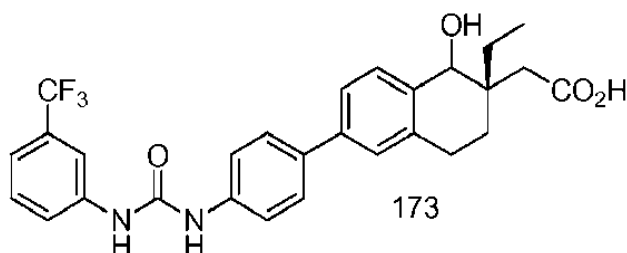


5

Se añadió en porciones borohidruro sódico (0,197 g, 5,18 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 115G1 (0,4 g, 0,74 mmol) en etanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El etanol se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. Los sólidos resultantes se filtraron, y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (0,22 g, 55 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (s a, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,5 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 3H), 4,67 (s, 1H), 4,15 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,8 (s a, 1H), 2,78 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (c, J = 14,4 Hz, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,67-1,6 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,29 (m, 3H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

10

Ácido 2-((2S)-2-etil-1-hidroxi-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (173):



15

Se añadió hidróxido de litio (0,046 g, 1,09 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 173A (0,15 g, 0,27 mmol) en 4 ml de una mezcla de dioxano-agua (3:1) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,7 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,54-7,4 (m, 4H), 7,36-7,26 (m, 3H), 4,5 (s, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,8-1,55 (m, 3H), 1,3 (m, 1H), 1,0-0,8 (m, 3H). pureza HPLC: 98 %.

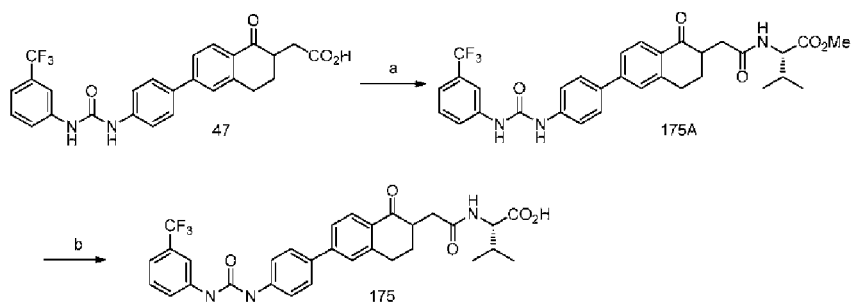
20

El Ejemplo 174 se preparó mediante los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 173 usando los materiales de partida apropiados.

25

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
174		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,7 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,54-7,4 (m, 4H), 7,36-7,26 (m, 3H), 4,5 (s, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,8-1,55 (m, 3H), 1,3 (m, 1H), 1,0-0,8 (m, 3H).	pureza HPLC: 99,8 %

Ejemplo-175

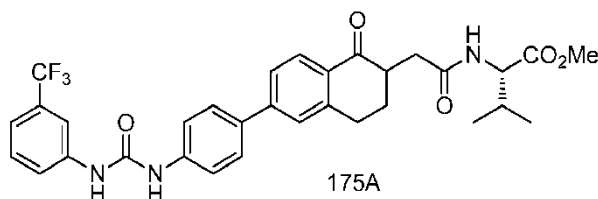


Reactivos y condiciones: a) HATU, THF, éster metílico de valina, TA, 8 h; b) LiOH, THF-H₂O, TA, 12 h.

Procedimientos:

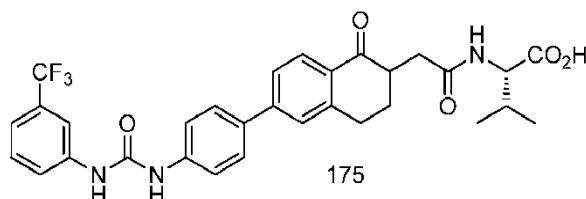
5 **Ácido (2S)-3-metil-2-(2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamido)butanoico:**

3-metil-2-(2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamido)butanoato de (2S)-metilo (175A):



10 Se añadió HATU (0,19 g, 0,497 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 47A (0,2 g, 0,414 mmol) y N-etil diisopropilamina (0,16 g, 1,24 mmol) en THF (10 ml) seguido de éster metílico de valina (0,07 g, 0,413 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 25 % en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 49 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,09 (s a, 1H), 8,97 (s a, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,65-7,58 (m, 5H), 7,5 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,05-2,8 (m, 2H), 2,4-2,3 (m, 2H), 2,2-1,8 (m, 4H), 0,9 (s, 6H).

Ácido (2S)-3-metil-2-(2-(1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamido)butanoico (175):



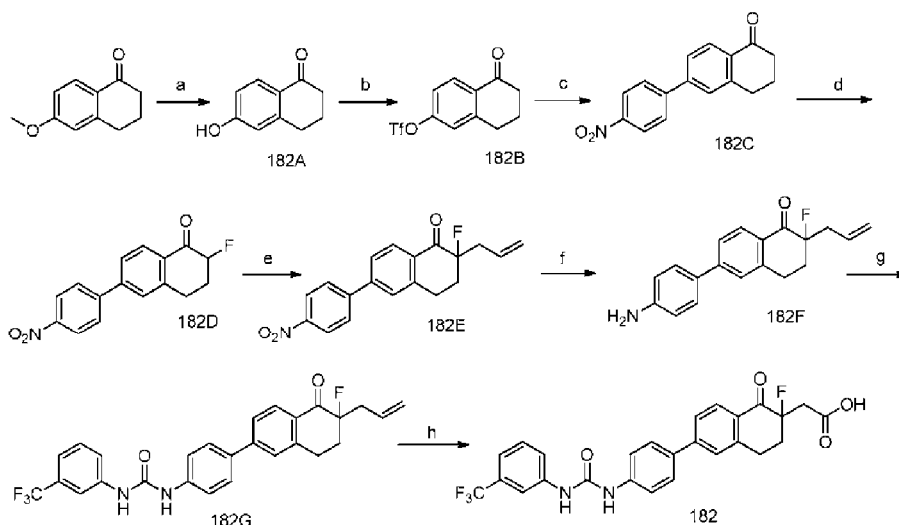
20 Se añadió hidróxido de litio (0,02 g, 0,5 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 175A (0,1 g, 0,16 mmol) en 4 ml de una mezcla de THF-agua (3:1), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 51 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,5 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 9,04 (s a, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,9 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,7 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66-7,5 (m, 6H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,2-2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 0,9 (m, 6H); pureza HPLC: 94,8 %.

30 Los Ejemplos 176-181 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 175 o variaciones rutinarias de los mismos, empezando a partir del ácido tetralon-2-acético necesario (p. ej., Ejemplo 47) y aminoácido, o versiones apropiadamente protegidas de grupos funcionales del mismo, seguido de desprotección

mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
176		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,5 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,86-7,76 (m, 4H), 7,74-7,64 (m, 3H), 7,46 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,1-2,8 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).	pureza HPLC: 96,06 %.
177		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,51 (s a, 1H), 9,31 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,62-7,47 (m, 6H), 7,30 (m, 3H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,18 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,26 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,9 (m, 6H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 567 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 92 %.
178		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,40 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 6H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 7,07 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,25 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,89 (m, 6H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 582 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 90 %.
179		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,40 (s a, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,20 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 2,89-2,77 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,14-2,05 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 0,85 (m, 6H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 532 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 95 %.
180		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,40 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,20 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,31-7,15 (m, 3H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,98-2,79 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 0,86 (m, 6H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 546(M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 91 %.
181		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,4 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,34-8,24 (m, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,73-7,66 (m, 3H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,1-2,9 (m, 3H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).	pureza HPLC: 94 %

Ejemplo-182

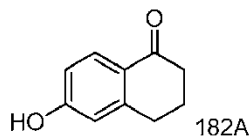


Reactivos y condiciones: a) HBr ac., reflujo, 12 h; b) Tf₂O, DMAP, Py, TA, 1 h; c) 4-NO₂ ácido fenilborónico, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 5 h; d) selectfluor, MeOH, 80 °C, 4 h; e) Bromuro de alilo, TB Al, KOH, TA, 18 h; f) Fe/NH₄Cl, EtOH, H₂O, Reflujo, 2 h; g) 3-CF₃-PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; h) LiOH, THF-H₂O, TA, 12 h.

Procedimientos:

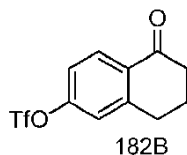
Ácido 2-(2-fluoro-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

5 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (182A):

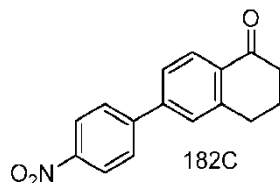


Se añadió HBr acuoso (100 ml) a 6-metoxi-1-tetralona (10,0 g, 56,8 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante una noche. Después, la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2X100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 40 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (8,0 g, 86 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,23 (s a, 1H), 2,9 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,11 (m, 2H); IEN-EM m/z = 163 (M+H)⁺.

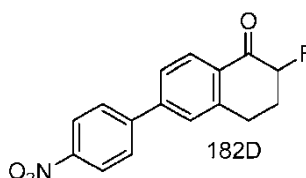
trifluorometanosulfonato de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (182B):



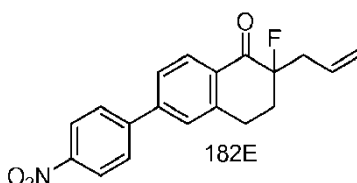
Se añadió anhídrido tríflico (16,7 g, 59,2 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 182A (8,0 g, 49,3 mmol), DMAP (1,20 g, 9,83 mmol) y 2,6-lutidina (5,20 g, 49,3 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5 % en hexanos para dar el compuesto del título (12 g, 85 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,2 (m, 2H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,18 (m, 2H); IEN-EM m/z = 295 (M+H)⁺.

6-(4-Nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (182C):

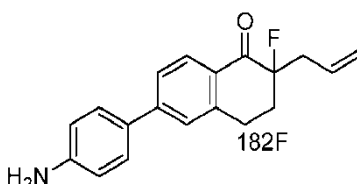
Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,023 g, 0,19 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 182B (5,0 g, 16,8 mmol) en 60 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (3:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (13,7 g, 42,0 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (2,81 g, 16,8 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. Después, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 h, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 77 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 34-8,30 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 3,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H); IEN-EM *m/z* = 268 (M+H)⁺.

2-Fluoro-6-(4-nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (182D):

Se añadió Selectfluor (1,27 g, 3,58 mmol) al producto del Ejemplo 182C (0,8 g, 2,99 mmol) en 20 ml de metanol. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 h, y después, el disolvente se retiró al vacío para obtener el residuo. El residuo se disolvió en diclorometano. Los materiales insolubles se filtraron, y el filtrado se lavó con agua seguido de una solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 70 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (m, 2H), 8,20 (d, J = Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,30-5,10 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,40 (m, 1H); IEN-EM *m/z* = 286 (M+H)⁺.

2-Alil-2-fluoro-6-(4-nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (182E):

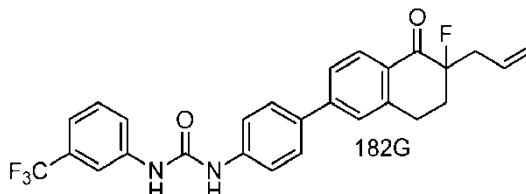
Se añadió bromuro de alilo (1,89 g, 15,7 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 182D (3,0 g, 10,5 mmol), KOH (1,17 g, 21,0 mmol) y TBAI (0,77 g, 2,00 mmol) en tolueno (120 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 73 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,38-8,32 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,25-3,09 (m, 2H), 2,77-2,25 (m, 4H); IEN-EM *m/z* = 326 (M+H)⁺.

2-Alil-6-(4-aminofenil)-2-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (182F):

Se añadieron polvo de hierro (0,214 g, 3,86 mmol) y NH₄Cl (0,040 g, 0,74 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 182E (0,51 g, 1,53 mmol) en 25 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando metanol al 2 % en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 66 %) en forma

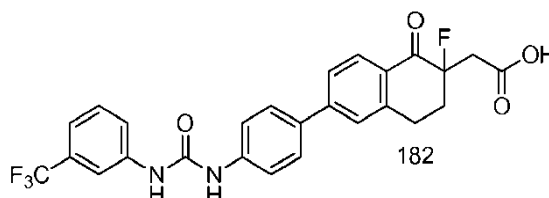
de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,98-5,84 (m, 1H), 5,29-5,20 (m, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,16-2,97 (m, 2H), 2,80-2,54 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 2H); IEN-EM $m/z = 296$ (M+H) $^+$.

1-(4-(6-Alil-6-fluoro-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)fenil)-3-((trifluorometil)fenil)urea (182G):



Se añadió isocianato de 3(trifluorometil)fenilo (0,158 g, 0,84 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 182F (0,25 g, 0,84 mmol) y trietilamina (0,128 g, 1,26 mmol) en THF (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida, y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 50 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,54- 7,44 (m, 5H), 7,40-7,28 (m, 4H), 5,90-5,80 (m, 1H), 5,29-5,20 (m, 2H), 3,40-2,98 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 2H); IEN-EM $m/z = 483$ (M+H) $^+$.

Ácido 2-(2-fluoro-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (182):



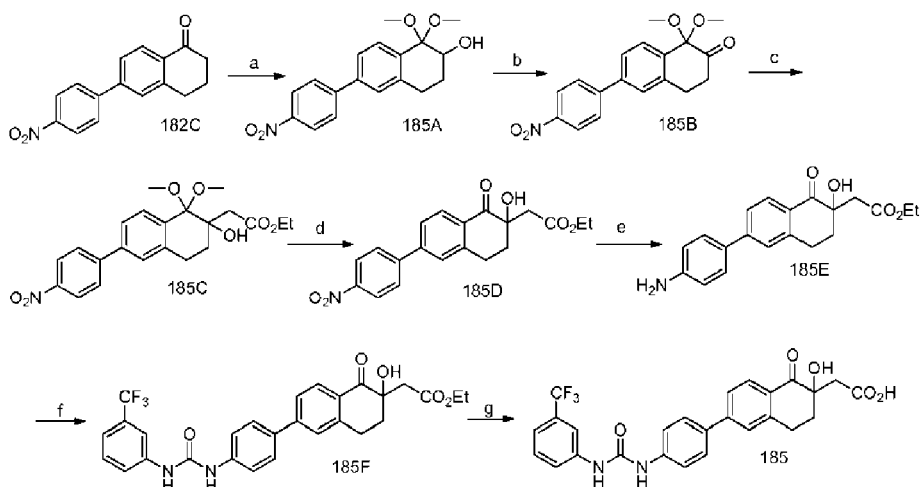
Se añadió KMnO_4 (0,196 g, 1,24 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 182G (0,30 g, 0,62 mmol) y NaIO_4 (1,33 g, 6,2 mmol) en 30 ml de una mezcla de acetona-agua (2:1). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó por la HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,075 g, 25 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,5 (s a, 1H), 9,11 (s a, 1H), 9,01 (s a, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,72 (t, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,62-7,50 (m, 4H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,20-3,05 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 1H); IEN-EM $m/z = 501$ (M+H) $^+$; pureza HPLC: 96 %.

Los Ejemplos 183-184 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos anteriormente en el Ejemplo 182 usando los materiales de partida apropiados.

Ej.	Estructura	datos RMN ^1H	Masa/pureza
183		RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,50 (s a, 1H), 8,96 (2s, 2H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 8,8$ Hz, 5H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 3,20-3,02 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,67 (m, 1H).	EM $m/z = 467$ (M+H) $^+$; pureza HPLC: 98 %.
184		RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,60 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 8,8$ Hz, 4H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,89 (m, 1H).	IEN-EM $m/z = 432$ (M+H) $^+$; pureza HPLC: 93 %.

25

Ejemplo-185

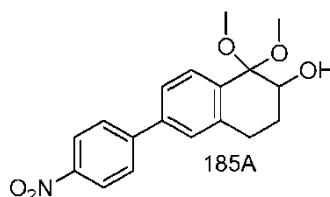


Reactivos y condiciones: a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, AcOH, TA, 16 h; b) dicromato de piridinio, Acetona, TA, 18 h; c) LiHMDS, EtOAc, THF, 0 °C a TA, 4 h; d) HCl 3 N, MeOH, TA, 18 h; e) Pd/C, H_2 , EtOH, TA, 3 h; f) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; g) NaOH, MeOH-THF-H₂O, TA, 18 h.

Procedimiento:

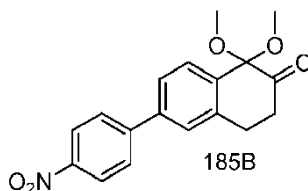
Ácido 2-(2-hidroxi-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

5 1,1-Dimetoxi-6-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (185A):



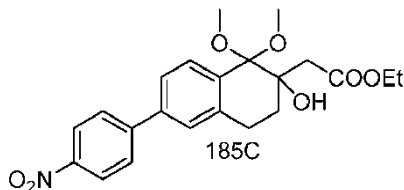
Se añadió KOH (4,40 g, 78,6 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 182C (7,0 g, 26,2 mmol) y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (8,44 g, 26,2 mmol) en metanol (180 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. EL disolvente de reacción se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto se lavó con pentano para dar el compuesto del título (7,0 g, 81 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,45 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,29 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,0 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,56 (m, 1H); IEN-EM *m/z* = 330 (M+H)⁺.

15 1,1-Dimetoxi-6-(4-nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (185B):

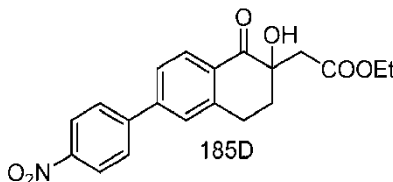


Se añadió dicromato de piridinio (0,36 g, 0,97 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 185A (0,2 g, 0,6 mmol) y tamices moleculares (3A, 0,5 g) en 10 ml diclorometano en atmósfera de argón, seguido de anhídrido acético (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se lavó con agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 63 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,38 (s, 6H), 3,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H). IEN-EM *m/z* = 328 (M+H)⁺.

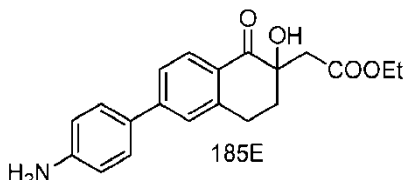
25

etil-2-(2-hidroxi-1,1-dimetoxi-6-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato (185C):

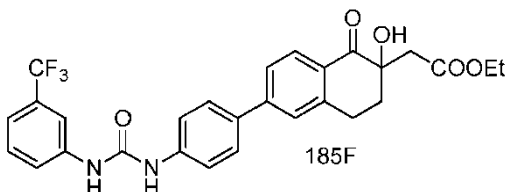
Se añadió acetato de etilo (0,2 g, 2,29 mmol) a una solución de LiHMDS (0,63 g, 3,82 mmol) en 10 ml de THF a -78 °C y la mezcla se agitó durante 15 min. El producto del Ejemplo 185B (0,25 g, 0,76 mmol) se añadió después. La mezcla resultante se realizó de -78 °C a temperatura ambiente durante 4 h y después se inactivó con HCl 1N. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,2 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 2,4 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 2,3-2,1 (m, 2H), 1,3 (m, 3H). IEN-EM *m/z* = 416 (M+H)⁺.

2-(2-hidroxi-6-(4-nitrofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (185D):

Se añadió HCl 3N (2 ml) a una solución de producto del Ejemplo 185C (0,15 g, 0,36 mmol) en 5 ml de etanol a 0 °C y se agitó durante 18 h a TA. La mezcla resultante se inactivó con agua, y el sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 8,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 5,76 (s a, 1H), 4,02 (c, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,0-2,95 (m, 2H), 2,65 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* = 370 (M+H)⁺.

2-(6-(4-aminofenil)-2-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (185E):

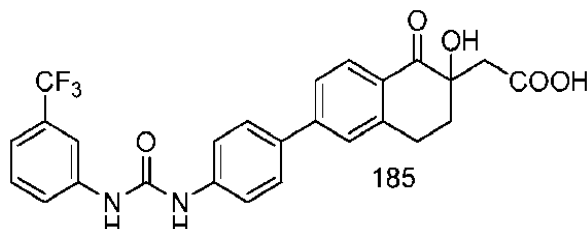
Se añadió Pd al 10 %/C en exceso (0,04 g) a una solución de producto del Ejemplo 185D (0,08 g, 0,21 mmol) en 5 ml de etanol y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se filtró sobre un lecho de celite y el filtrado se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío. El producto en bruto se lavó con Et₂O y pentano para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,55-7,35 (m, 4H), 6,75 (m, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,83 (s a, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* = 340 (M+H)⁺.

etil-2-(2-hidroxi-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato (185F):

Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,12 g, 0,64 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 185E (0,2 g, 0,58 mmol) y trietilamina (0,17 g, 1,76 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía

ultrarrápida usando metanol al 1 % en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,2 (s a, 1H), 9,0 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75-7,45 (m, 8H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,0 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,2 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,7 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* = 527 (M+H)⁺.

5 **Ácido 2-(2-hidroxi-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (185):**

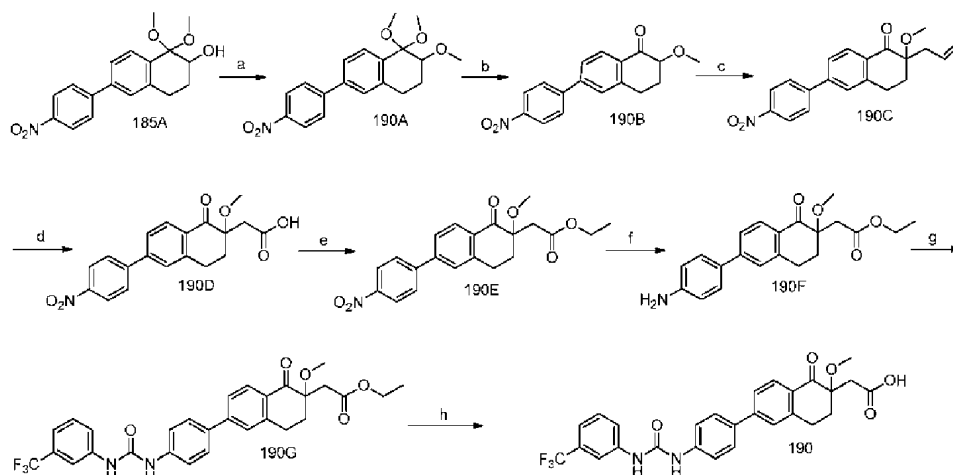


Se añadió NaOH 2N (0,031 g, 0,79 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 185F (0,14 g, 0,26 mmol) en 15 ml de una mezcla de THF-metanol (2:1) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se neutralizó con HCl ac. 2N. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,4 (s a, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,5-7,35 (m, 6H), 7,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,0 (s a, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,03 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,35 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,0 (m, 1H); IEN-EM *m/z* = 449 (M+H)⁺. pureza HPLC: 96,49 %.

Los Ejemplos 186-189 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 185 usando los materiales de partida apropiados.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/pureza
186		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,04 (s, 2H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,55 (m, 7H), 7,31 (m, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,63 (s a, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,6-2,4 (m, 2H), 2,1 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 465 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 97,5 %.
187		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,36 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,55 (m, 6H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,95-2,8 (m, 2H), 2,5-2,35 (m, 2H), 2,1 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 449 (M+H) ⁺ . pureza HPLC: 93,3 %.
188		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,49 (s a, 2H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,7-7,45 (m, 8H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,2 (m, 1H), 2,95-2,8 (m, 2H), 2,5-2,4 (m, 2H), 2,1 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 465 (M+H) ⁺ . pureza CLEM: 92 %.
189		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H), 8,94 (s a, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,75-7,55 (m, 6H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,8 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,92 (d, <i>J</i> = 15,3 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 445 (M+H) ⁺ . pureza CLEM: 91,88 %.

Ejemplo 190

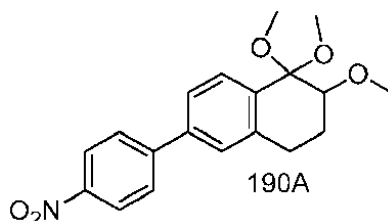


Reactivos y condiciones: a) NaH, MeI, THF, TA, 16 h; b) 3N HCl, EtOH, TA, 3 h; c) Bromuro de alilo, TB Al, KOH, tolueno, TA, 16 h; d) KMnO₄, NaIO₄, TA, 16 h; e) MeSO₃H, EtOH, TA, 12 h; f) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 90 °C, 2 h; g) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; h) LiOH, THF-H₂O, TA, 12 h.

Procedimientos:

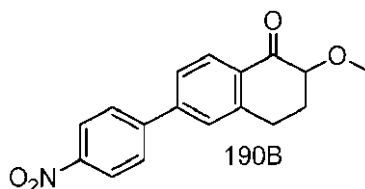
Ácido 2-(2-metoxi-1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

5 1,1,2-Trimetoxi-6-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (190A):

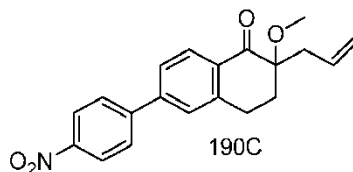


Se añadió yoduro de metilo (15,1 g, 106,1 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 185A (2,0 g, 6,1 mmol) y NaH (0,76 g, 31,91 mmol) en THF (120 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla resultante se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,0 g, 83 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29-8,25 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,45 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,07 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 2H); IEN-EM m/z = 344 (M+H)⁺.

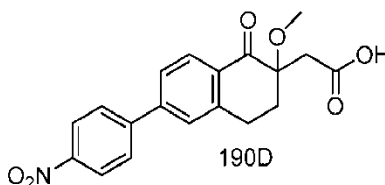
2-Metoxi-6-(4-nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (190B):



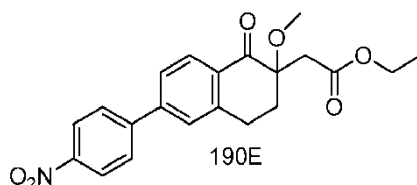
Se añadió HCl 3N (60 ml) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 190A (6,0 g, 17,4 mmol) en etanol (150 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió agua hasta que el compuesto se retiró por precipitación. El sólido se retiró por filtración y se secó. El producto se lavó con pentano para dar el compuesto del título (5,0 g, 96 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (m, 1H); IEN-EM m/z = 298 (M+H)⁺.

2-Alil-2-metoxi-6-(4-nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (190C):

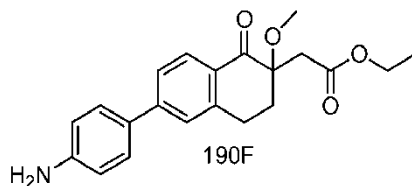
Se añadió bromuro de alilo (3,63 g, 30,6 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 190B (6,0 g, 20,2 mmol) KOH (2,82 g, 50,5 mmol) y TBAI (2,98 g, 8,0 mmol) en tolueno (120 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para proporcionar para dar el compuesto del título (4,46 g, 64 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,55 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,16 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,95-2,79 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,35-2,06 (m, 1H); IEN-EM $m/z = 338$ (M+H) $^+$

Ácido 2-(2-metoxi-6-(4-nitrofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (190D):

Se añadió KMnO_4 (0,187 g, 1,18 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 190C (0,20 g, 0,59 mmol) y NaIO_4 (1,26 g, 5,90 mmol) en una mezcla de acetona-agua (2:1). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 69 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,10 (s a, 1H), 8,35-8,31 (m, 3H), 8-16-7,99 (m, 3H), 7,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,73 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 2,45 (m, 2H); IEN-EM $m/z = 356$ (M+H) $^+$.

2-(2-metoxi-6-(4-nitrofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (190E):

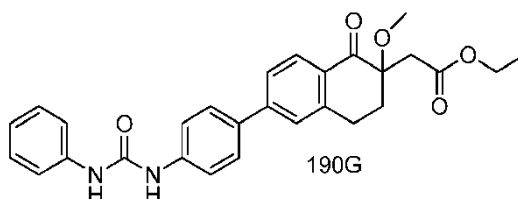
Se añadió ácido metanosulfónico (0,5 ml) a una solución de producto del Ejemplo 190D (0,26 g, 0,18 mmol) en etanol (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,07 g, 46 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,38-8,31 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,2 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,95-2,73 (m, 3H), 2,5 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); IEN-EM $m/z = 384$ (M+H) $^+$

2-(6-(4-aminofenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (190F):

Se añadieron polvo de hierro (0,182 g, 3,26 mmol) y NH_4Cl (0,034 g, 0,65 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 190E (0,5 g, 1,30 mmol) en 30 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando metanol al 2 % en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 86 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,15 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,80 (s a, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 2,94-2,79 (m, 3H), 2,53-2,36 (m, 2H), 1,2 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H);

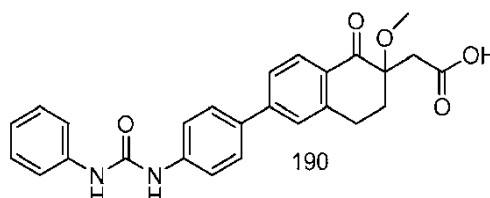
IEN-EM $m/z = 354 (M+H)^+$.

2-(2-metoxi-1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (190G):



Se añadió isocianato de fenilo (0,067 g, 0,56 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 190F (0,200 g, 0,56 mmol) y trietilamina (0,178 g, 1,68 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 76 %) en forma de un sólido. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,86 (s a, 1H), 8,72 (s a, 1H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 4H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,07 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 15,3$ Hz, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H); IEN-EM $m/z = 473 (M+H)^+$.

Ácido 2-(2-metoxi-1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (190):



Se añadió hidróxido de litio (0,088 g, 2,11 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 190G (0,2 g, 0,42 mmol) en 12 ml de una mezcla de THF-agua (3:1). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, CDCl $_3$): δ 12,0 (s a, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,90 (d, $J = 15,2$ Hz, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,46 (m, 2H); IEN-EM $m/z = 445 (M+H)^+$; pureza HPLC: 90 %.

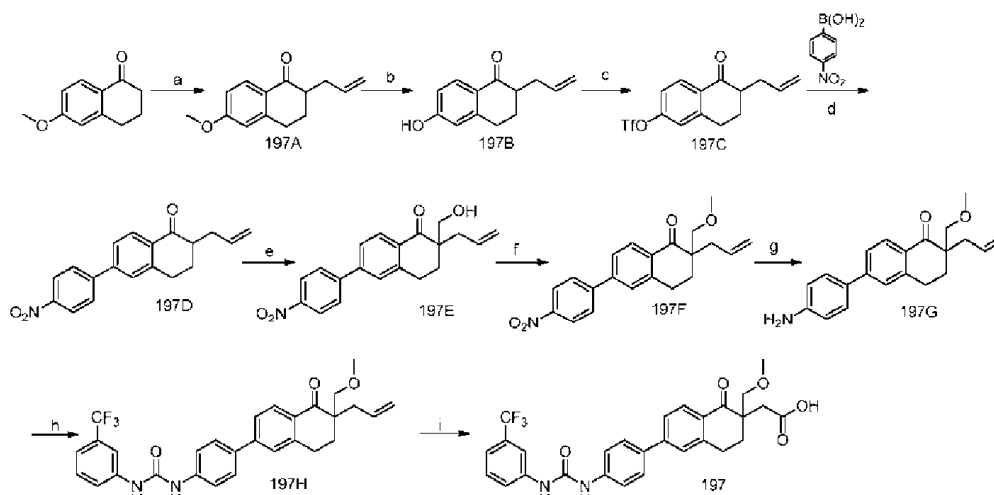
Los Ejemplos 191- 196 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 190 usando los materiales de partida apropiados. Los enantiómeros se separaron a partir de las mezclas racémicas usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 129.

25

Ej.	Estructura	datos RMN 1H	Masa/pureza
191		RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,20 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 2H).	IEN-EM $m/z = 513 (M+H)^+$; pureza HPLC: 98 %.
192		RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,20 (s a, 1H), 8,94 (s a, 2H), 7,94 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 11,3$ Hz, 3H), 7,66-7,57 (m, 4H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,44 (m, 2H).	IEN-EM $m/z = 479(M+H)^+$; pureza HPLC: 98 %.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/pureza
193		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,20 (s a, 1H), 8,92 (2s, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 4H), 7,50 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,90 (d, <i>J</i> = 15,3 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,43 (m, 2H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 479(M+ H) ⁺ ; pureza HPLC: 90 %.
194	 Quiral: enantiómero 2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,10 (s a, 1H), 8,90 (2s, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,72-7,56 (m, 6H), 7,50 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,90 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,44 (m, 2H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 479 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 96 %.
195	 Quiral: enantiómero 1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,20 (s a, 1H), 8,90 (2s, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,72-7,56 (m, 6H), 7,50 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,90 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,44 (m, 2H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 479 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 96 %
196		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,10 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,70-7,56 (m, 6H), 7,09 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,90 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,24 (s, 6H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 473 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 96 %

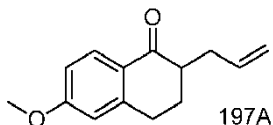
Ejemplo-197



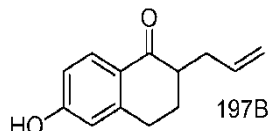
Reactivos y condiciones: a) Bromuro de alilo, K₂CO₃, THF, TA, 18 h; b) BBr₃, CH₂Cl₂, TA, 12 h; c) Tf₂O, Py, CH₂Cl₂, TA, 3 h; d) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 3 h; e) HCHO, NaOH 2 N, THF, TA, 3 h; f) NaH, MeI, THF, TA, 18 h; g) Fe-NH₄Cl, EtOH-H₂O, 90 °C, 2 h; h) 3-CF₃PhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; i) KMnO₄, NaIO₄, Acetona-H₂O, TA, 18 h.

Procedimientos:

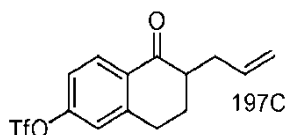
Ácido 2-(2-(metoximetil)-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) acético:

2-Alil-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (197A) :

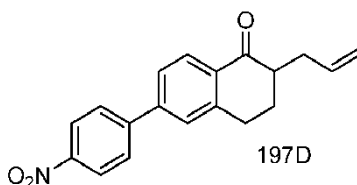
5 Se añadió bromuro de alilo (5,4 g, 45,0 mmol) a una solución de 6-metoxi-1-tetralona (10,0 g, 56,0 mmol) y *terc*-butóxido potásico en THF (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 4 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 15 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*₁ = 2,8 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,89-5,79 (m, 1H), 5,12 (t, *J* = 17,2 Hz, 2H) 3,85 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,93-2,72 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H).

2-Alil-6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (197B):

15 se añadió lentamente gota a gota BBr₃ al producto del Ejemplo 197A (2,0 g, 9,00 mmol) a -78 °C en diclorometano (75 ml), y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Después, la mezcla resultante se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano (2X100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 15 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 60 %) en forma de un líquido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J*₁ = 2,1 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,90-5,77 (m, 1H), 5,12-5,04 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,31-2,15 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 1H).

trifluorometanosulfonato de 6-alil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (197C):

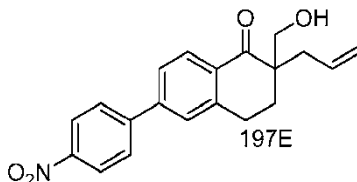
25 Se añadió anhídrido triflico (1,5 g, 5,34 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 197B (0,9 g, 4,45 mmol) y piridina (0,421 g, 5,34 mmol) en diclorometano (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para dar el compuesto del título (1,1 g, 61 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,90-5,75 (m, 1H), 5,14-5,07 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 1H).

2-Alil-6-(4-nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (197D):

35 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,04 g, 0,035 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 197C (1,0 g, 2,99 mmol) en 20 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (4:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (2,42 g, 7,48 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (0,6 g, 3,59 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. Después, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión

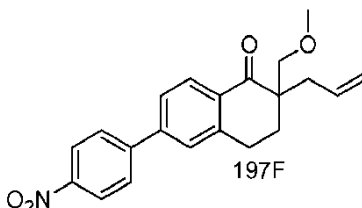
reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para dar el compuesto del título (0,9 g, 61 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,91-5,80 (m, 1H), 5,10 (t, *J* = 16,0 Hz, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H).

5 **2-Alil-2-(hidroximetil)-6-(4-nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (197E):**



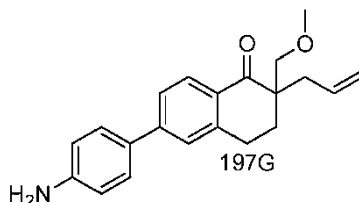
10 Se añadió una solución al 37 % de formaldehído (5 ml) a una solución de producto del Ejemplo 197D (0,9 g, 2,92 mmol) en 7 ml de THF en atmósfera de argón, seguido de una solución 2N de NaOH (2 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó durante 3 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se acidificó con HCl 2N y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 15 % en hexanos para dar el compuesto del título (0,62 g, 61 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,06-7,93 (m, 3H), 7,76-7,73 (m, 2H), 5,79-5,65 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 3,77 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 1H).

15 **2-Alil-2-(metoximetil)-6-(4-nitrofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (197F):**



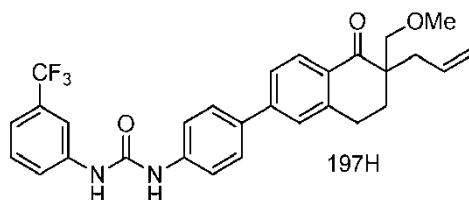
20 Se añadió yoduro de metilo (1,29 g, 9,15 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 197E (0,6 g, 1,83 mmol) y NaH (0,146 g, 3,67 mmol) en THF (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para dar el compuesto del título (0,3 g, %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,80-5,71 (m, 1H), 5,13-5,07 (m, 2H), 3,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,16-2,10 (m, 1H).

25 **2-Alil-6-(4-aminofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (197G):**

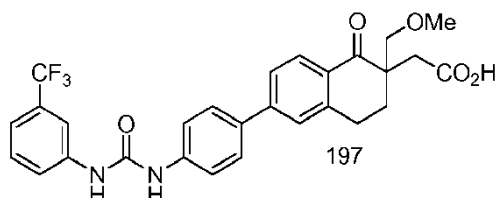


30 Se añadieron polvo de hierro (0,09 g, 1,7 mmol) y NH₄Cl (0,023 g, 0,427 mmol) a una solución de 197F (0,3 g, 0,847 mmol) en 25 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h, y el disolvente se retiró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua. , se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,22 g, %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,44 (m, 4H), 6,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,75-5,65 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,09-5,03 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,99-2,5 (m, 2H), 2,44-2,27 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 2H).

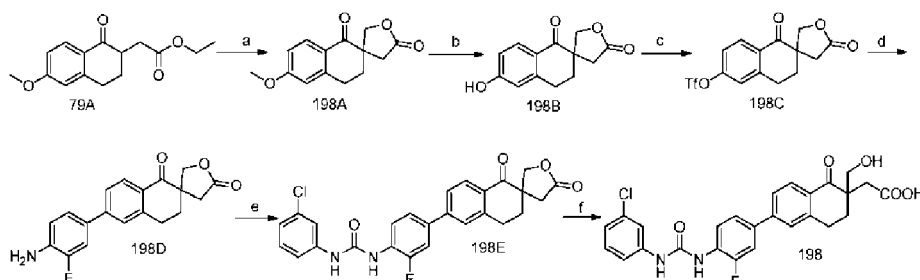
35

1-(4-(6-allyl-6-(metoximetil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (197H):

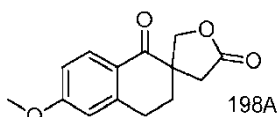
Se añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,256 g, 1,37 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 197G (0,26 g, 1,21 mmol) y trietilamina (0,138 g, 1,37 mmol) en THF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando metanol al 1 % en cloroformo para dar el compuesto del título (0,46 g, 31 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,10 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,64-7,43 (m, 6H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,77-5,68 (m, 1H), 5,09-5,04 (m, 2H), 3,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,3-2,15 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H).

10 Ácido 2-(2-(metoximetil)-1-oxo-6-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (197):

Se añadió KMnO₄ (0,015 g, 0,35 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 197H (0,45 g, 0,11 mmol) y NaIO₄ en 15 ml de una mezcla de acetona-agua (3:1). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por la HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (30 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,0 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,61-7,49 (m, 6H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H); IEN-EM m/z = 527 (M+H)⁺; pureza HPLC: 98,63 %.

Ejemplo 198

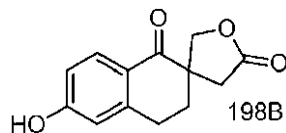
Reactivos y condiciones: a) HCHO, NaOH 2 N, THF, TA, 3 h; b) HBr ac., 100 °C, 1 h; c) Tf₂O, Py, CH₂Cl₂, TA, 3 h; d) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 3 h; e) 3-CIPhNCO, Et₃N, THF, TA, 4 h; f) LiOH, THF-H₂O, TA, 4 h.

Ácido acético: 2-(6-(4-(3-(3-clorofenil)ureido)-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)**25 6'-Metoxi-3',4'-dihidro-1'H,2H-espirofuran-3,2'-naftalenel-1',5(4H)-diona (198A):**

Se añadió una solución al 37 % de formaldehído (15 ml) a una solución de producto del Ejemplo 79A (2,0 g, 7,0 mmol) en 20 ml de THF en atmósfera de argón, seguido de una solución acuosa 2N de NaOH (0,06 g, 15,0 mmol) a

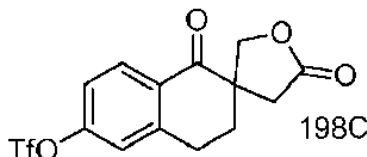
temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se acidificó con HCl 2N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (0,6 g, 31 %) en forma de un material gomoso. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,22 (m, 2H).

6'-hidroxi-3',4'-dihidro-1'H,2H-espirofuran-3,2'-naftalenel-1',5(4H)-diona (198B):



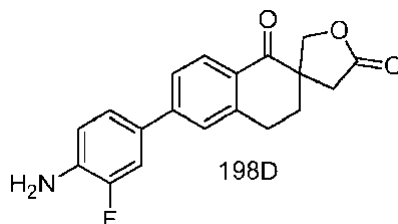
Se añadió HBr acuoso (20 ml) al producto del Ejemplo 198A (0,6 g, 2,43 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h. Después, la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2X100 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,37 g, 65 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,1-2,98 (m, 3H), 2,50-2,46 (m, 1H), 2,26 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H).

trifluorometanosulfonato de 1',5-dioxo-3',4',5-tetrahidro-1'H,2H-espiro[furan-3,2'-naftalen]-6'-ilo (198C):

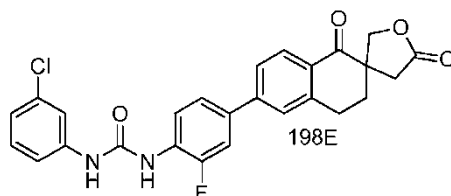


Se añadió anhídrido trifílico (0,493 g, 1,75 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 198B (0,37 g, 1,59 mmol) y piridina (0,138 g, 1,75 mmol) en diclorometano (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y se extrajo con una solución acuosa saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para dar el compuesto del título (0,46 g, 79 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,05 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,29 (m, 2H).

6'-(4-Amino-3-fluorofenil)-3',4'-dihidro-1'H,2H-espiro[furan-3,2'-naftalen]-1',5(4H)-diona (198D):

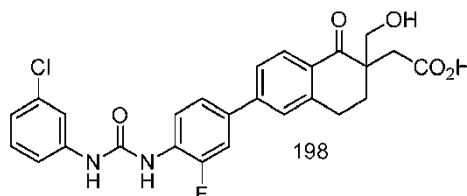


Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,011 g, 0,009 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 198C (0,3 g, 0,824 mmol) en 12 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (4:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (0,67 g, 2,06 mmol) y ácido 4-amino 2-fluorofenilborónico (0,234 g, 0,989 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 15 min. Después, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 72 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 16,4 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,50 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,26 (m, 2H).

3-cloro-N-(4-(1',5'-dioxo-3',4,4',5-tetrahidro-1'H,2H-espiro[furan-3,2'-naftalen]-6'-il)-2-fluorofenil)benzamida (198E):

5 Se añadió isocianato de 3-clorofenilo (0,052 g, 0,338 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 198D (0,1 g, 0,307 mmol) y trietilamina (0,034 g, 0,338 mmol) en THF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 40 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, 31 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,31 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,28 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 4H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,3

10 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,16 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,75 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 2,28 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H).

Ácido 2-(6-(4-(3-(3-clorofenil)ureido)-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (198):

15 Se añadió hidróxido de litio (0,023 g, 0,564 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 198E (0,09 g, 0,188 mmol) en 15 ml de una mezcla de THF-agua (2:1) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 9,11 (s a, 1H), 8,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 3,15-2,90 (m, 4H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,00 (m, 1H); IEN-EM *m/z* = 466 (M-CH₂OH).

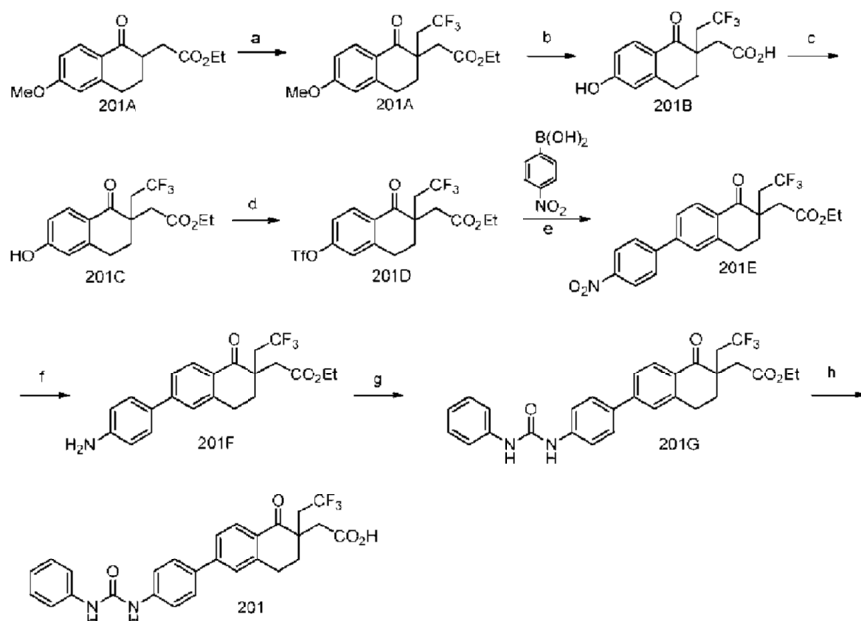
20

Los Ejemplos 199 - 200 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 198 usando los materiales de partida apropiados.

Ej.	Estructura	datos RMN ¹ H	Masa/Pureza
199		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,94 (m, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,02 (m, 2H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 481 (M-CH ₂ OH); pureza HPLC: 95,09 %.
200		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 9,12 (s a, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,70-7,55 (m, 6H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> = 429 (M-CH ₂ OH); pureza HPLC: 95,33 %.

25

Ejemplo-201

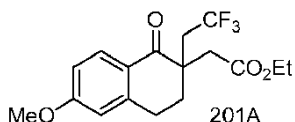


Reactivos y condiciones: a) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$, NaH, DMF, TA, 4 h; b) HBr ac., 100 °C, 12 h; c) MeSO_3H , EtOH, TA, 5 h; d) Tf_2O , CH_2Cl_2 , Et_3N , TA, 1 h; e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , Dioxano- H_2O , 80 °C, 5 h; f) $\text{Fe-NH}_4\text{Cl}$, EtOH- H_2O , 80 °C, 3 h; g) PhNCO , Et_3N , THF, TA, 12h; h) LiOH, THF- H_2O , TA, 12 h.

Procedimiento:

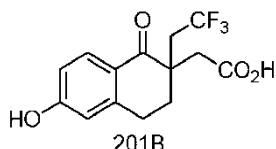
Ácido 2-(1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

5 2-(6-metoxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (201A):

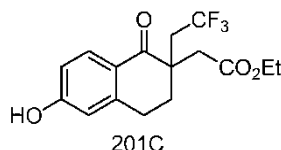


Se añadió una solución de 2-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (3 g, 11,4 mmol) en DMF (10 ml) durante un periodo de 30 min a una solución enfriada con hielo de NaH (1,14 g, 28,5 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Después, se añadió yoduro de trifluoroetil (5,9 g, 28,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se llevó a 0 °C, el NaH en exceso se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2X50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se retiraron al vacío para dar el compuesto del título (1,5 g, 38 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,1 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,05-2,9 (m, 4H), 2,6-2,4 (m, 4H), 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); IEN-EM m/z : 345 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

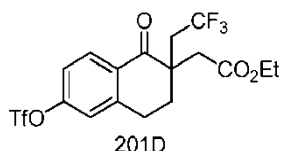
Ácido 2-(6-hidroxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (201B):



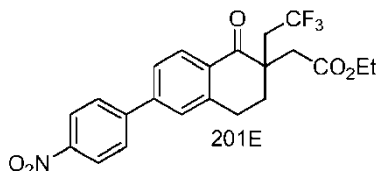
Se añadió HBr acuoso (15 ml) al producto del Ejemplo 201A (1,5 g, 4,36 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante una noche. Después, la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2X100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto (1,2 g) en forma de un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-(6-hidroxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (201C):

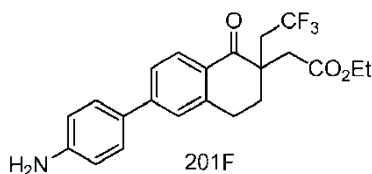
Se añadió ácido metanosulfónico (2 ml) a una solución de producto del Ejemplo 201B (1,2 g, 3,97 mmol) en etanol (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El etanol se retiró de la mezcla resultante a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para dar el compuesto del título (0,9 g, 62 %) en forma de un jarabe. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,1 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,0-2,8 (m, 4H), 2,62-2,5 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); IEN-EM *m/z*: 329 (M-H)⁻

2-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (201D):

Se añadió anhídrido triflico (1,33 g, 4,71 mmol) a una solución enfriada con hielo de producto del Ejemplo 201C (1,3 g, 3,93 mmol) y piridina (0,34 g, 4,72 mmol) en diclorometano (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5 % en hexanos para dar el compuesto del título (1,1 g, 61 %) en forma de un jarabe. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,09 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,95-2,8 (m, 2H), 2,66-2,45 (m, 3H), 2,34 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

2-(6-(4-nitrofenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (201E):

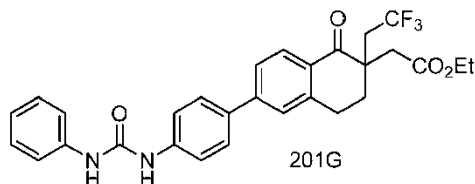
Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,022 g, 0,02 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 201D (0,9 g, 1,94 mmol) en 13 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (3:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (1,9 g, 5,8 mmol) y ácido 4-nitro fenil borónico (0,35 g, 2,09 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 h, y después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 47 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,14 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,7-2,58 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). IEN-EM *m/z*: 436 (M+H)⁺

2-(6-(4-aminofenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (201F):

Se añadió polvo de hierro (0,12 g, 2,3 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 201E (0,4 g, 0,9 mmol) en 15 ml de una mezcla de etanol-agua (2:1) seguido de NH₄Cl (0,024 g, 0,45 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró al vacío para dar el compuesto del título (0,2 g, 50 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,6-7,45 (m, 4H), 6,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,44 (s

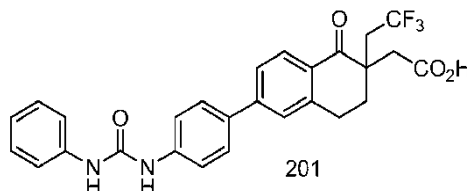
a, 2H), 4,03 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,1-2,8 (m, 4H), 2,75-2,6 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). IEN-EM m/z : 406 (M+H)⁺

2-(1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (201G):



5 Se añadió isocianato de fenilo (0,035 g, 0,3 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 201F (0,12 g, 0,3 mmol) y trietilamina (0,06 g, 0,6 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 66 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,1 (d, 8,4 Hz, 1H), 7,6-7,45 (m, 5H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,19 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,1 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,5-2,3 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); IEN-EM m/z : 526 (M+H)⁺

Ácido 2-(1-oxo-6-(4-(3-fenilureido)fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (201):



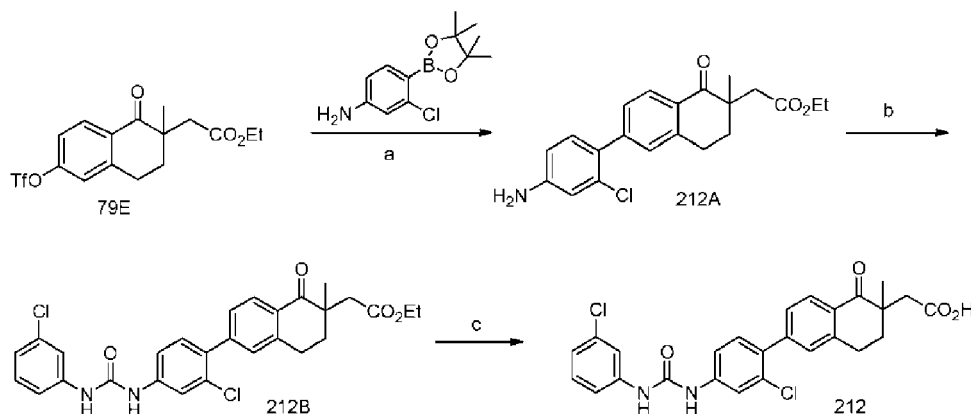
15 Se añadió hidróxido de litio (0,025 g, 0,61 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 201G (0,08 g, 0,15 mmol) en 4 ml de una mezcla de THF-agua (3:1) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,4 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,7-7,62 (m, 4H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,6-2,45 (m, 2H), 2,15 (m, 1H); IEN-EM m/z : 495 (M-H)⁻; pureza HPLC: 95 %.

Los Ejemplos 202 - 211 se prepararon mediante los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 173, 197 y 201 usando los materiales de partida apropiados.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
202		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,6-7,52 (m, 4H), 7,5-7,4 (m, 3H), 7,38-7,26 (m, 4H), 6,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,5 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,5 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,9-2,55 (m, 4H), 2,4-2,2 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).	IEN-EM m/z : 499 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 99 %.
203		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,7-7,55 (m, 6H), 7,1 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,84-2,7 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,16 (m, 1H).	IEN-EM m/z : 525 (M+H) ⁺ ; pureza HPLC: 97 %.
204		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 8,8 (s a, 1H), 7,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,72-7,55 (m, 6H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,85-2,65 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,17 (m, 1H).	IEN-EM m/z : 525 (M-H) ⁻ ; pureza HPLC: 98 %.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
205		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,4 (s a, 1H), 9,2 (s a, 2H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,74 -7,64 (m, 5H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,82 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> : 529 (M-H) ⁺ ; pureza CLEM: 98 %.
206		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,32 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 -7,52 (m, 4H), 7,5-7,35 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 2,95-2,8 (m, 4H), 2,5-2,2 (m, 2H), 1,9 (m, 2H).	IEN-EM <i>m/z</i> : 531 (M-H) ⁺ ; pureza CLEM: 93 %.
207		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,2 (s a, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,55 (m, 6H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,2-2,9 (m, 3H), 2,84-2,65 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> : 541 (M+H) ⁺ ; pureza CLEM: 93 %.
208		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,39 (s a, 1H), 9,31 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,1 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 0,9 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> : 512 (M+H) ⁺ ; pureza CLEM: 96 %.
209		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,0 (s a, 1H), 10,0 (s a, 1H), 9,8 (s a, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,5 (s, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,9 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	IEN-EM <i>m/z</i> : 513 (M+H) ⁺ ; pureza CLEM: 90 %.
210		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,05 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,9 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,7 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,65-7,55 (m, 4H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,3 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,0 (m, 1H), 3,6 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 3,36 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,12-2,89 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,18 (m, 1H).	pureza HPLC: 92 %.
211		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,05 (s a, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,9 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,7 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,63-7,57 (m, 4H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 3,6 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 3,36 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,18-2,9 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,15 (m, 1H).	IEN-EM <i>m/z</i> : 491 (M-H) ⁺ ; pureza HPLC: 91 %.

Ejemplo-212

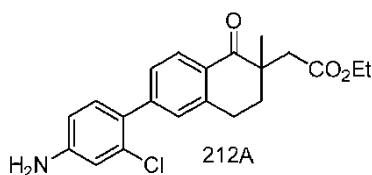


Reactivos y condiciones: a) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 5 h; b) 3-ClPhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; c) LiOH, THF-H₂O, TA, 12 h.

Procedimientos:

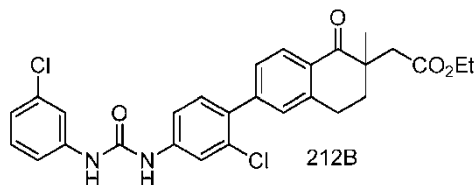
Ácido 2-(6-(2-cloro-4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

5 2-(6-(4-amino-2-clorofenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (212A):



Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,088 g, 0,076 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 79E (2,5 g, 6,34 mmol) en 35 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (5:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (6,2 g, 19,02 mmol) y ácido 4-amino-2-clorofenilborónico, pinacol éster (1,607 g, 6,34 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 h, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (2 g, 85 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,36 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64-6,61 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 1H), 4,1 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,8 (s a, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,3 (s, 3H), 1,25 (m, 3H).

2-(6-(2-cloro-4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (212B):



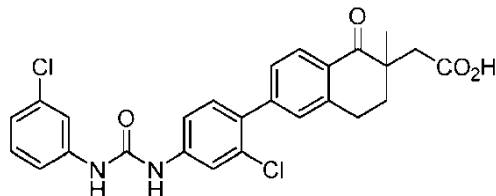
Se añadió 1-cloro-3-isocyanatobenceno (0,892 g, 5,81 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 212A (1,8 g, 4,84 mmol) y trietilamina (2,024 g, 14,52 mmol) en THF (25 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 12 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 47,2 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 5H), 4,11 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,12-2,89 (m, 3H), 2,44 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,3 (s, 3H), 1,2 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

El Compuesto **212B** (0,88 g) fue mezcla racémica con una proporción enantiomérica 1:1 y se separó en una columna quiral para obtener enantiómeros solos de **212B1** (Tr 17,32 min) y **212B2** (Tr 19,06 min) usando las siguientes condiciones:

Columna: CHIRAL PAK IA 4,6 X 250 mm, 5μ

Columna ID: ANL_CHIRAL IA_141

Fase móvil: A= n-HEXANO, C=Etanol; ISOCRÁTICO: 90:10; Caudal : 1,0 ml/min

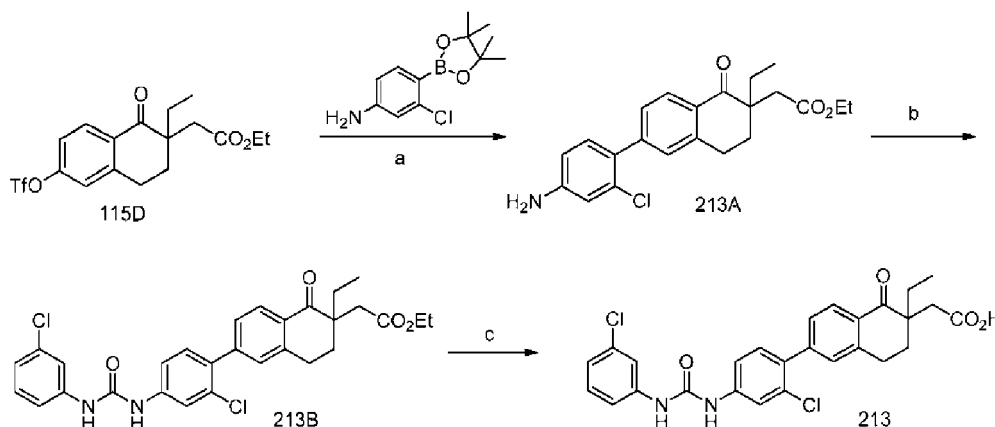
Ácido 2-(6-(2-cloro-4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (212):

5

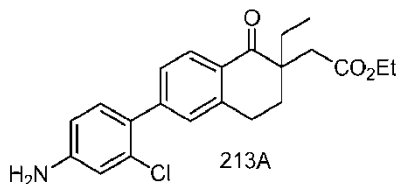
Quiral: enantiómero 1

Se añadió hidróxido de litio (0,08 g, 1,903 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 212B1 (0,25 g, 0,476 mmol) en 10 ml de una mezcla de dioxano-agua (4:1), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,8 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 4H), 7,32-7,3 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,87 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,2 (s, 3H); IEN-EM *m/z* = 495 (M-H); pureza HPLC: 95 %.

15

Ejemplo 213

Reactivos y condiciones: a) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 5 h; b) 3-ClPhNCO, Et₃N, THF, TA, 12 h; c) LiOH, THF-H₂O, TA, 12 h.

Procedimientos:**Ácido 2-(6-(2-cloro-4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:****2-(6-(4-amino-2-clorofenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (213A):**

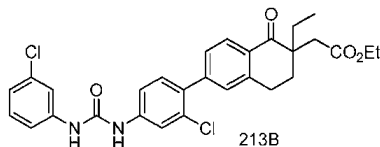
20

25

Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,085 g, 0,073 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 115D (3 g, 7,35 mmol) en 40 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (3:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (7,18 g, 22,04 mmol) y 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,862 g, 7,35 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (3 g, 58 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-

d_6): δ 8,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 4,12 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,13-3,07 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,52-2,38 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,82-1,6 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H).

2-(6-(2-cloro-4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (213B):



5

Se añadió 3-cloro-3-isocianatobenceno (0,944 ml, 7,77 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 213A (3 g, 7,77 mmol) y trietilamina (2,18 ml, 15,55 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1 g, 14 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,13 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 6H), 7,06-7,02 (m, 1H), 4,02 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,31-2,8 (m, 3H), 2,5-2,34 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,73-1,53 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

10

El Compuesto **213B** (1 g) fue mezcla racémica con proporción enantiomérica 1:1 y se separó en una columna quiral para obtener enantiómeros solos de **213B1** (Tr 15,15 min) y **213B2** (Tr 16,97 min) usando las siguientes condiciones:

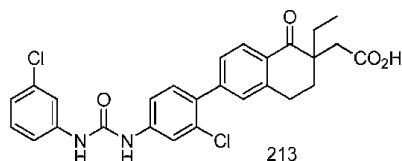
15

Columna: CHIRAL PAK IA 4,6 X 250 mm, 5 μ

Columna ID: ANL_CHIRAL IA_141

Fase móvil: D= n-HEXANO (DEA al 0,1 %), C=Etanol; ISOCRÁTICO: 90:10; Caudal : 1,0 ml/min.

Ácido 2-(6-(2-cloro-4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (213):



20

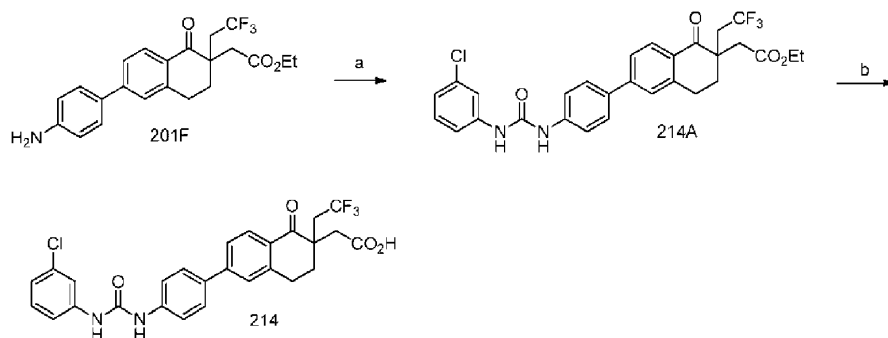
Quiral: enantiómero 1

Se añadió hidróxido de litio (0,136 g, 3,24 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 213B1 (0,35 g, 0,649 mmol) en 12 ml de una mezcla de THF-agua (5:1) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,16 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 6H), 7,08-7,0 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,72-1,49 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); CLEM : 98,6 % m/z = 511 (M+H) $^+$; pureza HPLC: 94 %.

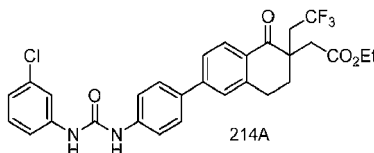
25

30

Ejemplo-214



Reactivos y condiciones: a) 3-CIPhNCO, Et $_3$ N, THF, TA, 12 h; b) LiOH, THF-H $_2$ O, TA, 12 h.

Procedimientos:**Ácido 2-(6-(4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:****2-(6-(4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (214A):**

5 Se añadió isocianato de 3-clorofenilo (0,604 g, 3,95 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 201F (1,6 g, 3,95 mmol) y trietilamina (0,79 g, 7,89 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 64,5 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,95 (s a, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73-7,57 (m, 7H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,04 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Rendimiento= 64,5 %.

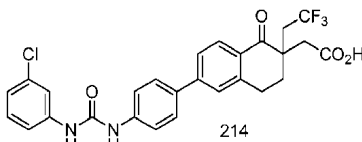
10 El Compuesto **214A** fue mezcla racémica con una proporción enantiomérica 1:1 y se separó en una columna quiral para obtener enantiómeros solos de **214A1** (Tr 5,832 min) y **214A2** (Tr 6,469 min) usando las siguientes condiciones prep.:

15 Columna: CHIRAL PAK IA 4,6 X 250 mm, 5μ

Columna ID: ANL_CHIRAL IA_110

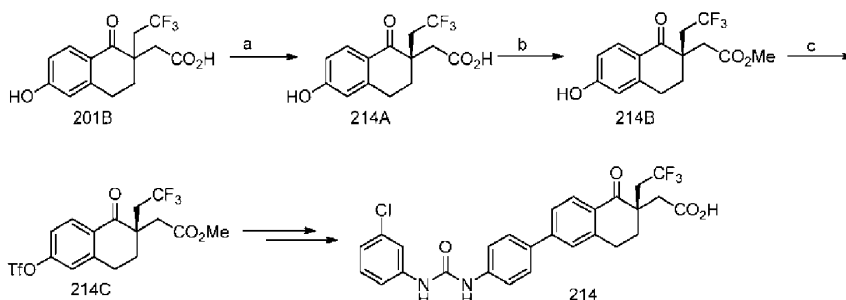
Fase móvil: A= n-HEXANO, C=Etanol; ISOCRÁTICO: 60:40; Caudal : 1,0 ml/min

20 **Ácido 2-(6-(4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (214):**

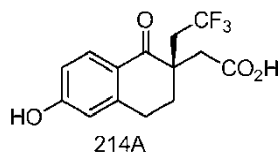


Quiral: enantiómero 1

25 Se añadió hidróxido de litio (0,131 g, 3,13 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 214A1 (0,35 g, 0,626 mmol) en 10 ml de una mezcla de THF-agua (4:1) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,22 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,8 (s a, 1H), 9,8 (s a, 2H), 7,95 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,7 -7,5 (m, 6H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,0 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,16-2,96 (m, 3H), 2,95-2,78 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 1H); IEN-EM *m/z*: 495 (M-H)⁻; pureza HPLC: 95 %.

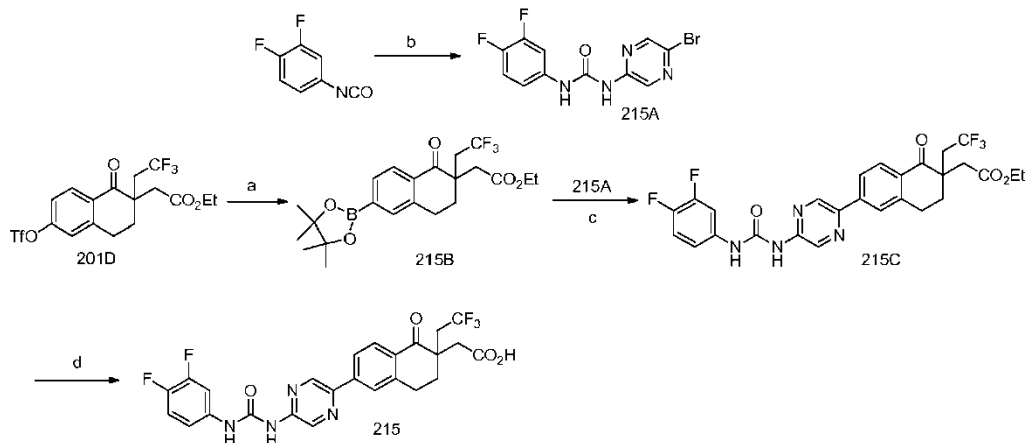
Síntesis alternativa del Ejemplo 214:

Reactivos y condiciones: a) Cinconidina, IPA-H₂O, 80 °C - TA, 24 h después HCl 5 N, TA; b) H₂SO₄, MeOH, 70 °C, 12 h; c) Tf₂O, CH₂Cl₂, Et₃N, TA, 1 h.

Procedimientos:**Ácido (S)-2-(6-hidroxi-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:**

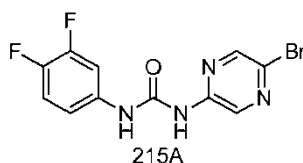
Se añadió ciconidina (0,97 g, 3,31 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 201B (1 g, 3,31 mmol), en alcohol isopropílico (9 ml) y agua (3 ml), y la mezcla resultante se calentó a 80 °C 4 h. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y la sal se filtró y se lavó con una mezcla de alcohol isopropílico (2 ml) y agua (2 ml). La sal se disolvió en HCl 5N (5 ml), se extrajo con acetato de etilo (25 ml), se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,2 (s a, 1H), 10,4 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J*₁ = 2,1 Hz, *J*₂ = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H).

Los Compuestos 214B, 214C y 214 pueden sintetizarse a partir del compuesto quiral 214A usando los procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo-201 y 214.

Ejemplo-215

Reactivos y condiciones: e) PdCl₂(dppf), KOAc, Dioxano, 100 °C, 5 h; b) 2-amino-4-bromo pirazina, Et₃N, Tolueno, 120 °C, 12 h; c) Pd(PPh₃)₄, Cs₃CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 5 h; d) LiOH, EtOH-H₂O, TA, 12 h.

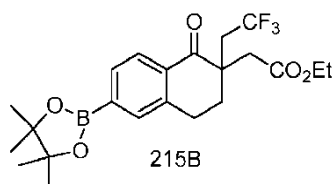
15

Procedimientos:**Ácido 2-(6-(5-(3-(3,4-difluorofenil)ureido)pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:****1-(5-Bromopirazin-2-il)-3-(3,4-difluorofenil)urea (215A):**

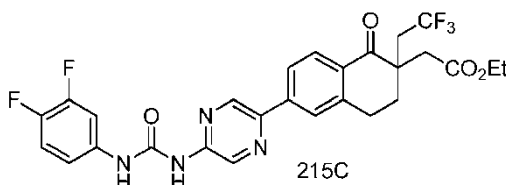
20

Se añadió isocianato de 3,4-difluorofenilo (8,8 g, 56,9 mmol) a una solución de 2-amino-4-bromopirazina (9 g, 51,72 mmol) y trietilamina (3,98 ml, 28,4 mmol) en tolueno (100 ml), y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (10 g, 59 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,69 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,74-7,64 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H).

25

2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (215B):

5 Se añadió aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,58 g, 0,71 mmol) a una solución de Ejemplo 201D (6,6 g, 14,27 mmol) en 50 ml de 1,4 dioxano en atmósfera de argón, seguido de acetato de potasio (4,19 g, 42,85 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,62 g, 14,27 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (5,6 g, 89 %) en forma de un líquido viscoso: RMN ¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,14-4,09 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 3H), 1,24-1,19 (m, 12H).

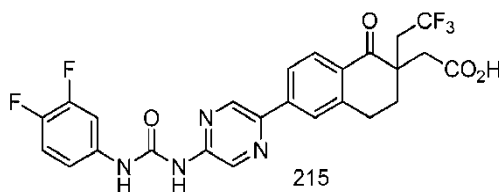
2-(6-(5-(3-(3,4-difluorofenil)ureido)pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (215C):

15 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,3 g, 0,26 mmol) a una solución de Ejemplo 215B (2,3 g, 3,22 mmol) en 60 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (5:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (5,11 g, 15,67 mmol) y el compuesto 215A (2,063 g, 6,27 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 30 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 h, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 18 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (1 g, 32 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,82 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,10-7,95 (m, 3H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 4,08-3,98 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,26-3,10 (m, 2H), 3,08-2,85 (m, 2H), 2,80-2,64 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). IEN-EM *m/z* = 563 (M+1).

El Compuesto **215C** fue mezcla racémica con proporción enantiomérica 1:1 y se separó en una columna quiral para obtener enantiómeros solo de **215C1** (Tr 9,394 min) y **215C2** (Tr 12,342 min) usando las siguientes condiciones prep.:

Columna: CHIRAL PAK IA 4,6 X 250 mm, 5μ

30 Fase móvil: A= n-HEXANO, C=isopropanol; ISOCRÁTICO: 70:30; Caudal : 1,0 ml/min

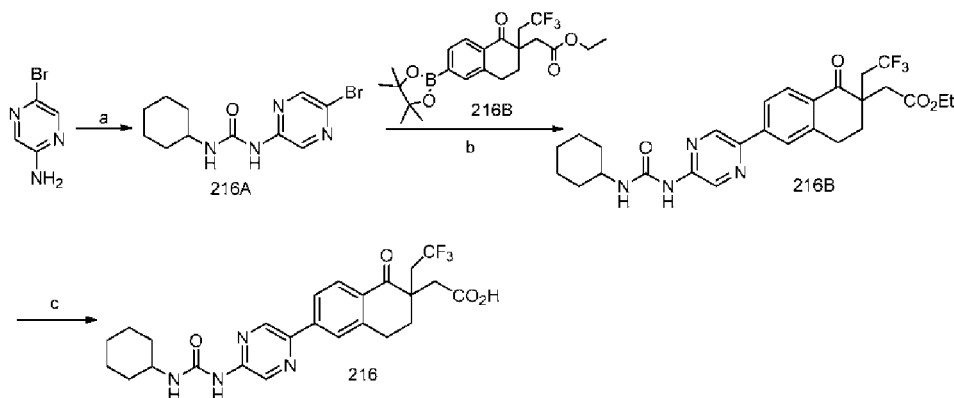
Ácido 2-(6-(5-(3-(3,4-difluorofenil)ureido)pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (215):

Quiral: enantiómero 1

35 Se añadió hidróxido de litio (0,075 g, 3,11 mmol) a una solución de producto del Ejemplo 215C (0,35 g, 0,62 mmol) en 30 ml de una mezcla de etanol-agua (5:1) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición de una solución acuosa 2N de HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el

compuesto del título (0,255 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,42 (s a, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,16 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,02 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,1-7,94 (m, 3H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H). IEN-EM $m/z = 535 \{(\text{M}+\text{H})^+\}$. pureza HPLC: 98,87 %.

5 Ejemplo-216

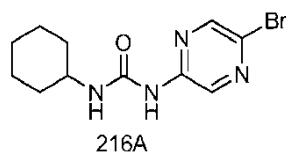


Reactivos y condiciones: a) isocianato de ciclohexilo, Et₃N, Tolueno, 120 °C, 12 h ; b) Pd(PPh₃)₄, Cs₃CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 5 h; c) LiOH, Dioxano-H₂O, TA, 12 h.

Procedimientos:

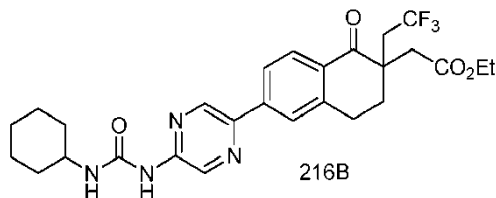
Ácido 2-(6-(5-(3-ciclohexilureido)pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

1-(5-bromopirazin-2-il)-3-ciclohexilurea (216A):



Se añadió isocianatociclohexano (2,158 g, 17,24 mmol) a una solución de 2-amino-4-bromo pirazina (3 g, 17,24 mmol) y trietilamina (1 ml, 7,17 mmol) en 20 ml de tolueno y se agitó a 120 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 15 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (1,60 g, 31 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,6 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,2 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,75-1,58 (m, 3H), 1,49-1,13 (m, 5H).

2-(6-(5-(3-ciclohexilureido)pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (216B):



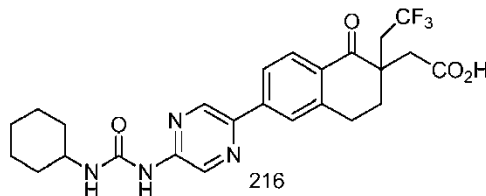
Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,07 g, 0,06 mmol) a una solución de Ejemplo 216A (1,50 g, 5,01 mmol) en 15 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (3:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (4,90 g, 15,04 mmol) y Ejemplo 216B (2,2 g, 5,01 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,88 g, 33 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,8 (s a, 2H), 8,6 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,9-7,85 (m, 2H), 4,13 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,13 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,9-2,85 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,4-2,3 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 3H), 1,4-1,2 (m, 8H).

El Compuesto **216B** (0,88 g) fue mezcla racémica con una proporción enantiomérica 1:1 y se separó en una columna quiral para obtener enantiómeros solos de **216B1** (Tr 11,1 min) y **216B2** (Tr 15,1 min) usando las siguientes condiciones:

Columna: Chiralpak IA (4,6X250 mm) 5 μ

Fase móvil D= n-Hexano (TFA al 0,1 %) B= IPA; Isocrático: D: B = 80:20; Caudal : 1,0 ml/min

Ácido 2-(6-(5-(3-ciclohexilureido)pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (216):

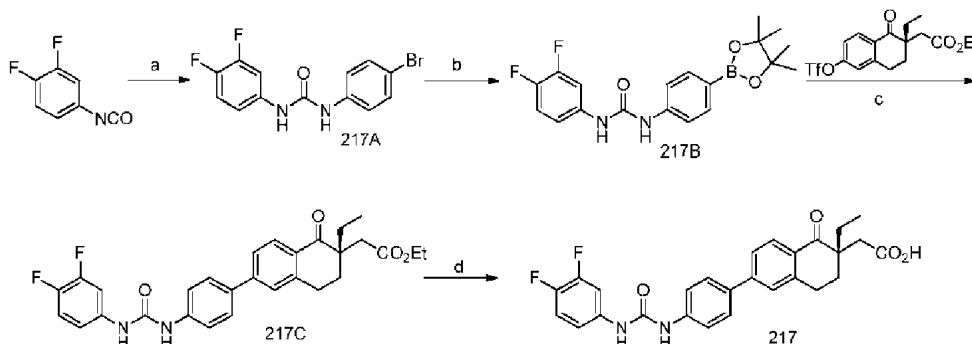


5

Quiral: enantiómero 1

Se añadió LiOH (40,5 mg, 1,69 mmol) a una solución de Ejemplo 216B1 (300 mg, 0,563 mmol) en 7 ml de una mezcla de 1,4-dioxano-H₂O (3:1) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición ácida, cítrica, saturada hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,220 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,4 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,4 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,16-2,69 (m, 5H), 2,5-2,37 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,65-1,5 (m, 3H), 1,39-1,2 (m, 5H); CLEM *m/z* = 505 (M+H)⁺; Pureza HPLC = 97,8 %.

15 Ejemplo-217

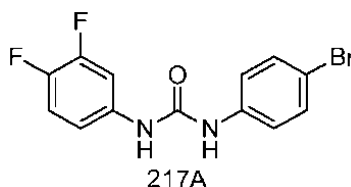


Reactivos y condiciones: a) 4-bromo anilina, THF, TA, 12 h; b) PdCl₂(dppf), bis-pinacolato de diborano, KOAc, DMF, 85 °C, 6 h; c) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, Dioxano-H₂O, 80 °C, 12 h; d) LiOH, Dioxano-H₂O, TA, 12 h.

Procedimientos:

Ácido (S)-2-(6-(4-(3-(3,4-difluorofenil)ureido)fenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

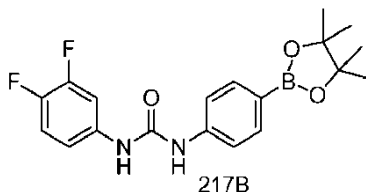
1-(4-bromofenil)-3-(3,4-difluorofenil)urea (217A):



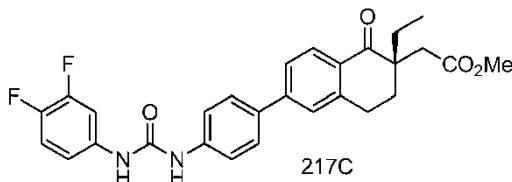
20

Se añadió isocianato de 3,4-difluorofenilo (0,74 g, 4,8 mmol) a una solución de 4-bromo anilina (0,75 g, 4,36 mmol) en THF (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituró con cloroformo (60 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 42 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,9 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,2 (m, 1H).

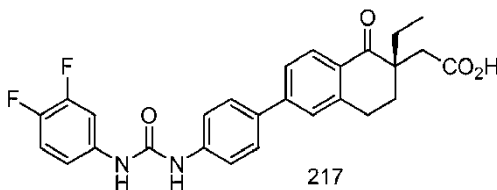
25

1-(3,4-difluorofenil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (217B):

Se añadió PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (0,125 g, 0,153 mmol) a una solución de Ejemplo 217A (1,0 g, 3,06 mmol) en 15 ml de DMF, seguido de acetato de potasio (0,6 g, 6,11 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,932 g, 3,67 mmol), y la solución se desgasificó durante 30 min usando argón. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 6 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 15 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 52 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,9 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,5-7,42 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 1,3 (s, 12H). IEN-EM *m/z* = 375 (M+H)⁺.

2-(6-(4-(3-(3,4-difluorofenil)ureido)fenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de (S)-metilo (217C):

Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,018 g, 0,015 mmol) a una solución de 2-(2-etil-1-oxo-6-(trifluorometilsulfonyloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de (S)-etilo (129C, 0,3 g, 0,761 mmol) en 10 ml de una mezcla de 1,4 dioxano-H₂O (4:1) en atmósfera de argón, seguido de carbonato de cesio (0,74 g, 2,28 mmol) y el Ejemplo 217B (0,313 g, 0,837 mmol). La mezcla resultante se desgasificó durante 30 min. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 12 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 40 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,04 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,5 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,79-1,6 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* = 493 (M+H)⁺.

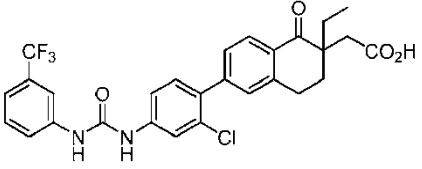
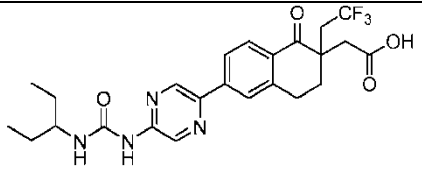
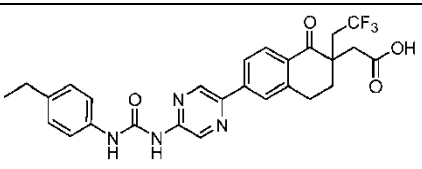
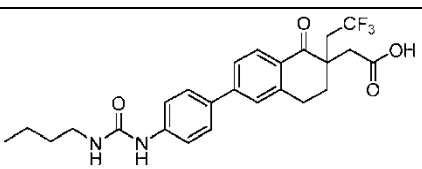
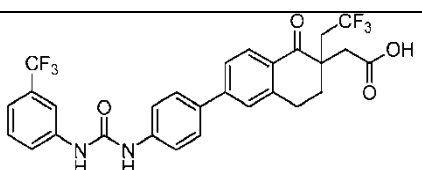
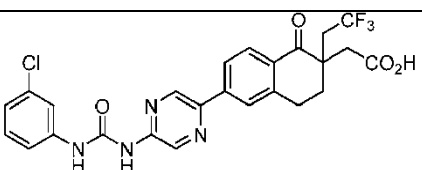
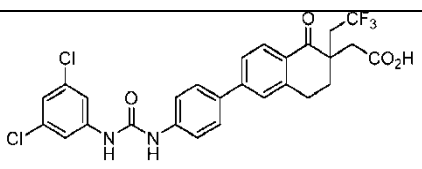
Ácido (S)-2-(6-(4-(3-(3,4-difluorofenil)ureido)fenil)-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (217):

Quiral

Se añadió LiOH (17,9 mg, 0,426 mmol) a una solución de Ejemplo 217C (70 mg, 0,142 mmol) en 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano-H₂O (4:1) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de retirarse el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con la adición ácida, cítrica, saturada hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, 51 %) en forma de un sólido amarillo de color pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,05 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,7-7,65 (m, 3H), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,35 (c, *J* = 8 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,8 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,4 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); CLEM *m/z* = 479 (M+H)⁺; Pureza = 95 %.

Los Ejemplos 218 - 230 se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 190 y 212-217 usando los materiales de partida apropiados. Los ácidos borónicos necesarios (y versiones apropiadamente protegidas de grupos funcionales de los mismos) utilizados en la presente memoria se adquirieron si están disponibles en el mercado, se sintetizaron como se describe en la bibliografía o mediante modificaciones rutinarias de los mismos conocidas por los expertos en la materia, o se sintetizaron mediante procedimientos alternativos

conocidos por los expertos en la materia.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	(M+H) ⁺
218	 <p>Quiral: enantiómero-1</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).</p>	<p>IEN-EM <i>m/z</i>: 545 (M+H)⁺; pureza HPLC: 99 %.</p>
219	 <p>Quiral: enantiómero-1</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,4 (s a, 1H), 9,52 (s a, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,15-2,96 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,6-1,35 (m, 4H), 0,9 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 6H).</p>	<p>IEN-EM <i>m/z</i>: 493 (M+H)⁺; pureza HPLC: 99 %.</p>
220	 <p>Quiral: enantiómero-1</p>	<p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,4 (s a, 1H), 9,9 (s a, 1H), 9,7 (s a, 1H), 9,18 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,99 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,07-7,97 (m, 3H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,2-2,7 (m, 6H), 2,6-2,50 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H).</p>	<p>IEN-EM <i>m/z</i>: 525 (M-H)⁻; pureza HPLC: 98 %.</p>
221	 <p>Quiral: enantiómero-1</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,4 (s a, 1H), 8,85 (s a, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 4H), 7,5 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,44 (s a, 1H), 3,12-2,9 (m, 5H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,5-2,4 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,45 -1,25 (m, 4H), 0,9 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).</p>	<p>IEN-EM <i>m/z</i>: 477 (M+H)⁺; pureza HPLC: 95 %.</p>
222	 <p>Quiral: enantiómero-1</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,4 (s a, 1H), 9,22 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,72-7,58 (m, 7H), 7,53 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,2-2,65 (m, 5H), 2,6-2,44 (m, 2H), 2,18 (m, 1H).</p>	<p>IEN-EM <i>m/z</i>: 565 (M+H)⁺; pureza HPLC: 98 %.</p>
223	 <p>Quiral: enantiómero-1</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,4 (s a, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,12-7,96 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 7,1 (m, 1H), 3,24-2,92 (m, 3H), 2,83 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 2,8-2,65 (m, 1H), 2,57 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H).</p>	<p>IEN-EM <i>m/z</i>: 531 (M-H)⁻; pureza HPLC: 99 %.</p>
224	 <p>Quiral: enantiómero-1</p>	<p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,4 (s a, 1H), 9,32 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,75-7,5 (m, 8H), 7,16 (s, 1H), 3,20-2,90 (m, 3H), 2,85-2,64 (m, 2H), 2,6-2,4 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 1H).</p>	<p>IEN-EM <i>m/z</i>: 565 (M+H)⁺; pureza HPLC: 99 %.</p>

diluyeron 100 veces en tampón de ensayo y se añadieron 10 ul a placas de semiárea de 96 pocillos (Greiner 675076). Se añadió un volumen igual (10 ul) de enzima 3X en tampón y los componentes se incubaron durante 30 minutos de incubación pre-reacción para permitir que la enzima y los compuestos de ensayo obtuvieran equilibrio de unión. La mezcla de enzimas 3X contenía ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético 30 uM para pocillos de control completamente inhibidos. Algunos ensayos se realizaron con la inclusión de didecanoilglicerol en la incubación de pre-reacción de compuestos de ensayo y de enzima. Se iniciaron reacciones DGAT (30 ul) tras la adición de 10 ul de solución de sustrato 3X. Las condiciones de reacción finales consistieron en HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 2 mM, CHAPS 1 mM, didecanoilglicerol 50 uM, decanoil-CoA 3 uM, proteína microsómica 1 ug/ml y DMSO 1 %. Después de una incubación de reacción de 60 minutos, las reacciones se detuvieron y el producto de CoA se derivatizó con 30 ul de tampón que contenía ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético 10 uM y 7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metilcoumarina (CPM) 50 uM. La fluorescencia se leyó usando un lector Envision a Ex 405 nm/Em 480 nm aproximadamente 30 minutos después de la adición de solución final. La inhibición se normalizó para los controles que contenían DMSO o ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético 10 uM. Las CI₅₀ se ajustaron usando GraphPad Prism a una respuesta a dosis sigmoidea.

Para la inhibición de la formación de producto de triacilglicerol, se procesaron reacciones de 11 ul en Polyplate-384 blanca (PerkinElmer 6007300) comenzando con una incubación pre-reacción de 30 minutos de 5 ul de enzima 2,2X y 1 ul de DMSO a 100 % que contenía compuesto de ensayo o compuesto de control, ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético. Algunos ensayos se realizaron con la inclusión de didecanoilglicerol en la incubación de pre-reacción de compuestos de ensayo y de enzima. Las reacciones se iniciaron después de 30 minutos de incubación pre-reacción mediante la adición de 5 ul de sustrato 2,2X. Las condiciones de reacción finales consistieron en HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 2 mM, CHAPS 1 mM, didecanoilglicerol 25 uM, decanoil-CoA 0,5 uM, [¹⁴C]-decanoil-CoA 0,3 nCi/ul o [³H]-decanoil-CoA 0,5 nCi/ul, proteína microsómica 0,05-4 ug/ml y DMSO 1 %. Después de una incubación de reacción de 60 minutos, las reacciones se detuvieron con 40 ul de isopropanol 45 % y carbonato sódico 50 mM en agua y se mezclaron. Se consiguió extracción de producto de tridecanoilglicerol mediante la adición de 30 ul de Microscint-E (Perkin Elmer) y 2 horas de incubación (sellado). Las placas se leyeron en un lector de microplacas Microbeta. La inhibición se normalizó con respecto a los controles que contenían DMSO o ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético 10 uM. Las CI₅₀ se ajustaron usando GraphPad Prism a una respuesta a dosis sigmoidea.

30 Datos biológicos

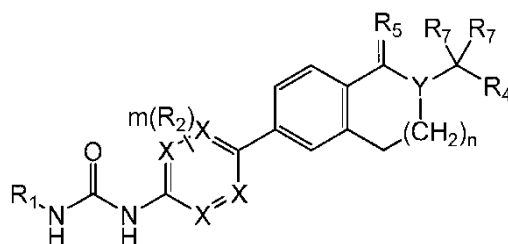
Los compuestos ejemplificados de la presente invención se ensayaron en uno o más ensayos DGAT descritos anteriormente y se descubrió que eran inhibidores de DGAT1 con CI₅₀ < 10 uM o % de inhibición >50 a 10 uM. Los datos para algunos ejemplos específicos ensayados en el ensayo de fluorescencia de DGAT1 humana (CPM) se enumeran a continuación.

N.º de Ejemplo	CI ₅₀ de hDGAT (nM)	N.º de Ejemplo	CI ₅₀ de hDGAT (nM)	N.º de Ejemplo	CI ₅₀ de hDGAT (nM)
1	1880,0	143	11,2	219	5955,0
20	586,0	144	5,8	220	0,3
40	357,0	154	47,8	223	0,7
42	60,0	164	4,5	224	2,8
47	180,5	173	10,8	225	1,2
68	503,0	182	48,0	226	6,1
69	113,6	185	32,0	228	6,9
76	112,0	190	67,6	229	5,2
79	35,4	192	10,6	230	27,5
81	18,8	197	2,3		
90	12,0	198	55,0		
109	14,2	201	2,6		
115	2,9	202	6,5		
116	18	205	3,5		

N.º de Ejemplo	Cl₅₀ de hDGAT (nM)	N.º de Ejemplo	Cl₅₀ de hDGAT (nM)	N.º de Ejemplo	Cl₅₀ de hDGAT (nM)
129	3,1	212	32,8		
130	138,3	213	5,9		
131	2,5	214	0,6		
139	10,8	215	1,8		
140	31,8	216	2,7		
141	9,4	218	7,4		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

5 en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dichos arilo y heteroarilo pueden sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

10 R₅ es hidrógeno, hidroxilo u oxo;

cada R₇ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C;

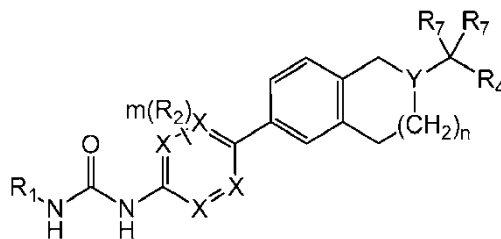
Y es N o CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo, o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

15 m es 0-3;

n es 0-1, con la condición de que cuando n es 0, Y sea CR₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la Fórmula (I)(A)



(I)(A);

20 en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro; R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

25 cada R₇ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C;

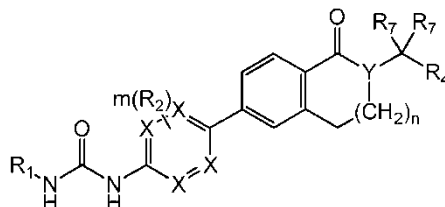
Y es N o CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

m es 0-3;

n es 0-1, con la condición de que cuando n es 0, Y sea CR₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la Fórmula (I)(B)



(I)(B);

5 en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro; R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

10 cada R₇ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C;

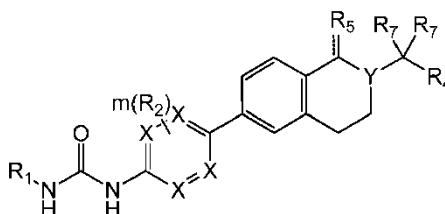
Y es N o CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

m es 0-3;

15 n es 0-1, con la condición de que cuando n es 0, Y sea CR₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la Fórmula (I)(C)



(I)(C);

20 en donde R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF₅, oxo y nitro;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R₄ es CH₂COOH, COOH, éster o amida;

25 R₅ es hidrógeno, hidroxilo u oxo;

cada R₇ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

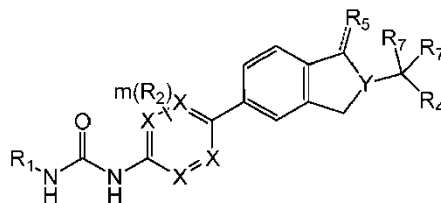
cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C;

Y es N o CR₃, en donde R₃ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halo, o alcoxi, en donde dicho alquilo C₁-C₆ puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, COOH y éster;

30 m es 0-3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la Fórmula (I)(D)



(I)(D);

5 en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF_5 , oxo y nitro;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R_4 es CH_2COOH , $COOH$, éster o amida;

10 R_5 es hidrógeno, hidroxilo u oxo;

cada R_7 es independientemente H o alquilo C_1-C_3 ;

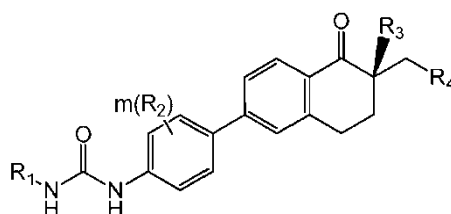
cada X es independientemente C o N, con la condición de que al menos dos X sean C;

Y es CR_3 , en donde R_3 es H, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, $COOH$ y éster;

15 m es 0-3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la Fórmula (I)(F)



(I)(F);

20 en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF_5 , oxo y nitro;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

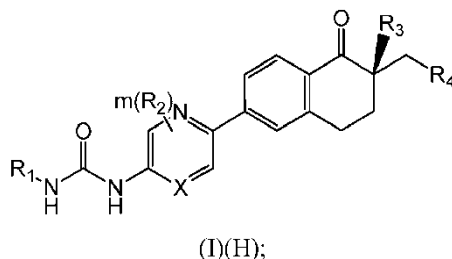
R_4 es CH_2COOH , $COOH$, éster o amida;

25 R_3 es alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, $COOH$ y éster;

m es 0-3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la Fórmula (I)(H)



en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, alquilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, SF_5 , oxo y nitro;

5 R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro;

R_4 es CH_2COOH , $COOH$, éster o amida;

X es independientemente C o N;

10 R_3 es H, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, halo o alcoxi, en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede sustituirse adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi, $COOH$ y éster; m es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R_5 es hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7, en donde las X son C, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R_1 es fenilo que puede sustituirse con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, OCF_3 , $-OCF_2H$, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciano, Cl o F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R_2 es alquilo C_1-C_3 , F, Cl o CN, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde Y es CR_3 , en donde R_3 es H, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, halo o alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Y es CR_3 , en donde R_3 es metilo, CH_2CF_3 , CH_2OCH_3 o etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Y es N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde m es 0.

30 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R_4 es $-CH_2COOH$ o $COOH$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en el tratamiento de la obesidad.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 20. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilacético};

ácido 2-{1-oxo-6-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}acético;

ácido 2-[6-(4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acético;

- ácido 2-{1-oxo-6-[4-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acético;
- ácido 2-{6-[4-({[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]acético;
- ácido 3-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]propanoico;
- ácido 3-{1-oxo-6-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]propanoico;
- 5 ácido 3-[6-(4-{{(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil}amino)fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]propanoico;
- ácido 2-[[6-(4-{{(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil}amino)fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]metil]pentano-
dioico;
- ácido 2-(6-[4-{{(fenilcarbamoil)amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-{6-[2-{{[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 10 ácido 2-[6-(2-{{[3-metilfenil]carbamoil}amino}pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-{{[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-{{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[3-fluorofenil]carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[4-fluorofenil]carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 15 ácido 2-[6-(4-{{[3-cianofenil]carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[3-nitrofenil]carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-{{[2-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-{{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-{{[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido 2-[6-[4-{{[3-(pentafluoro⁶-sulfanil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-{{[2-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[3-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-[6-(4-{{[4-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[3-metoxifenil]carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[3-clorofenil]carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-{{[3-(difluorometoxi)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[4-{{[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-1);
- 30 ácido 2-[6-[4-{{[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-2);
- ácido 2-[6-[3-fluoro-4-{{[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[3-fluoro-4-{{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-{{[3-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[3,5-dimetilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 35 ácido 2-[6-[5-{{[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[5-{{[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(5-{{[3-clorofenil]carbamoil}amino}pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

- ácido 2-{2-hidroxi-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-{2-hidroxi-6-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-{2-etil-1-oxo-5-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il}acético;
- ácido 2-{1-oxo-5-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il}acético;
- 5 ácido 2-{1-oxo-5-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il}acético;
- ácido 2-[5-(4-{{[3-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]acético;
- ácido 2-[5-(4-{{[3-clorofenil]carbamoil}amino}fenil)-2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]acético;
- ácido 2-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-{1-oxo-6-[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- 10 ácido 2-{1-oxo-6-[4-({[2-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[3-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[4-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(1-oxo-6-[4-{{[fenilcarbamoil}amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 15 ácido 2-{1-oxo-6-[4-({[2-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[6-[3-fluoro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-{{[3-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-{3-fluoro-4-{{[fenilcarbamoil}amino]fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-{{[3-fluorofenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido 2-[6-(4-{{[3-clorofenil]carbamoil}amino}-3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-{{[3-metoxifenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[3,5-dimetilfenil]carbamoil}amino}-3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-{{[2-fluoro-5-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-{{[3-cianofenil]carbamoil}amino}-3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-[6-[2-fluoro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-fluoro-4-{{[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-{2-fluoro-4-{{[fenilcarbamoil}amino]fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{1-oxo-6-[5-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pirimidin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-{1-hidroxi-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- 30 ácido 3-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}propanoico;
- ácido 3-(1-oxo-6-[4-{{[fenilcarbamoil}amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoico;
- ácido 3-[6-(4-{{[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;
- ácido 3-[6-(4-{{[3-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;
- 35 ácido 3-[6-[3-fluoro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;
- ácido 3-[6-(3-fluoro-4-{{[3-metilfenil]carbamoil}amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;
- ácido 3-[6-(4-{{[3-clorofenil]carbamoil}amino}-3-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;

- ácido 2-metil-2-(1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanoico;
- ácido 2-metil-2-(1-oxo-6-[4-({[fenilcarbamoil]amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoico;
- ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-2-metilpropanoico;
- 5 ácido 2-[2-metil-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-metil-6-(4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-metil-1-oxo-6-[4-({[fenilcarbamoil]amino}fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3-metoxifenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 10 ácido 2-[6-(4-({[3-fluorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-fluoro-4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-metil-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-1);
- 15 ácido 2-[2-metil-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-2);
- ácido 2-[6-[3-fluoro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido 2-(6-[3-fluoro-4-({[fenilcarbamoil]amino}fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-({[3-fluorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(3-fluoro-4-({[3-metoxifenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[3-cloro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)-2,5-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-[2,5-difluoro-4-({[fenilcarbamoil]amino}fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)-2-metilfenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-metil-6-[2-metil-4-({[fenilcarbamoil]amino}fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-metil-6-(2-metil-4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 30 ácido 2-[2-metil-6-[2-metil-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-metil-6-[2-metil-4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[4-clorofenil]carbamoil}amino)-2-metilfenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 35 ácido 2-[6-[2-fluoro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)-2-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[2-cloro-4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 40 ácido 2-(6-[2-cloro-4-({[fenilcarbamoil]amino}fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-[2-ciano-4-({[fenilcarbamoil]amino}fenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

- ácido 2-[6-(5-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)piridin-2-il]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-metil-1-oxo-6-[5-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-metil-1-oxo-6-[5-[[fenilcarbamoil]amino]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 5 ácido 2-[2-metil-1-oxo-6-[5-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(5-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)pirazin-2-il]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-metil-1-oxo-6-[5-[[fenilcarbamoil]amino]pirimidin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 10 ácido 2-[2-metil-1-oxo-6-[5-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pirimidin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-1-oxo-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-1-oxo-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-1-oxo-6-[4-[[2-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-[4-[[fenilcarbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 15 ácido 2-[6-(4-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[3-metoxifenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(6-[4-[[ciclohexilcarbamoil]amino]fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[[3-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[[4-metoxifenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido 2-[6-(4-[[4-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[[4-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[[3-fluorofenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[[3,5-dimetilfenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(4-[[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-[(2S)-2-etil-1-oxo-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[(2R)-2-etil-1-oxo-6-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[[4-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-1);
- 30 ácido 2-[6-(4-[[4-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-2);
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[3-metoxifenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[4-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[2-cloro-4-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 35 ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[2-metoxi-5-metilfenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[3,5-dimetilfenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[2-cloro-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 40 ácido 2-[6-(2-cloro-4-[[3-clorofenil]carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

- ácido 2-(6-{2-cloro-4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-(2-etil-6-{3-fluoro-4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-(6-{4-[(ciclohexilcarbamoil)amino]-3-fluorofenil}-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 5 ácido 2-{2-etil-6-[3-fluoro-4-({3-(trifluorometil)fenil}carbamoil)amino]fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(4-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)-3-fluorofenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(3-fluoro-4-{{3-fluorofenil}carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(4-{{4-clorofenil}carbamoil}amino)-3-fluorofenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(4-{{3,5-dimetilfenil}carbamoil}amino)-3-fluorofenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 10 ácido 2-[2-etil-6-(3-fluoro-4-{{(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil}amino)fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{2-etil-1-oxo-6-[5-({3-(trifluorometil)fenil}carbamoil)amino]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(5-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)piridin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 15 ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-5-[(fenilcarbamoil)amino]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(5-{{3,5-dimetilfenil}carbamoil}amino)piridin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[2-etil-6-(5-{{(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil}amino)piridin-2-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-(2-etil-1-oxo-6- {5-[(fenilcarbamoil)amino]pirazin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 20 ácido 2-{2-etil-1-oxo-6-[5-({3-(trifluorometil)fenil}carbamoil)amino]pirazin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(5-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)pirazin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(5-{{3,5-dimetilfenil}carbamoil}amino)pirazin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 25 ácido 2-[2-etil-6-(5-{{(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil}amino)pirazin-2-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{2-etil-1-oxo-6-[6-({3-(trifluorometil)fenil}carbamoil)amino]piridazin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(6-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)piridazin-3-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 30 ácido 2-{2-etil-1-oxo-6-[6-({3-(trifluorometil)fenil}carbamoil)amino]piridin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(6-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)piridin-3-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-(2-etil-1-oxo-6-6-[(fenilcarbamoil)amino]piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[(2S)-6-(5-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)piridin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 35 ácido 2-[(2R)-6-(5-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)piridin-2-il]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[2-etil-1-oxo-6-[5-({3-(trifluorometil)fenil}carbamoil)amino]pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (enantiómero-1);
- ácido 2-[2-etil-1-oxo-6-[5-({3-(trifluorometil)fenil}carbamoil)amino]pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (enantiómero-2);
- ácido 2-(1-oxo-6-4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil)-2-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- 40 ácido 2-{1-oxo-2-propil-6-[4-({3-(trifluorometil)fenil}carbamoil)amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(4-{{3-clorofenil}carbamoil}amino)fenil]-1-oxo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;

- ácido 2-{1-oxo-2-propil-6-[5-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[6-(5-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)piridin-2-il)-1-oxo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-1-hidroxi-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 5 ácido (2S)-3-metil-2-(2-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido)butanoico;
- ácido 2-(2-{1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido)acético;
- 10 ácido (2S)-3-metil-2-(2-{6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido)butanoico;
- ácido (2S)-3-metil-2-(2-{6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acetamido)pentanoico;
- ácido (2S)-2-{2-[6-(3-fluoro-4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamido}-3-metilbutanoico;
- 15 ácido (2S)-2-{2-[6-(3-fluoro-4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamido}-3-metilpentanoico;
- ácido 2-{2-[6-(3-fluoro-4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamido}acético;
- ácido 2-[2-fluoro-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-fluoro-1-oxo-6-[4-({[fenilcarbamoil]amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{2-hidroxi-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[2-fluorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-[6-(4-({[4-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-hidroxi-6-(4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-(2-metoxi-1-oxo-6-[4-({[fenilcarbamoil]amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-{2-metoxi-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 30 ácido 2-[6-(4-({[4-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[4-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-2);
- ácido 2-[6-(4-({[4-clorofenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético (enantiómero-1);
- 35 ácido 2-[6-(4-({[3,5-dimetilfenil]carbamoil}amino)fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-(metoximetil)-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-({[3-clorofenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 40 ácido 2-[2-(hidroximetil)-1-oxo-6-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-(hidroximetil)-6-(4-({[3-metilfenil]carbamoil}amino)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

- ácido 2-(1-oxo-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-(1-hidroxi-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético;
- ácido 2-[6-(4-[(3,5-dimetilfenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 5 ácido 2-[6-(4-[(3-metoxifenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 10 ácido 2-[6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-1-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-etil-1-hidroxi-6-[5-[(3-(trifluorometil)fenil)carbamoil]amino]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 15 ácido 2-[2-etil-1-hidroxi-6-[5-[(3-(trifluorometil)fenil)carbamoil]amino]pirazin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[2-(metoximetil)-1-oxo-6-{4-[(fenilcarbamoil)amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-2-(metoximetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 20 ácido 2-[6-(2-cloro-4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]amino)pirazin-2-il]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 25 ácido 2-[6-(5-[(ciclohexilcarbamoil)amino]pirazin-2-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[(2S)-6-(4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]amino)fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-[2-cloro-4-[(3-(trifluorometil)fenil)carbamoil]amino]fenil]-2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 30 ácido 2-[1-oxo-6-(5-[(pentan-3-il)carbamoil]amino)pirazin-2-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(5-[(4-etilfenil)carbamoil]amino)pirazin-2-il]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[(butilcarbamoil)amino]fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 35 ácido 2-[1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-[4-[(3-(trifluorometil)fenil)carbamoil]amino]fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(5-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)pirazin-2-il]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- 40 ácido 2-[6-(4-[(3,5-dichlorofenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[(4-etilfenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(4-[(ciclohexilcarbamoil)amino]fenil)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;
- ácido 2-[6-(2-cloro-4-[(3-clorofenil)carbamoil]amino)fenil]-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

ácido 2-[2-metoxi-1-oxo-6-[4-{{[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

ácido 2-[6-(4-{{[3-clorofenil]carbamoil}amino}fenil)-2-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético; y

ácido 2-[6-{5-{{[ciclobutilcarbamoil]amino}pirazin-2-il}-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acético;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.