



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0610119-4 A2**

(22) Data de Depósito: 22/05/2006
(43) Data da Publicação: 18/09/2012
(RPI 2176)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 311/08
A61K 31/18
A61K 31/35
A61K 31/381
A61P 25/16
A61P 25/18
A61P 25/28
C07C 311/14
C07C 311/21
C07D 213/71
C07D 215/36
C07D 233/84
C07D 311/04
C07D 333/34
C07D 401/12
C07D 405/12
C07D 407/12
C07D 409/12
C07D 409/14
C07D 413/04
C07D 413/12
C07D 413/14

(54) **Título:** COMPOSTOS, USO DOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, E, AGENTE PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE UMA DOENÇA

(30) **Prioridade Unionista:** 23/05/2005 SE 0501166-3, 23/05/2005 SE 0501168-9

(73) **Titular(es):** Astrazeneca AB

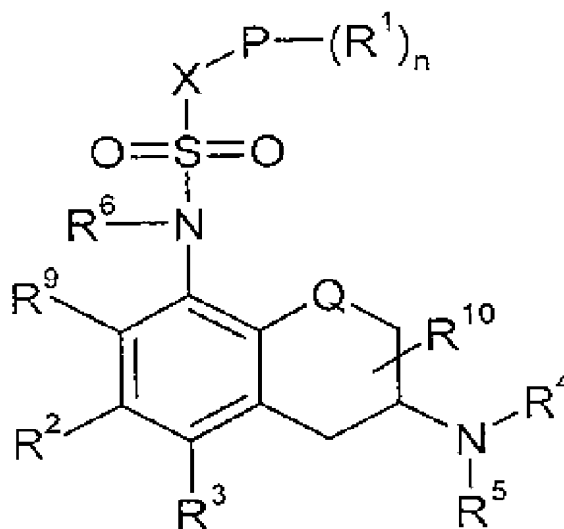
(72) **Inventor(es):** Andrew Lister, Carl Petersson, Chester Chu, Daniel Sohn, Didier Rotticci, Gunnar Nordvall, Stefan Von Berg

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2006000593 de 22/05/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/126939 de 30/11/2006

(57) **Resumo:** COMPOSTOS, USO DOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, E, AGENTE PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE UMA DOENÇA. A presente invenção diz respeito a novos compostos da fórmula L(I) em que R1 a R12, P, X, Q e N são como definidos na fórmula I ou sais, solvatos ou sais solvatados destes, processos para sua preparação e aos novos intermediários usados na sua preparação, formulações farmacêuticas contendo os ditos compostos em terapia.



“COMPOSTOS, USO DOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, E, AGENTE PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE UMA DOENÇA”

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a novos compostos, às formulações farmacêuticas contendo os ditos compostos e ao uso dos ditos compostos em terapia. A presente invenção ainda diz respeito a processos para a preparação dos ditos compostos e intermediários na preparação destes.

10 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os receptores de serotonina (5-hidróxi-triptamino) (5-HT) desempenham um papel importante em muitas funções fisiológicas e patológicas como ansiedade, regulação do sono, agressão, alimentação e depressão. Os receptores de 5-HT são distribuídos por todo o corpo e podem ser divididos em sete subtipos de receptor de 5-HT diferentes, isto é 5-HT1 a 15 5-HT7, com propriedades diferentes.

O receptor de 5-HT6 é na maior parte encontrado no sistema nervoso central (CNS). A partir dos estudos de hibridização *in situ* é conhecido que o receptor de 5-HT6 no cérebro de rato está localizado em 20 áreas como estriado, núcleo acumbente, tubérculo olfativo e formação do hipocampo (Ward *et al.*, Neuroscience, 64, p 1105-1111, 1995).

A pesquisa científica revelou um uso terapêutico potencial para os moduladores do receptor de 5-HT6, especialmente com respeito aos vários distúrbios do CNS. Bloquear a função do receptor de 5-HT6 mostrou 25 realçar a transmissão colinérgica (Bentley *et al.*, Br J Pharmacol 126: 1537-1542, 1999; Riemer *et al.* J Med Chem 46, 1273-1276). O antagonista de 5-HT6 também mostrou reverter os déficits cognitivos em modelos de cognição *in vivo* induzidos pelo antagonista muscarínico escopolamina (Woolley *et al.* Psychopharmacology, 170, 358-367, 2003; Foley *et al.*

Neuropsychopharmacology, 29 93-100, 2004)

Os estudos mostraram que os antagonistas de 5-HT₆ aumentam os níveis de glutamato e aspartato no córtex frontal e hipocampo dorsal assim como de acetilcolina no córtex frontal. Estes neuroquímicos são conhecidos por estarem envolvidos na memória e cognição (Dawson *et al.*, Neuropsychopharmacology., 25(5), p 662-668, 2001) (Gerard *et al.*, Brain Res., 746, p 207-219, 1997) (Riemer *et al* J Med Chem 46(7), p 1273-1276, 2003). Os inibidores da acetilcolinesterase aumentam os níveis de acetilcolina no CNS e são usados no tratamento de distúrbios cognitivos tais como o mal de Alzheimer. Os antagonistas de 5-HT₆ portanto podem ser usados no tratamento de distúrbios cognitivos.

Os estudos também mostraram que o antagonista de 5-HT₆ aumenta o nível de dopamina e noradrenalina no córtex pré frontal mediano (Lacroix *et al.* Synapse 51, 158-164, 2004). Além disso, os antagonistas do receptor de 5-HT₆ mostraram melhorar o desempenho na tarefa de mudança da fixação da atenção (Hatcher *et al.* Psychopharmacology 181(2):253-9, 2005). Portanto, espera-se que os ligandos de 5-HT₆ sejam úteis no tratamento de distúrbios onde os déficits cognitivos são uma característica, tais como a esquizofrenia. Diversos antidepressivos e antipsicóticos atípicos ligam-se ao receptor 5-HT₆ e isto pode ser um fator no seu perfil de atividades (Roth *et al.*, J. Pharm. Exp. Therapeut., 268, 1402 - 1420, 1994; Sleight *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 1217-1224, 1998; Kohen *et al.*, J. Neurochem., 66(1), p 47-56, 1996; Sleight *et al.* Brit. J. Pharmacol., 124, p 556-562, 1998; Bourson *et al.*, Brit. J. Pharmacol., 125, p 1562 - 1566, 1998).

Stein *et al.*, (Brit. J. Pharmacol. 127 Proc. Supplement 131P, 1999) descreveram o uso potencial de moduladores de 5-HT₆ no tratamento da epilepsia. Os receptores de 5-HT₆ também foram ligados ao estresse generalizado e estados de ansiedade (Yoshioka *et al.*, Life Sciences, 62, 17/18, p 1473-1477, 1998). Os agonistas de 5-HT₆ mostraram elevar os níveis

de GABA em regiões cerebrais associadas com a ansiedade e mostram efeitos positivos em modelos preditivos de distúrbio obsessivo-compulsivo (Schechter *et al.* NeuroRx. Outubro de 2005; 2(4): 590-611). O uso de moduladores para este receptor é portanto esperado para uma ampla faixa de distúrbios do CNS.

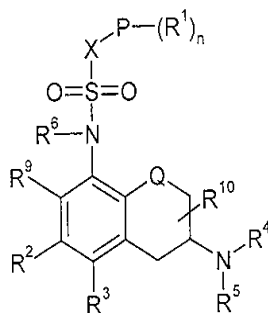
Pullagurla *et al* (Pharmacol Biochem Behav. 78(2): 263-8, 2004) descreveram o uso potencial de antagonistas de 5-HT₆ em distúrbios onde a transmissão da dopamina é afetada, por exemplo, esperar-se-ia que uma combinação entre um antagonista de 5-HT₆ e um realçador de dopamina por exemplo, levodopa/carbidopa ou amantidina tivessem umas vantagens comparados a um realçador de dopamina sozinho.

Além disso, uma redução na ingestão de alimentos em ratos foi relatada usando moduladores do receptor de 5-HT₆ (Bentley *et al.*, Br. J. Pharmacol. Suppl. 126, P66, 1999; Bentley *et al.* J. Psychopharmacol. Suppl. A64, 255, 1997; Pendharkar *et al* Society for Neuroscience, 2005). Os moduladores do receptor de 5-HT₆ portanto também podem ser úteis no tratamento de distúrbios alimentares como anorexia, obesidade, bulimia e distúrbios similares e também na diabetes do tipo 2.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O objetivo da presente invenção é fornecer os compostos que exibem uma atividade moduladora ao receptor 6 de 5-hidróxi-triptamina.

A presente invenção fornece os compostos da fórmula I



em que:

P é arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆, heteroarila C₅₋₁₁ alquila C₀₋₆,

cicloalquila C₃₋₇ alquila C₀₋₆, heterocicloalquila C₃₋₇ alquila C₀₋₆ ou alquila C₂₋₁₀;

5 R¹ é hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, alcóxi C₁₋₁₀, N(R¹¹)₂, arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆, heteroarila C₅₋₁₁ alquila C₀₋₆, haloalquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆O, R⁷Oalquila C₀₋₆, ciano, NO₂, SR⁷, R⁷SO₂alquila C₀₋₄, SOR⁷, R⁷CON(R⁸)alquila C₀₋₄, N(R⁸)SO₂R⁷, COR⁷, COOR⁸, OSO₂R⁷, (R⁸)₂NCOalquila C₀₋₆, oxo ou SO₂N(R⁸)₂;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

10 X é uma ligação simples, alquila C₁₋₃ ou NR⁶, ou X é N em um heteroalquila ou heteroarila C₅₋₁₁; ou

N, SO₂, X e P formam juntos um heteroarila C₈₋₁₁ ou bicicloeteroalquila C₈₋₁₁;

Q é CH ou O;

15 R² é hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, alcóxi C₁₋₁₀, N(R¹¹)₂, arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆, heteroarila C₅₋₆ alquila C₀₋₆, haloalquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆O, R⁷Oalquila C₀₋₆, ciano, SR⁷, SO₂R⁸, SOR⁷, NCOR⁷, NR⁸SO₂R⁷, COR⁷, COOR⁷, OSO₂R⁷, CON(R⁸)₂ ou SO₂N(R⁸)₂;

20 R³ é hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, alcóxi C₁₋₁₀, N(R¹¹)₂, arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆, heteroarila C₅₋₆ alquila C₀₋₆, haloalquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆O, R⁷Oalquila C₀₋₆, ciano, SR⁷, SO₂R⁷, SOR⁷, N(R⁸)COR⁷, N(R⁸)SO₂R⁷, COR⁷, COOR⁷, OSO₂R⁷, CON(R⁸)₂ ou SO₂N(R⁸)₂;

25 R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, cicloalquila C₃₋₆, arila C₅₋₆ alquila C₁₋₂ e heteroarila C₅₋₆ alquila C₁₋₂ e podem ser substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, hidroxila, ciano e alcóxi C₁₋₅, ou

R⁴ e R⁵ formam juntos heterocicloalquila C₃₋₇, por meio do

qual R^4 e R^5 podem ser substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , arila C_{5-6} , heteroarila C_{5-6} , COR^{12} , SO_2R^{12} , OR^{12} , ciano, $SO_2N(R^{11})_2$ e oxo substituído na posição β ou γ ;

5 R^6 é hidrogênio, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , R^7 alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , cianoalquila C_{1-6} , $(R^{11})_2NCO$ alquila C_{0-6} ou $R^{12}SO_2$ alquila C_{1-6} ;

R^7 é alquila C_{1-10} , haloalquila C_{1-6} , arila C_{6-10} alquila C_{0-6} , heteroarila C_{5-6} alquila C_{0-6} , cicloalquila C_{3-7} alquila C_{0-6} ou alcóxi C_{1-6} arila C_{6-10} ;

R^8 é um hidrogênio, alquila C_{1-10} , cicloalquila C_{3-7} alquila C_{0-6} , arila C_{6-10} alquila C_{0-6} , haloalquila C_{1-6} ou heteroarila C_{5-6} alquila C_{0-6} , ou

R^7 e R^8 formam juntos um heteroarila C_{5-6} ou heterocicloalquila C_{3-7} ;

15 e por meio do qual qualquer arila e heteroarila sob R^1 , R^7 e R^8 podem ser substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, hidróxi, haloalquila C_{1-6} , ciano, alquila, OR^{12} , oxo, alcóxi C_{1-5} , SOR^{12} , SR^{11} , $CON(R^{11})_2$, $N(R^{11})COR^{12}$, SO_2R^{12} , $N(R^{11})_2$ e COR^{12} ;

20 R^9 é hidrogênio, halogênio, hidróxi, alcóxi C_{1-6} , haloalcóxi C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} ou COR^{12} ;

R^{10} é hidrogênio, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou haloalquila C_{1-6} ;

R^{11} é hidrogênio, alquila C_{1-6} ou haloalquila C_{1-6} ; e

R^{12} é alquila C_{1-6} ou haloalquila C_{1-6} , ou

25 R^{11} e R^{12} formam juntos um cicloalquila C_{3-7} ou heterocicloalquila C_{3-7} , por meio do qual R^{11} e R^{12} podem ser substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, hidróxi, ciano, alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} e haloalquila C_{1-3} ,

ou sais, solvatos ou sais solvatados deste.

Uma outra forma de realização da invenção diz respeito aos compostos da fórmula I em que:

em que:

P é arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆, heteroarila C₅₋₁₁ alquila C₀₋₆,
 5 cicloalquila C₃₋₇ alquila C₀₋₆ ou alquila C₂₋₁₀;

R¹ é hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila C₁₋₁₀, alcóxi C₁₋₁₀,
 arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆, heteroarila C₅₋₁₁ alquila C₀₋₆, haloalquila C₁₋₆,
 R⁷Oalquila C₀₋₆, NO₂, R⁷SO₂alquila C₀₋₄, R⁷CON(R⁸)alquila C₀₋₄, COR⁷ ou
 SO₂N(R⁸)₂;

10 n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

X é uma ligação simples ou NR⁶;

Q é CH ou O;

R² é hidrogênio;

R³ é halogênio ou alcóxi C₁₋₁₀;

15 R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C₁₋₅, ou

R⁴ e R⁵ formam juntos heterocicloalquila C₃₋₇;

R⁶ é hidrogênio;

R⁷ é alquila C₁₋₁₀, haloalquila C₁₋₆, arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆,

20 cicloalquila C₃₋₇ alquila C₀₋₆ ou alcóxi C₁₋₆ arila C₆₋₁₀;

R⁸ é um hidrogênio, alquila C₁₋₁₀, arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆ ou haloalquila C₁₋₆;

e por meio do qual qualquer arila e heteroarila sob R¹, R⁷ e R⁸ podem ser substituídos por um ou mais grupos independentemente
 25 selecionados de hidrogênio, halogênio, haloalquila C₁₋₆, ciano, alcóxi C₁₋₅ ou SR¹¹;

R⁹ é hidrogênio; e

R¹⁰ é hidrogênio;

ou sais, solvatos ou sais solvatados deste.

Em uma outra forma de realização da invenção P é fenila, naftila ou tetralinila.

Ainda em uma forma de realização da invenção P é piridinila, pirrolila, benzodioxanila, metilpiridinila, benzofurila, tiofenila, tio-
imidazolila, benzotiaimidazolila, benzofurazanila, tiazolilpirazolila,
imidazolila, metilfenila, indolinila, benzopirrolidinila, quinolina, iso-
quinolina, tiazolila, imidazotiazolila, furila, etila, ciclopropila, tienila ou
etilnaftila.

Em uma forma de realização P é cromano ou indano.

Em uma outra forma de realização da invenção P é substituído com 0, 1, 2, 3 ou 4 grupos R^1 , em que o número de substituintes R^1 é designado pelo termo n. Em uma outra forma de realização da invenção n é 0, 1, 2 ou 3.

Onde P é substituído por mais do que um grupo R^1 deve ser entendido que o substituinte R^1 pode ser o mesmo ou diferente.

Em uma outra forma de realização da invenção R^1 é hidrogênio, cloro, flúor bromo, iodo, metila, etila, i-propila, n-propila, n-butila, terc-butila, fenóxi, metóxi, etóxi, propóxi, piridinila, isooxazol, benzooxazolila, tiofenila, metilCON, fenilNCOmetila, fenilSO₂etila, nitro, fenilSO₂, metilSO₂, NH₂SO₂, fenila, ciano, COOmetila, pirimidila, pirazolila, COMETILA ou hidróxi.

Em uma outra forma de realização R^1 é haloalquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆O ou NCOhalometila. Já em uma outra forma de realização R^1 é fluorometila, difluorometila, trifluorometila, fluorometóxi, difluoro-metóxi ou trifluorometóxi.

Em uma forma de realização da invenção R^3 é halogênio, metóxi, etóxi ou propóxi. Em uma outra forma de realização R^3 é haloalquila C₁₋₆ ou haloalquila C₁₋₆O. Ainda em uma outra forma de realização R^3 é fluorometila, difluorometila, trifluorometila, fluorometóxi, difluorometóxi ou

trifluorometóxi .

Em uma outra forma de realização X é uma ligação. Em uma outra forma de realização X é NH. Ainda em uma outra forma de realização X é N em um heteroalquila C₅₋₁₁ ou heteroarila C₈₋₁₂ mono ou bicíclicos. Em uma forma de realização X é N em um indol, indolina, tetraidroquinolina, tetraidroisoquinolina, benzoxazepina, isoindolina ou benzazepina.

Em uma forma de realização da invenção R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados de alquila C₁₋₃, e haloalquila C₁₋₃. Em uma outra forma de realização R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados de hidrogênio, metila, etila, i-propila, n-propila e fluoroetila.

Em uma outra forma de realização R⁴ e R⁵ formam juntos Anel heterocicloalquila C₃₋₇. Ainda em uma outra forma de realização R⁴ e R⁵ formam juntos uma pirrolidina.

Em uma outra forma de realização R⁴ e R⁵ formam juntos morfolina, aminolactama opcionalmente substituído no nitrogênio de lactama ou piperazina N-substituído por meio do qual o substituinte no nitrogênio da piperazina pode ser independentemente selecionado de hidrogênio, alquila C₁₋₆, arila C₅₋₆, heteroarila C₅₋₆, COR⁷, SO₂R⁷ e SO₂N(R⁸)R⁶.

Uma outra forma de realização da invenção diz respeito aos compostos selecionados do grupo que consiste de

Acetato de (3R)-5-Metóxi-N,N-dimetil-8-[(fenilsulfonyl)amino]croman-3-amônio,

Acetato de (3R)-8-[[4-(4-Clorofenil)sulfonyl]amino]-5-metóxi-N,N-dimetil-croman-3-amônio,

3-Bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]bifenil-4-sulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-

- il]-2-metóxi-4-metilbenzenossulfonamida,
 6-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(metil-sulfonil)benzenossulfonamida,
 5 5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida,
 7-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida,
 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-(trifluoro metóxi)benzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,3-diidro-1,4-benzodioxine-6-sulfonamida,
 3-(2-Clorofenóxi)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
 15 4,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] tiofeno-2-sulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(1-naftil)etanossulfonamida,
 20 4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] naftaleno-1-sulfonamida,
 4'-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-(trifluoro metil)benzenossulfonamida,
 25 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-piridin-2-iltiofeno-2-sulfonamida,
 N-[3-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino} sulfonil)fenil]acetamida,

- 1-acetil-5-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]indolino-6-sulfonamida,
- 4-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 5 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-propil-benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]naftaleno-2-sulfonamida,
- 10 il]-4-metil benzenossulfonamida,
- 4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 3-bromo-5-cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen -8-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- 15 4-terc-butil-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metóxi benzenossulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 20 N-[4-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino} sulfonil)fenil]acetamida,
- 2-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 25 N-{[5-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] amino} sulfonil)tien-2-il]metil}benzamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(trifluoro metil)benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-

- il]-4-etil benzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-nitro benzenossulfonamida,
 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
 5 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metil-3-nitrobenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]naftaleno-1-sulfonamida,
 10 4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-nitrobenzenossulfonamida,
 4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
 15 N-[5-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino} sulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida,
 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-nitro benzenossulfonamida,
 3,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-hidroxibenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-nitro-benzenossulfonamida,
 25 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-dimetoxibenzenossulfonamida,
 4,5-dibromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida,

- 5-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metoxibenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-(fenil-sulfonil)tiofeno-2-sulfonamida,
- 5 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- 2-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida,
- 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzeno-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,5-dimetil -isoxazol-4-sulfonamida,
- 15 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-isoxazol-3-iltiofeno-2-sulfonamida,
- 3-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino} -sulfonil)tiofeno-2-carboxilato de metila,
- 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fenóxi-benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,5-bis (trifluorometil)benzenossulfonamida,
- 25 2,6-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,6-difluorobenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-

- il]-2-metil-5-nitrobenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-terc-pentilbenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,4,5-trimetoxibenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-metil-benzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(trifluorometóxi)benzenossulfonamida,
 4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-fluorobenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metil-4-nitrobenzenossulfonamida,
 3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluorobenzenossulfonamida,
 3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluorobenzenossulfonamida,
 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-fenil-metanossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,4-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(trifluorometóxi)benzenossulfonamida,

- 2,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 2,4,6-tricloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
- 5 3-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metilbenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,3,5,6-tetrametilbenzenossulfonamida,
- 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-fluoro-benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoro-benzenossulfonamida,
- 15 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- 2,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] tiofeno-3-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,4-dimetoxibenzenossulfonamida,
- 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-dimetilbenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-metoxibenzenossulfonamida,
- 25 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-[2-(fenilsulfonil)etil]benzenossulfonamida,
- 8-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-

- cromen-8-il]naftaleno-2-sulfonamida,
 N-[4-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 cromen-8-il]amino} sulfonil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 5 il]-2-(fenilsulfonil)benzenossulfonamida,
 7-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 cromen-8-il]naftaleno-1-sulfonamida,
 4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-
 3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-4-metil naftaleno-1-sulfonamida,
 5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 cromen-8-il] naftaleno-2-sulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 15 il]-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]tiofeno-3-sulfonamida,
 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 cromen-8-il]-4,5-difluorobenzenossulfonamida,
 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-4-(metil-sulfonil)benzenossulfonamida,
 4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 cromen-8-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 25 il]-1,1'-bifenil-4-sulfonamida,
 2-Cloro-4-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-
 diidro-2H-cromen -8-il]benzenossulfonamida,
 3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 cromen-8-il]-4-metilbenzenossulfonamida,

- 4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metilbenzenossulfonamida,
- 4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-dimetilbenzenossulfonamida,
- 5 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,3,4-trifluorobenzenossulfonamida,
- 4-butil-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 1-(3-Clorofenil)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]metanossulfonamida,
- 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,4,5-trifluorobenzenossulfonamida,
- 4-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino} -sulfonil)-2,5-dimetil-3-furoato de metila,
- 15 5-bromo-6-cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]piridina-3-sulfonamida,
- 3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida,
- 4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-etilbenzenossulfonamida,
- 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-6-fenóxi piridina-3-sulfonamida,
- 2,3,4-tricloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
- 25 4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,1'-bifenil-3-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-

- il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,2-difeniletanossulfonamida,
 5 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida,
 4-Cloro-N¹-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzeno-1,3-disulfonamida,
 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-pentil benzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-(2-metoxifenóxi)benzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4'-metóxi-1,1'-bifenil-3-sulfonamida,
 15 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]ciclo-propanossulfonamida,
 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]metanossulfonamida,
 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoro-naftaleno-1-sulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,5-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-fluoro-4-metoxibenzenossulfonamida,
 25 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]tiofeno-2-sulfonamida,
 1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1H-pirrol-2-

sulfonamida,

2,6-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida,

5 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]tiofeno-2-sulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida,

10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzenossulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzenossulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,4,6-trifluorobenzenossulfonamida,

15 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-isoxazol-5-iltiofeno-2-sulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-(3-nitrofenil)metanossulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzenossulfonamida,

20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-metil-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida,

25 2,3-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metoxibenzenossulfonamida,

1-(4-Clorofenil)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]metanossulfonamida,

2,3-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,

- 5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] tiofeno-2-sulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-6-metilbenzenossulfonamida,
- 5 3,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
- 3,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 4-(3-Cloro-2-cianofenóxi)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
- 10 5-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] tiofeno-2-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-isopropil -benzenossulfonamida,
- 15 4-bromo-5-cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen -8-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- 5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metoxibenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-fluoro-benzenossulfonamida,
- 20 N-[2-Cloro-4-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino} sulfonil)fenil]acetamida,
- 2,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] -5-metilbenzenossulfonamida,
- 25 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinoline-6-sulfonamida,
- 2,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] -6-metilbenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-

- il]-3,4-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metil benzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-iodo -benzenossulfonamida,
 3-Cloro-N-[(3R)-5-metóxi-3-pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metilbenzenossulfonamida, e
 5-Cloro-N-[(3R)-5-metóxi-3-pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] naftaleno-2-sulfonamida,
 ou sais, solvatos ou sais solvatados deste.
- Uma outra forma de realização da invenção diz respeito aos compostos seleccionados do grupo que consiste de
- Acetato de (2S)-5-{[(3-Bromofenil)sulfonyl]amino}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-amônio,
- N-[(6S)-4-Bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-4-Bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-cloro-4-fluorobenzenossulfonamida,
 4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] -2-etilbenzenossulfonamida,
 5-bromo-6-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro -naftalen-1-il]piridina-3-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,3-diidro-1,4-benzodioxino-6-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida,
 4-Cloro-N¹-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-

- tetraidronaftalen-1-il] benzeno-1,3-disulfonamida,
 5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-1-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida,
 1-(4-Clorofenil)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]metanossulfonamida,
 2-Cloro-4-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidro-naftalen-1-il]benzenossulfonamida,
 6-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2-(metil-sulfonil)benzenossulfonamida,
 7-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida,
 4,5-dibromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-2-sulfonamida,
 5-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-2-metoxibenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-fenóxi-benzenossulfonamida,
 1-acetil-5-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidro-naftalen-1-il]indolino-6-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-propil-benzenossulfonamida,
 4-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,

- 5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] tiofeno-2-sulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]naftaleno-2-sulfonamida,
- 5 3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metilbenzenossulfonamida,
- 4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metilbenzenossulfonamida,
- 4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-dimetilbenzenossulfonamida,
- 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,3,4-trifluorobenzenossulfonamida,
- 1-(3-Clorofenil)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]metanossulfonamida,
- 15 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,4,5-trifluorobenzenossulfonamida,
- 3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-6-feóxi-piridina-3-sulfonamida,
- 20 4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-piridin-2-ilmetanossulfonamida,
- 25 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,1'-bifenil-3-sulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida,
- 4-Cloro-N¹-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-

- tetraidronaftalen-1-il] benzeno-1,3-disulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3-(2-metoxifenóxi)benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4'-metóxi-1,1'-bifenil-3-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]ciclo -propanossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-fluoronaftaleno-1-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3,5-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3-fluoro-4-metoxibenzenossulfonamida,
 1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[(6S)-6-(
 dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1H-pirrol-2-
 sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-5-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2,4,6-trifluorobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-5-isoxazol-5-iltiofeno-2-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-1-(3-nitrofenil)metanossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
 2,3-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-4-metoxibenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-

- 1-il]-4-metilbenzenossulfonamida,
 5-(dimetilamino)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]naftaleno-1-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-nitrobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-nitrobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3,4,5-trimetoxibenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-fenilmetanossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-fluorobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-isopropilbenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-iodobenzenossulfonamida,
 3-bromo-5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]tiofeno-2-sulfonamida,
 4-terc-butil-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metoxibenzenossulfonamida,
 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
 N-[4-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] amino} sulfonil)fenil]acetamida,

- 2-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
- N-{[5-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] amino} sulfonil) tien-2-il] metil} benzamida,
- 5 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-(trifluorometil) benzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-etil-benzenossulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-(trifluorometil) benzenossulfonamida,
- 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metil-3-nitrobenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-1-sulfonamida,
- 15 4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-nitrobenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-(trifluorometil) benzenossulfonamida,
- 4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
- 20 2,4-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
- N-[5-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] amino} sulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il] acetamida,
- 25 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] tiofeno-2-sulfonamida,
- 3,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidroxibenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-

- 1-il]-3-nitrobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2,5-dimetoxibenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 5 1-il]-5-(fenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-5-piridin-2-iltiofeno-2-sulfonamida,
 2-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
 10 5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 15 1-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-5-isoxazol-3-iltiofeno-2-sulfonamida,
 3-([(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]amino)-sulfonil)tiofeno-2-carboxilato de metila,
 20 2,6-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2,6-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 25 1-il]-2-metil-5-nitrobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3-metilbenzenossulfonamida,
 4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-2-fluorobenzenossulfonamida,

- N-[3-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] amino} sulfonil)fenil]acetamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metil-4-nitrobenzenossulfonamida,
- 5 3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-fluorobenzenossulfonamida,
- 3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-fluorobenzenossulfonamida,
- 10 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,4-difluorobenzenossulfonamida,
- 15 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida,
- 2,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
- 3-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
- 20 3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metilbenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-fluoro -benzenossulfonamida,
- 25 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- 2,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-3-sulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-

- 1-il]-3,4-dimetoxibenzenossulfonamida,
 2,3-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 5 tetraidronaftalen-1-il]-6-metilbenzenossulfonamida,
 3,4-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
 3,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
 10 5-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] tiofeno-2-sulfonamida,
 4-bromo-5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidro-naftalen-1-il]tiofeno-2-sulfonamida,
 5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 15 tetraidronaftalen-1-il]-2-metoxibenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3-fluoro -benzenossulfonamida,
 N-[2-Cloro-4-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]amino} sulfonil)fenil]acetamida,
 20 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinoline-6-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3,4-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 25 1-il]-2-metil-benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2,5-dimetilbenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3-metóxi -benzenossulfonamida,

- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
- 4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-1-sulfonamida,
- 5 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-[2-(fenilsulfonyl)etil]benzenossulfonamida,
- 8-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-2-sulfonamida,
- N-[4-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] amino} sulfonyl)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida,
- 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-(fenil -sulfonyl)benzenossulfonamida,
- 7-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-1-sulfonamida,
- 15 4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metil -naftaleno-1-sulfonamida,
- 5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-2-sulfonamida,
- 20 4'-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida,
- 25 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-3-sulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4,5-difluorobenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-

- 1-il]-4-(metil -sulfonil)benzenossulfonamida,
 4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-1,1'-bifenil-4-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2-metóxi -4-metilbenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-
 il]piridina-3-sulfonamida,
 3,5-Dicloro-N-[(6S)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-4-Metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-
 il]quinolino-8-sulfonamida,
 N-[(6S)-4-Metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-
 il]naftaleno-1-sulfonamida,
 4'-Cloro-N-[(6S)-4-metóxi-6-(metilamino)-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] bifenil-2-sulfonamida,
 4'-Cloro-N-[(6S)-4-metóxi-6-(metilamino)-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
 N-[(6S)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-
 il]naftaleno-1-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]quinolino-8-sulfonamida,
 4'-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] bifenil-2-sulfonamida, e
 4'-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
 ou sais, solvatos ou sais solvatados deste.

Listadas abaixo estão as definições de vários termos usados no

relatório descritivo e reivindicações para descrever a presente invenção.

Para se evitar dúvidas deve ser entendido que onde neste relatório descritivo um grupo é qualificado por ‘mais acima definido’, ‘definido mais acima’ ou ‘definido acima’ o dito grupo abrange a primeira definição que ocorre e mais ampla assim como cada uma e todas das outras definições para este grupo.

Para se evitar dúvidas deve ser entendido que neste relatório descritivo ‘C₁₋₆’ significa um grupo de carbono tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

10 Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, o termo “alquila” inclui grupos alquila tanto de cadeia reta quanto ramificada e podem ser, mas não são limitados a metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, s-butila, t-butila, n-pentila, i-pentila, neo-pentila, n-hexila ou i-hexila. O termo alquila C₁₋₄ tendo de 1 a 4 átomos de
15 carbono e pode ser mas não é limitado a metila, etila, n-propila, i-propila ou terc-butila.

O termo ‘C₀’ significa uma ligação ou não existe. Por exemplo “arilalquila C₀” é equivalente com “arila”, “alquila C₂O alquila C₀” é equivalente com “alquila C₂O”.

20 Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, o termo “alquenila” inclui grupos alquenila tanto de cadeia reta quanto ramificada. O termo “alquenila C₂₋₆” tendo de 2 a 6 átomos de carbono e uma ou duas ligações duplas, pode ser, mas não é limitado a vinila, alila, propenila, butenila, crotila, pentenila, ou hexenila, e um grupo butenila por
25 exemplo pode ser buten-2-ila, buten-3-ila ou buten-4-ila.

Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, o termo “alquinila” inclui grupos alquinila tanto de cadeia reta quanto ramificada. O termo “alquinila C₂₋₆” tendo de 2 a 6 átomos de carbono e uma ou duas ligações triplas, pode ser, mas não é limitado a etinila,

propargila, pentinila ou hexinila e um grupo butinila por exemplo pode ser butin-3-ila ou butin-4-ila.

O termo “alcóxi”, a menos que de outro modo estabelecido, refere-se aos radicais da fórmula geral -O-R, em que R é selecionado de um radical hidrocarboneto. O termo “alcóxi” pode incluir, mas não é limitado a metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, t-butóxi, isobutóxi, ciclopropilmetóxi, ou propargilóxi.

Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, os termo “amina” ou “amino” referem-se aos radicais da fórmula geral -NRR', em que R e R' são independentemente selecionados de hidrogênio ou um radical hidrocarboneto.

Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, o termo “cicloalquila” refere-se a um sistema de anel hidrocarboneto opcionalmente substituído, completa ou parcialmente saturado cíclico. O termo “cicloalquila C₃₋₇” pode ser mas não é limitado a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila ciclo-heptila ou ciclopentenila.

O termo “heterocicloalquila” denota um grupo hidrocarboneto de 3 a 7 membros, não aromático, parcial ou completamente saturado, que contém um anel e pelo menos um heteroátomo. Os exemplos do dito heterociclo incluem, mas não são limitados a pirrolidinila, pirrolidinonila, piperidinila, ioxazolila, (1,3)-tiazolila, piperazinila, morfolinila, oxazolila, 2-oxazolidonila ou tetraidrofurânila.

Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, o termo “arila” refere-se a um sistema de anel hidrocarboneto opcionalmente substituído monocíclico ou bicíclico com pelo menos um anel aromático não saturado. Os exemplos do “arila” podem ser, mas não são limitados a fenila, naftila ou tetralinila.

Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo

estabelecido, o termo “heteroarila” refere-se a um sistema de anel hidrocarboneto opcionalmente substituído monocíclico ou bicíclico com pelo menos um anel aromático não saturado e contendo pelo menos um heteroátomo selecionado independentemente de N, O ou S. Os exemplos do “heteroarila” pode ser, mas não são limitados a piridinila, pirrolila, furila, tienila, imidazolila, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolila, 2,1,3-benzoxadiazolila, benzofurano, quinolina, isoquinolina, oxazolila, isoxazolila, benzotiofenila, tiazolila, pirazolila, benzofurila, indolila, isoindolila, benzimidazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, tetrazolila, triazolila, oxazolila, indolila, quinazolinila ou cromanila.

Para se evitar dúvidas, um heteroarila C_5 refere-se a um sistema de anel aromático de 5 membros contendo pelo menos um heteroátomo.

Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, os termos “arilalquila” e “heteroarilalquila” referem-se a um substituinte que é ligado por intermédio do grupo alquila a um grupo arila ou heteroarila.

Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, os termos “halo” e “halogênio” podem ser flúor, iodo, cloro ou bromo.

Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, o termo “haloalquila” significa um grupo alquila como definido acima, que é substituído com halo como definido acima. O termo “haloalquila C_{1-6} ” pode incluir, mas não é limitado a fluorometila, difluorometila, trifluorometila, fluoroetila, difluoroetila ou bromopropila. O termo “haloalquila $C_{1-6}O$ ” pode incluir, mas não é limitado a fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, fluoroetóxi ou difluoroetóxi.

A presente invenção diz respeito aos compostos da fórmula I como mais acima definido assim como aos sais, solvatos ou sais solvatados

deste. Os sais para o uso nas formulações farmacêuticas serão sais farmacêuticamente aceitáveis, mas outros sais podem ser úteis na produção dos compostos da fórmula I.

Um sal farmacêuticamente aceitável dos compostos da invenção é, por exemplo, um sal de adição de ácido, por exemplo um sal com um ácido inorgânico ou orgânico. Além disso, um sal farmacêuticamente aceitável dos compostos da invenção é um sal de metal alcalino, um sal de metal alcalino terroso ou um sal com uma base orgânica.

Outros sais farmacêuticamente aceitáveis e métodos para preparar estes sais podem ser encontrados em, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª Edição, Mack Publishing Co.).

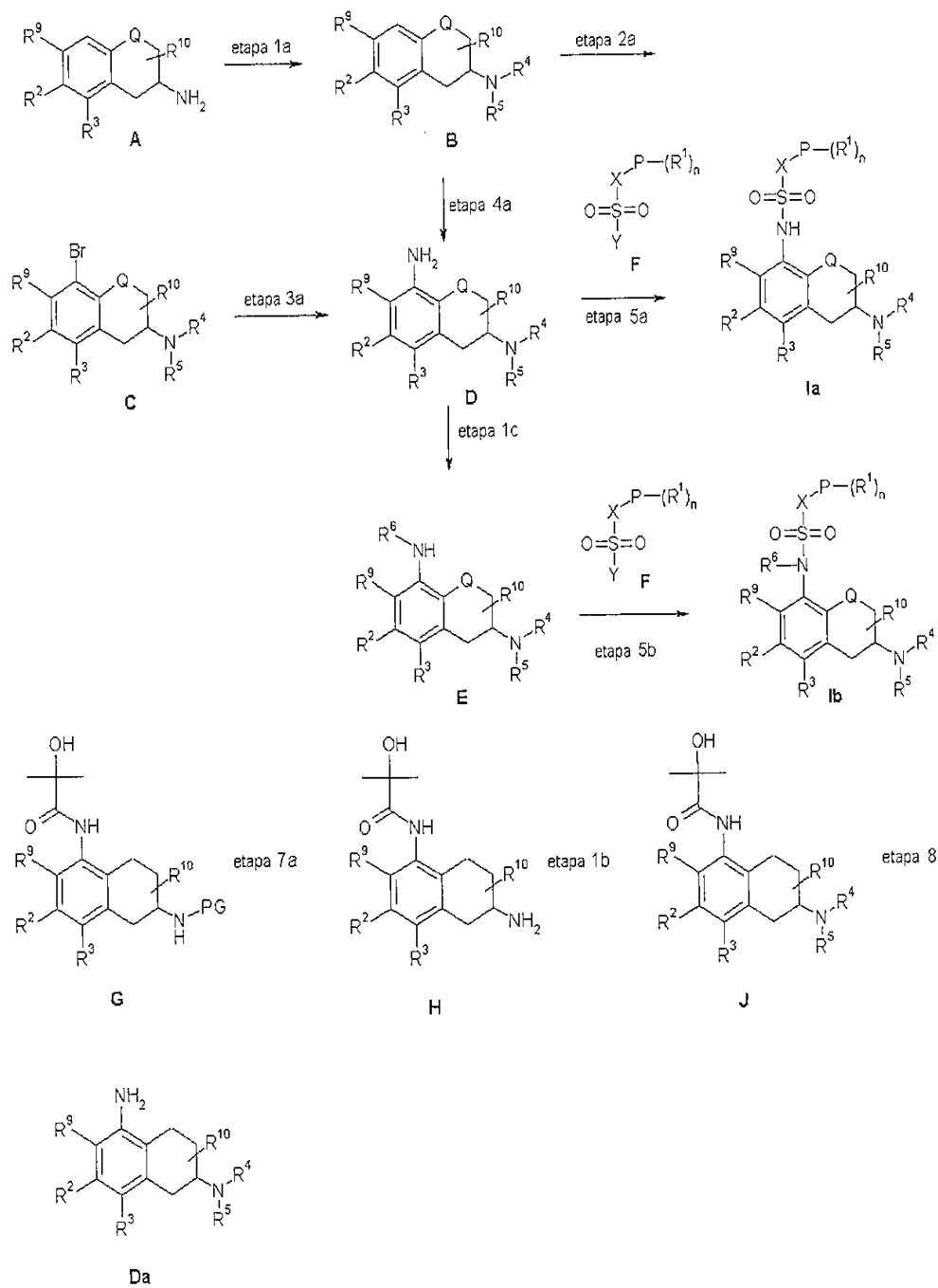
Mais compostos da fórmula I podem ter centros quirais e/ou centros isoméricos geométricos (isômeros E e Z), e devem ser entendido que a invenção abrange todos de tais isômeros ótico, diastereoisoméricos e geométricos.

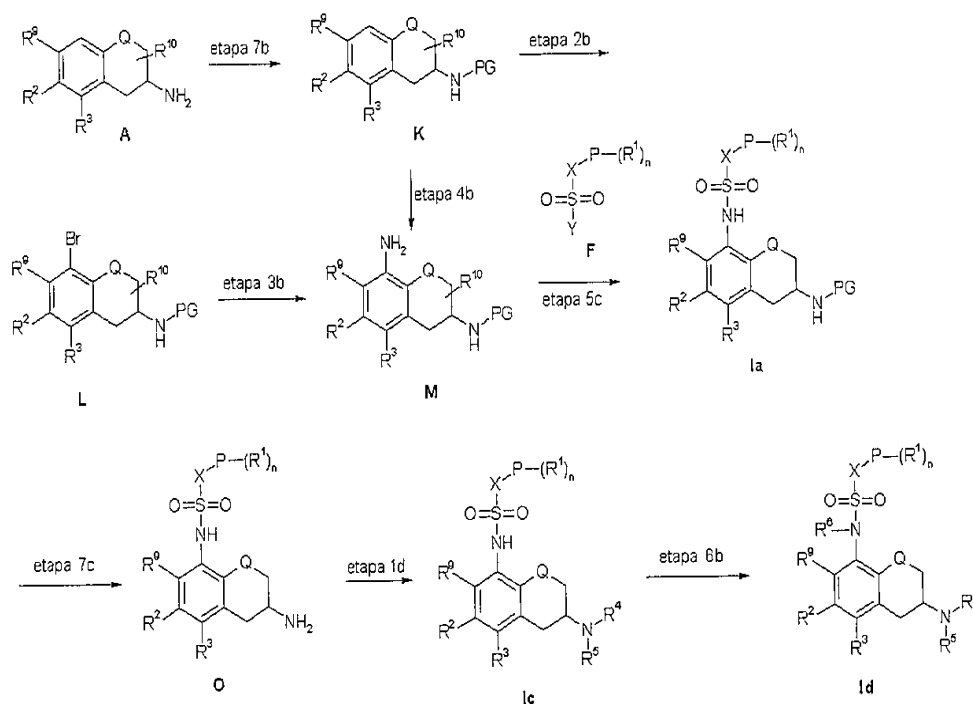
A invenção também diz respeito a qualquer uma e todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula I.

Métodos de Preparação

Uma forma de realização da invenção diz respeito aos processos para a preparação do composto da fórmula I em que R^1 a R^{12} , P, X, Q e n, a menos que de outro modo especificados, são definidos como na fórmula I e PG é um grupo de proteção adequado.

Procedimento geral





Todas as reações são conduzidas até julgadas completas pela LC-UV, LC-MS ou TLC.

Etapas 1a, 1b, 1c e 1d

- Um composto B pode ser preparado a partir de um composto
- 5 A pela alquilação com um composto R^4Y ou R^5Y , onde Y pode ser um grupo de partida tal como halogênio, mesilato ou triflato, como por exemplo descrito em “Comprehensive Organic Transformations, a Guide to Functional Group Preparation”, R. C. Larock, John Wiley & sons, Nova Iorque, 1999. Tipicamente A e R^4Y ou R^5Y são misturados em um solvente tal como DMF,
- 10 etanol, diclorometano ou tolueno na presença de uma base tal como bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, trietilamina ou diisopropilamina e opcionalmente, se $Y = Cl, Br$, uma quantidade catalítica de iodeto de potássio ou iodeto de tetrabutilamônio. A reação pode ser realizada em temperaturas entre 25°C e a temperatura de refluxo do
- 15 solvente entre 1 hora e 1 semana. A mistura de reação pode ser trabalhada pela extração e depois purificada pela cromatografia de coluna ou a mistura de reação pode ser concentrada e purificada pela cromatografia de coluna. A temperatura de reação pode ser elevada acima da temperatura de refluxo do

solvente e os tempos de reação encurtados pelo uso de aquecimento por microonda. Para os compostos onde R^4 e R^5 formam um anel, um composto YR^4R^5Y pode ser reagido com um composto A.

Alternativamente, um composto B pode ser preparado a partir de um composto A usando aminação redutiva. Tipicamente o composto A pode ser misturado com um composto carbonila tal como um aldeído ou uma cetona na presença de um agente de redução tal como boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio ou hidrogênio, na presença de um catalisador adequado, como por exemplo descrito em “Advanced Organic Chemistry- Reactions, Mechanisms and Structure”, J. March, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1992 ou “Comprehensive Organic Transformations, um Guide to Functional Group Preparation”, R C. Larock, John Wiley & sons, Nova Iorque, 1999. Tipicamente um ácido tal como ácido fórmico ou ácido acético podem ser adicionados para controlar o pH da reação. A reação pode ser realizada em um solvente tal como água, metanol, etanol, THF, diclorometano, ácido fórmico, ácido acético ou misturas deste em temperaturas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente, preferivelmente na temperatura ambiente. A mistura de reação pode ser trabalhada pela extração e depois purificada pela cromatografia de coluna ou a mistura de reação pode ser concentrada e purificada pela cromatografia de coluna.

Um composto B também podem ser preparada a partir de um composto A preparando-se primeiro a amida ou carbamato seguido pela redução usando um agente de redução apropriado. A amida por exemplo pode ser preparada pela reação de um composto A com um cloreto ácido com um cloreto ácido ou um anidrido ácido opcionalmente na presença de uma base como piridina, trietilamina ou diisopropiletilamina em um solvente como diclorometano, clorofórmio ou 1-metil-2-pirrolidinon. Alternativamente, a amida pode ser preparada pela reação de A com um ácido carboxílico na

presença de um agente de ligação. Para métodos usados nas formações de amida ver por exemplo “Comprehensive Organic Transformations, um Guide to Functional Group Preparation”, R C. Larock, John Wiley & sons, Nova Iorque. O carbamato pode ser preparado pela reação de um alquilcloroformiato com um composto A em um solvente tal como diclorometano na presença de uma base tal como trietilamina ou piridina em temperaturas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. A redução do carbamato ou a amida pode ser realizada com um agente de redução tal como alumino hidreto de lítio em um solvente tal como tetraidrofurano ou éter dietílico em temperaturas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente, preferivelmente entre 25°C e a temperatura de refluxo. A redução da amida também podem ser realizada usando borano como o agente de redução.

Os mesmos métodos podem ser usados para transformar um composto D em um composto E, composto H em um composto J ou um composto O em um composto Ic. Na etapa 1c um composto R^6Y é usado ao invés de um composto R^4Y ou R^5Y .

Etapas 2a e 2b

Um composto B pode ser transformado em um composto C pela bromação usando bromo em um solvente tal como ácido acético, opcionalmente na presença de acetato de sódio. Outros solventes que podem ser usados podem ser por exemplo água, diclorometano ou dioxano. A reação pode ser realizada em temperaturas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente, preferivelmente entre temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. O produto pode ser isolado pela precipitação, extração ou cromatografia de coluna.

o mesmo método pode ser usado para transformar um composto K em um composto L.

Etapas 3a e 3b

Um composto C pode ser transformado em um composto D

por uma aminação mediada por cobre usando amônia aquosa em um solvente tal como DMF na presença de pó de cobre. A reação pode ser realizada em temperaturas entre 50°C e a temperatura de refluxo do solvente, preferivelmente em um reator de autoclave. O produto pode ser isolado pela cromatografia de coluna, extração ou precipitação.

Alternativamente, um composto C pode ser transformado em um composto D por uma ligação catalisada por paládio com 1,1-difenilmetanimina seguido por hidrólise. Um composto C pode ser reagido com 1,1-difenilmetanimina na presença de uma base tal como t-butóxido de sódio, um ligando tal como éter bis(difenilfosfina)difenílico e uma fonte de paládio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ em um solvente tal como tolueno, preferivelmente sob atmosfera inerte em temperaturas entre 60°C e a temperatura de refluxo do solvente. a amina intermediária pode ser isolada pela cromatografia de coluna e depois pode ser hidrolisada a um composto D sob condições ácidas usando por exemplo ácido clorídrico aquoso em um solvente tal como THF em temperaturas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente, preferivelmente na temperatura ambiente. O produto pode ser isolado pela cromatografia de coluna, extração ou precipitação.

Os mesmos métodos podem ser usados para transformar um composto L em um composto M.

Etapas 4a e 4b

Um composto D pode ser preparado a partir de um composto B por intermédio de nitração seguido pela redução do grupo nitro. A nitração pode ser realizada usando nitrato de sódio em um solvente tal como ácido trifluoroacético em temperaturas entre 0 e 60°C, preferivelmente na temperatura ambiente durante os tempos de reação entre 1 e 10 horas. A nitração também podem ser realizada usando ácido nítrico em um solvente tal como ácido sulfúrico em temperaturas entre -10°C e temperatura ambiente. A redução do grupo nitro pode ser realizada usando hidrogenação com um

catalisador adequado tal como paládio em carvão vegetal. Para outros catalisadores ou reagentes adequados ver por exemplo “Comprehensive Organic Transformations, um Guide to Functional Group Preparation”, R. C. Larock, John Wiley & sons, Nova Iorque, 1999.

5 O mesmo método pode ser usado para transformar um composto K em um composto M.

Etapas 5a, 5b e 5c

Um composto D pode ser transformado em um composto Ia pela reação com um composto F onde Y pode ser um halogênio tal como
10 cloro em um solvente tal como DMF, 1-metil-2-pirrolidinona, acetonitrila ou diclorometano ou misturas deste na presença de uma base tal como piridina, trietilamina ou DIPEA em temperaturas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. O produto pode ser isolado pela cromatografia de coluna.

O mesmo procedimento pode ser usado para transformar um
15 composto E em um composto Ib ou um composto M em um composto N.

Etapas 6a e 6b

Um composto Ia pode ser transformado em um composto Ib, onde R⁶ não é H, por intermédio de alquilação com um composto R⁶Y onde Y pode ser um grupo de partida adequado tal como um halogênio, mesilato ou
20 triflato. A reação pode ser realizada na presença de uma base tal como hidreto de sódio em um solvente aprótico tal como DMF ou THF em temperaturas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. O produto pode ser isolado pela cromatografia de coluna.

O mesmo método pode ser usado para transformar um
25 composto Ic em um composto Id.

Etapas 7a, 7b e 7c

Um composto G pode ser transformado em um composto H pelas manipulações de grupo de proteção. Os procedimentos convencionais para o uso de tais grupos de proteção, assim como os exemplos dos grupos de

proteção adequados são descrito em, por exemplo, "Protective Group in Organic Synthesis" T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, Nova Iorque, 1999.

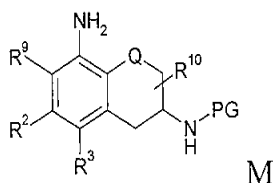
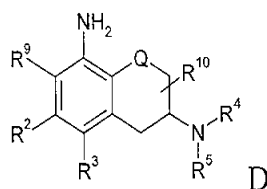
O mesmo método pode ser usado para transformar um composto A em um composto K e um composto Ic em um composto N.

Etapas 8,

Um composto J pode ser hidrolisado sob condições ácidas para formar um composto Da usando ácido clorídrico aquoso em um solvente tal como etanol ou água ou uma mistura deste em temperaturas elevadas tais como a temperatura de refluxo do solvente usando os tempos de reação entre uma e 24 horas. O produto bruto pode ser isolado pela remoção do solvente ou pela precipitação ou extração. O produto pode ser purificado pela cromatografia de coluna ou recristalização.

Intermediários

Uma outra forma de realização da invenção diz respeito aos compostos selecionados do grupo que consiste de



em que R^1 a R^9 são definidos como mais acima e PG é um grupo de partida adequado, com a condição de que R^4 e R^5 não sejam ambos n-propila, e

- (3R)-5-metóxi- N^3, N^3 -dimetilcromano-3,8-diamina,
 (6S)-4-bromo- N^6, N^6 -dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-diamina,
 (6S)-4-metóxi- N^6, N^6 -dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-

diamina,

(6S)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-

amina, e

N-[(2S)-5-amino-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-

- 5 2,2,2-trifluoroacetamida, que pode ser usado como intermediários na preparação dos compostos apropriados para o tratamento de distúrbios mediados por, especialmente para o uso como intermediários para a preparação dos compostos da fórmula I.

Composição farmacêutica

- 10 De acordo com uma forma de realização da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende como ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da fórmula I, ou sais, solvatos ou sais solvatados deste, em associação com um ou mais diluentes, excipientes e/ou carreadores inertes farmaceuticamente aceitáveis.

- 15 A composição pode estar em uma forma adequada para a administração oral, por exemplo como um tablete, pílula, xarope, pó, grânulo ou cápsula, para a injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão) como uma solução, suspensão ou emulsão estéreis, para administração tópica por exemplo, como um unguento, 20 emplastro ou creme, para administração retal por exemplo, como um supositório ou por inalação.

No geral as composições acima podem ser preparadas de uma maneira convencional usando um ou mais excipientes convencionais, diluentes e/ou carreadores inertes farmaceuticamente aceitáveis.

- 25 As doses diárias adequadas dos compostos da fórmula I no tratamento de um mamífero, incluindo ser humano, são aproximadamente de 0,01 a 250 mg/kg de peso corporal na administração per-oral e cerca de 0,001 a 250 mg/kg de peso corporal na administração parenteral.

A dose diária típica do ingrediente ativo varia dentro uma

ampla faixa e dependerá de vários fatores tais como a indicação relevante, severidade da doença que é tratada, da via da administração, da idade, peso e sexo do paciente e do composto particular que é usado, e pode ser determinado por um médico.

5 **Uso medicinal**

De maneira interessante, foi descoberto que os compostos de acordo com a presente invenção são úteis em terapia. Os compostos da fórmula I, ou sais, solvatos ou sais solvatados deste, assim como seus metabólitos ativos correspondentes, exibem um alto grau de potência e seletividade quanto aos receptores de 5-hidróxi-triptamina 6 (5HT6). Consequentemente, espera-se que os compostos da presente invenção sejam úteis no tratamento de condições associadas com a ativação alterada dos receptores 5HT6 .

Os compostos podem ser usados para produzir um efeito inibidor dos receptores 5HT6 em mamíferos, incluindo ser humano.

Espera-se que os compostos da fórmula I sejam adequados para o tratamento de distúrbios relacionados com ou afetado pelo receptor de 5HT6 incluindo distúrbios cognitivos, de personalidade, comportamentais, psiquiátricos e neurodegenerativos.

Os exemplos de tal distúrbio podem ser selecionados do grupo que compreende de mal de Alzheimer, ansiedade, depressão, distúrbios convulsivos tais como epilepsia, distúrbios de personalidade, distúrbios obsessivos compulsivos, enxaqueca, distúrbios cognitivos tais como disfunção de memória, distúrbios do sono, distúrbios alimentares tais como anorexia, obesidade, bulimia, ataques de pânico, retirada de abuso de medicamento, esquizofrenia, distúrbios do déficit de atenção e hiperatividade (ADHD), distúrbio de déficit de atenção (ADD), demência, perda de memória, distúrbios associados com trauma espinal e/ou lesão de cabeça, acidente vascular cerebral, diabete tipo 2, distúrbios de bebida, distúrbios

bipolares, psicose, Mal de Parkinson, Doença de Huntington, distúrbios neurodegenerativos caracterizados pelo crescimento neuronal prejudicado, e dor.

Outros distúrbios relevantes podem ser selecionados do grupo que compreende distúrbios gastrointestinais tais como doença do refluxo gastro-esofágico (GERD) e síndrome do intestino irritado (IBS).

Os compostos também podem ser usados para o tratamento da tolerância aos ativadores de 5HT₆.

Uma forma de realização da invenção diz respeito aos compostos da fórmula I como mais acima definido, para o uso em terapia.

Uma outra forma de realização da invenção diz respeito aos compostos da fórmula I como mais acima definido, para o uso no tratamento de distúrbios mediados por 5HT₆.

Uma outra forma de realização da invenção diz respeito aos compostos da fórmula I como mais acima definido, para o uso no tratamento de mal de Alzheimer.

Uma outra forma de realização da invenção diz respeito aos compostos da fórmula I como mais acima definido, para o uso no tratamento com a esquizofrenia

Ainda em uma outra forma de realização da invenção diz respeito aos compostos da fórmula I como mais acima definido, para o uso no tratamento de obesidade.

Uma forma de realização da invenção diz respeito aos compostos da fórmula I como mais acima definido, para o uso no mal de Parkinson.

Uma outra forma de realização da invenção diz respeito ao uso dos compostos da fórmula I como mais acima definido, na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios mediados por, mal de Alzheimer, deterioração cognitiva associada com esquizofrenia, obesidade

e/ou mal de Parkinson, e qualquer outro distúrbio mencionado acima.

Uma outra forma de realização da invenção diz respeito a um método de tratamento de distúrbios mediados por 5HT6, mal de Alzheimer, deterioração cognitiva associada com esquizofrenia, obesidade e/ou mal de Parkinson, e qualquer outro distúrbio mencionado acima, que compreende administra a um mamífero, incluindo ser humano em necessidade de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da fórmula I, como mais acima definido.

Ainda em uma outra forma de realização da invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula I como mais acima definido, para o uso no tratamento de distúrbios mediados por 5HT6, mal de Alzheimer, deterioração cognitiva associada com esquizofrenia, obesidade e/ou mal de Parkinson, e qualquer outro distúrbio mencionado acima.

Uma forma de realização da invenção diz respeito a um agente para a prevenção ou tratamento de distúrbios mediados por 5HT6, mal de Alzheimer, deterioração cognitiva associada com esquizofrenia, obesidade e/ou mal de Parkinson, e qualquer outro distúrbio mencionado acima, que compreende como ingrediente ativo um composto da fórmula I como mais acima definido.

No contexto do presente relatório descritivo, os termos “terapia” e “tratamento” inclui prevenção e profilaxia, a menos que hajam indicações específicas ao contrário. Os termos “tratar”, “terapêutico” e “terapeuticamente” devem ser interpretados consequentemente.

Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, os termos “inibidor” e “antagonista” significam um composto que por qualquer meio significa, parcial ou completamente, bloqueia o caminho de transdução levando à produção de uma resposta pelo agonista.

Os compostos de acordo com a presente invenção são

moduladores dos receptores de 5HT₆, e podem ser inibidores, assim como agonistas, agonistas inversos ou agonista parcial.

O termo “distúrbio”, a menos que de outro modo estabelecido, significa qualquer condição e doença associadas com a atividade do receptor 5HT₆.

Uso não medicinal

Além do seu uso na medicina terapêutica, os compostos da fórmula I, ou sais, solvatos ou sais solvatados deste, também são úteis como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização do teste do sistema *in vitro* e *in vivo* para a evolução dos efeitos da atividade relacionada com os moduladores de 5HT₆ em animais de laboratório tais como gatos, cachorros, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa quanto a novos agentes terapêuticos.

Exemplos

Métodos Gerais

A invenção será agora ilustrada pelos seguintes Exemplos em que, no geral :

(i) as operações foram realizadas na temperatura ambiente, isto é na faixa de 17 a 25°C e sob uma atmosfera de um gás inerte tal como argônio a menos que de outro modo estabelecido;

(ii) as evaporações foram realizadas pela evaporação rotativa a vácuo e procedimentos de trabalho foram realizados depois da remoção de sólidos residuais pela filtração;

(iii) as análises de HPLC foram realizadas em um sistema Agilent HP1000 que consiste de Desgaseificador a Vácuo G1379A Micro, Bomba Binária G1312A, auto-amostrador Wellplate G1367A, Compartimento de Coluna Controlado por Termostato G1316A e Detetor de Série de Diodo G1315B. Coluna: X-Terra MS, Waters, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm. A temperatura da coluna foi ajustada a 40° C e a taxa de fluxo a 1,5 ml/min. O

Detetor de Série de Diodo foi escaneado a partir de 210 a 300 nm, o passo e a largura de pico foram ajustados a 2 nm e 0,05 min, respectivamente. Um gradiente linear foi aplicado, conduzido de 0 % a 100 % de acetonitrila, em 4 min. Fase Móvel: acetonitrila/10 mM de acetato de amônio em 5 % de acetonitrila em Água MilliQ.

(iv) A cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada em placas de TLC da Merck (Gel de sílica 60 F₂₅₄) e UV visualizou as manchas. A cromatografia cintilante foi realizada em um Combi Flash[®] Companion[®] usando colunas cintilantes de fase normal RediSep[®] ou em gel de sílica Merck 60 (0,040 a 0,063 mm). Os solventes típicos usados para a cromatografia cintilante foram misturas de clorofórmio/metanol, tolueno/acetato de etila e acetato de etila/hexanos.

(v) Os espectros de ¹H e ¹³C RMN foram registrados a 400 MHz para próton e 100 MHz para o Carbono-13 em um Espectrômetro Varian Unit+ 400 RMN equipado com uma sonda BBO de 5 mm com gradientes Z, ou um espectrômetro Bruker Avance 400 RMN equipado com uma sonda de fluxo inverso dupla de 60 µl com gradientes Z, ou um espectrômetro Bruker DPX400 RMN equipado com uma sonda de 4 núcleos equipada com gradientes Z. A menos que especificamente mencionado nos Exemplos, os espectros foram registrados a 400 MHz para próton e 100 MHz para o Carbono 13. Os seguintes sinais de referência foram usados: a linha intermediária de DMSO-d₆ δ 2,50 (¹H); a linha intermediária de CD₃OD δ 3,31 (¹H); acetona-d₆ 2,04 (¹H); e CDCl₃ δ 7.26 (¹H) (a menos que de outro modo indicado);

(vi) Os espectros de massa foram registrados em um Waters LCMS que consiste de um Alliance 2795 (LC) e um espectrômetro de massa de polo quádruplo único ZQ. O espectrômetro de massa foi equipado com uma fonte iônica de eletropulverização (ESI) operada em um modo de íon positivo ou negativo. A voltagem de capilar foi de 3 kV e o espectrômetro de

massa foi escaneado a partir de m/z 100 a 700 com um tempo de varredura de 0,3 ou 0,8 s. As separações foram realizadas em colunas Waters X-Terra MS, C8, (3,5 μ m, 50 ou 100 mm x 2,1 mm d.i.), ou uma coluna ScantecLab's ACE3AQ (100 mm x 2,1 mm d.i.). A temperatura da coluna foi ajustada a 40° C. Um gradiente linear foi aplicado usando um sistema de fase móvel neutra ou ácida, indo de 0 % a 100 % de fase orgânica em 4 a 5 minutos, taxa de fluxo 0,3 ml/min. Sistema de fase móvel: acetonitrila / [10 mM de NH_4OAc (aq.) / MeCN (95:5)], ou [10 mM de NH_4OAc (aq.)/MeCN (1/9)] / [10mM de NH_4OAc (aq.)/MeCN(9/1)]. Sistema de fase móvel ácida: [133 mM de HCOOH (aq.)/MeCN(5/95)] / [8 mM HCOOH (aq.)/MeCN(98/2)];

(vii) Alternativamente um sistema LC-MS (Controlador de Amostra 2777C, bomba binária 1525 μ , Estufa de Coluna 1500, ZQ, PDA2996 e detetor ELS, Sedex 85) da Waters foi usado. A separação foi realizada usando uma coluna Zorbax (C8, 3,0 x 50 mm, 3 μ m). Um gradiente linear de quatro minutos foi usado partindo de 100 % de A (A = 10 mM de NH_4OAc em 5 % de MeOH) e terminando a 100 % de B (MeOH). O ZQ foi equipado com uma fonte iônica APPI/APCI combinada e varrido no modo positivo entre m/z 120 a 800 com um tempo de varredura de 0,3 s. O repelente APPI e o corona APCI foram ajustados até 0,86 kV e 0,80 μ A, respectivamente. Além disso, a temperatura de dessolvatação (300° C), o gás de dessolvatação (400 L/Hr) e o gás de cone (5 L/H) foram constantes tanto para o modo APCI quanto para o APPI;

(viii) A cromatografia preparativa foi conduzida em uma HPLC auto-preparativa Gilson com um detetor de série de diodo. Coluna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 7 μ m. Gradiente com acetonitrila/0,1 M de acetato de amônio em 5 % de acetonitrila em Água MilliQ, conduzida de 20 % a 60 % de acetonitrila, em 13 min. Taxa de fluxo: 20 ml/min. Alternativamente, a purificação foi obtida em uma HPLC Shimadzu LC-8A semi preparativa com um detetor de UV-vis. Shimadzu SPD-10A equipado

com uma coluna Waters Symmetry® (C18, 5 µm, 100 mm x 19 mm). Gradiente com acetonitrila/0,5 % de ácido trifluoroacético em Água MilliQ, conduzida de 35 % a 60 % de acetonitrila em 20 min. Taxa de fluxo: 10 ml/min;

- 5 (ix) Para os compostos nos Exemplo 4 a 167 e 173 a 311 o seguinte equipamento foi usado: A estrutura e pureza de todos os intermediários foram avaliadas pela HPLC e análise de RMN. Os espectros de ¹H RMN foram determinados usando um espectrômetro Varian Unity Inova de 300 MHz e/ou 400 MHz com sondas de 5mm de 4 núcleos instaladas. A
- 10 LC/MS foi realizada em HPLC Agilent série 1100 equipado com uma coluna de fase reversa de 4,6 x 50 3,5 micron XTerra® MS C8 (Waters), usando um gradiente de acetonitrila e uma solução de 0,2 % de amônia 880 em água a 2 ml/min. APCI Agilent MSD foi usado para a detecção por MS; os dados iônicos tanto positivos quanto negativos foram coletados quando apropriado.
- 15 Todas as purezas dos produtos finais foram analisadas usando um sistema de alto rendimento Agilent série 1100, contendo:

Manuseador de placa de reservatório Agilent série 1100, autointerface Agilent série 1100, autoamostrador de placa de reservatório Agilent série 1100, 2 x bombas binárias Agilent série 1100, compartimento de

20 coluna controlado por termostato Agilent série 1100, detetor de série de diodo Agilent série 1100, espectrômetro de massa Agilent série 1100. A fase estacionária usada foi coluna de fase reversa analítica 4,6 x 20 mm de XTerra® MS C₈ IS (Waters) e a fase móvel usada foi 0,1 % de amônia 880 e acetonitrila com detecção UV a 220 nm, a detecção MS com ionização APCI

25 no modo de varredura positivo. As estruturas dos produtos finais foram confirmadas pela espectroscopia de ¹H RMN registrada usando o espectrômetro de 500 MHz da Varian Unity Inova, equipado com uma sonda de fluxo de ressonância tripla de 60 µl e as amostras foram transferidas para a célula de fluxo pela injeção direta com um manuseador de líquidos Gilson

215. As amostras foram preparadas em 20 µl de h6-DMSO + 170 µl de d6-DMSO a uma concentração final de 2,6 mM. h6-DMSO é usado para o solvente de impulsão. Os espectros de RMN de Próton foram adquiridos com supressão de solvente WET tanto no sinal de DMSO quanto no de H₂O, usando Scout-Scan para encontrar as ressonâncias do solvente. Os espectros foram adquiridos a 25° C;

(x) Todos os solventes usados foram de grau analítico e solventes anidros comercialmente disponíveis para as reações. A reações foram tipicamente conduzidas sob uma atmosfera inerte de nitrogênio ou argônio;

(xi) Os rendimentos, onde presentes, não são necessariamente o máximo atingível;

(xii) os intermediários não foram purificados de modo necessariamente completo mas as suas estruturas e pureza foram avaliadas pela análise cromatográfica de camada fina, HPLC, infra-vermelho (IR), MS e/ou RMN;

(xiii) os pontos de fusão não são corrigidos e foram determinados usando um aparelho de ponto de fusão automático Mettler SP62 ou um aparelho de banho de óleo; os pontos de fusão para os produtos finais da fórmula I foram determinados depois da cristalização a partir de um solvente orgânico apropriado ou mistura de solvente;

(xiv) as seguintes abreviações foram usadas:

HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
LC	cromatografia líquida
MS	espectrometria de massa
ret. time	tempo de retenção
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetraidrofurano
DMF	dimetilformamida

	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMSO	sulfóxido de dimetila
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	THF	tetraidrofurano
5	MeOH	metanol
	RT	temperatura ambiente
	EtOAc	Acetato de etila
	LAH	alumino hidreto de lítio

Por toda a seguinte descrição de tais processos é entendido
10 que, onde apropriado, um grupo de proteção adequado será adicionado a, e
subseqüentemente removido dos vários reagentes e intermediários em uma
maneira que será facilmente entendida por uma pessoa habilitada na técnica
da síntese orgânica. A seqüência específica das reações descritas não é crítica.
Para muitos dos compostos descritos a ordem das etapas de reação pode ser
15 variada.

A invenção será agora ilustrada pelos seguintes Exemplos não
limitantes.

Os materiais de partida foram preparados de acordo com as
seguintes referências:

20 Outros materiais de partida usados foram disponíveis de fontes
comerciais ou preparados de acordo com procedimentos da literatura.

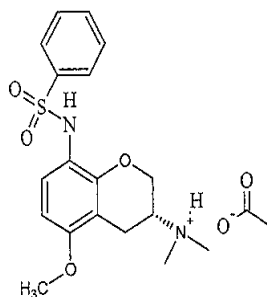
Os materiais de partida são comercialmente disponíveis
ou preparados de acordo com a literatura. A (3R)-8-Bromo-5-metoxicroman-
3-amina foi preparada de acordo com a WO 9511891, a
25 N-[(6S)-6-(Dibenzilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidróxi-2-metil-
propanamida foi preparada de acordo com o procedimento descrito na WO
9734883, a [(2S)-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-il]-amina (J. Med.
Chem 1989, 32, 779-783).

Outros materiais de partida usados foram disponíveis de fontes

comerciais ou preparados de acordo com os procedimentos da literatura.

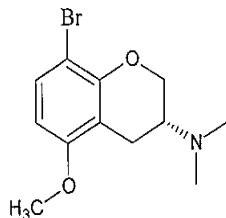
Exemplo 1

(i) acetato de (3R)-5-metóxi-N,N-dimetil-8-[(fenilsulfonil)amino]croman-3-amônio



5 Trietilamina (26 μ l, 0,18 mmol) foi adicionado a uma suspensão de (3R)-5-metóxi-N³,N³-dimetilcromano-3,8-diamina (0,06 mmol) em acetonitrila/DMF (0,5 ml : 0,1 ml). Cloreto de benzenossulfonila (9 μ l, 0,066 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. O produto foi purificado pela HPLC preparativa para produzir o composto do título (10 mg, 75 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,64 (d, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 2 H), 7,20 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 3,72 - 3,94 (m, 4 H), 3,42 - 3,55 (m, 1 H), 2,74 - 2,91 (m, 1 H), 2,57 - 2,72 (m, 1 H), 2,41 - 2,56 (m, 1 H), 2,35 (s, 6 H), 1,94 (s, 3 H). MS m/z M + H 363.

15 (ii) (3R)-8-Bromo-5-metóxi-N,N-dimetilcroman-3-amina



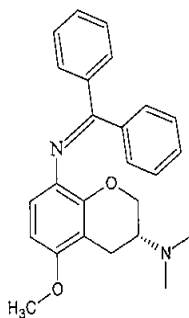
Ácido acético (0,6 ml) foi adicionado a uma solução de (3R)-8-bromo-5-metoxicroman-3-amina (2,5 g, 9,7 mmoles) e formaldeído (6,7 ml, 80 mmoles, solução a 37 % em H₂O) em MeOH (27 ml) na temperatura ambiente. A solução foi esfriada até 0° C e NaCNBH₃ (3,1 g, 50 mmoles) foi adicionada em duas porções. Ácido acético (0,4 ml) foi adicionado de modo a

20

atingir o pH 6 e a reação agitada por uma hora. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, solução 1 M aquosa de NaOH foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc ($\times 2$). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas em MgSO_4 , e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (1,9 g, 68 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,30 (d, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 4,45 - 4,53 (m, 1 H), 3,83 - 3,94 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 2,89 - 3,00 (m, 1 H), 2,51 - 2,86 (m, 2 H), 2,37 - 2,46 (m, 6 H).

MS m/z M + H 258.

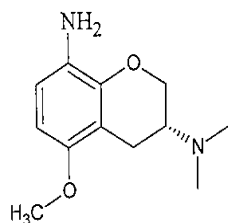
(iii) (3R)-N⁸-(Difenilmetileno)-5-metóxi-N³,N³-dimetilcromano-3,8-diamina



(3R)-8-Bromo-5-metóxi-N,N-dimetilcroman-3-amina (0,57 g, 2 mmoles), 1,1-difenilmetanimina (0,47 g, 2,6 mmoles), t-butóxido de sódio (0,29 g, 3 mmoles), éter 2,2'-bis(difenilfosfino)difenílico (65 mg, 0,12 mmol), e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ foram carregados em um frasco de duas bocas de fundo redondo sob uma atmosfera de argônio. Tolueno anidro (8 ml) foi adicionado e a mistura de reação aquecida a 100° C durante a noite. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de celite e o solvente foi evaporado. DMF foi adicionado ao resíduo e o produto foi isolado pela HPLC preparativa. As frações contendo o produto foram reunidas, a acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc ($\times 2$). As fases orgânicas foram combinadas e o solvente foi evaporado para produzir o composto do título (0,35 g, 45 %). MS m/z M + H 387,6.

(iv) (3R)-5-Metóxi-N³,N³-dimetilcromano-3,8-diamina,

método A

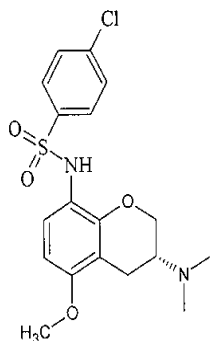


Ácido clorídrico (3 ml, solução 1 M aquosa) foi adicionado a uma solução de (3R)-N⁸-(difenilmetileno)-5-metóxi-N³,N³-dimetil cromano-3,8-diamina (0,35 g) em THF (10 ml) e a mistura foi agitada durante a noite. Água foi adicionada e a solução foi lavada duas vezes com EtOAc/Heptano (50 : 50). A solução aquosa foi evaporada sob pressão reduzida e o produto bruto foi usado sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,37 (br. s., 1 H), 9,90 (br. s., 3 H), 7,27 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,50 - 4,59 (m, 1 H), 4,29 - 4,40 (m, 1 H), 3,01 - 3,13 (m, 1 H), 2,86 - 2,97 (m, 1 H), 2,77 (s, 6 H).

MS m/z: M + H 223.

Exemplo 2

(i) acetato de (3R)-8-{[(4-Clorofenil)sulfonyl]amino}-5-metóxi-N,N-dimetilcroman-3-amônio

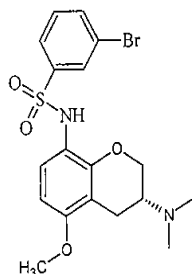


O composto do título foi sintetizado pela preparação análoga ao Exemplo 1 (i) e foi isolado em 18 mg (52 %) rendimento. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,58 - 7,63 (m, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 3,85 - 3,94 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 2,76 - 2,88 (m, 1 H), 2,54 - 2,63 (m, 1 H), 2,42 - 2,53 (m, 1 H), 2,37 (s, 6 H),

1,95 (s, 3 H). MS m/z M - H 395, M + H 397.

Exemplo 3

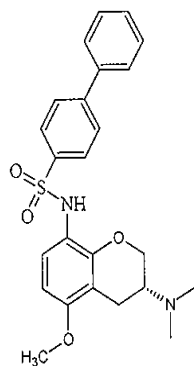
(i) 3-Bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida



5 O composto do título foi sintetizado pela preparação análoga ao Exemplo 1 (i) e foi isolado em 23 mg (58 %) rendimento. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,76 (t, 1 H), 7,68 - 7,73 (m, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 6,36 (t, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 3,85 - 3,94 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,40 - 3,50 (m, 1 H), 2,76 - 2,88 (m, 1 H), 2,48 - 2,55 (m, 1 H), 2,39 - 2,48 (m, 1 H), 2,33 (s, 6 H), 1,5 (s, 3 H). MS m/z M - 1 439, 441, M + H 441, 443.

Exemplo 4

(i) N-[(3R)-3-(Dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]bifenil-4-sulfonamida



15 O composto do título foi sintetizado pela preparação análoga ao Exemplo 1 (i) e foi isolado em 14 mg (36 %) rendimento. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,58 - 7,75 (m, 6 H), 7,46 (t, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 3,83 - 3,92 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 2,67 - 2,81 (m, 1 H), 2,27 - 2,43 (m, 2 H), 2,16 (s, 6 H).

MS m/z M + H 439, M - H 437.

Exemplo 5

(i) N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metóxi-4-metilbenzenossulfonamida

5 A uma solução de cloreto de 2-metóxi-4-metilbenzeno-sulfonila (22 mg, 0,10 mmol) em N-metilpirrolidina (200 µl) foi adicionada uma solução de (3R)-5-metóxi-N³,N³-dimetilcromano-3,8-diamina (22 mg, 0,10 mmol) em N-metilpirrolidina (200 µl) e trietilamina (42 µl, 0,30 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 horas na temperatura ambiente e os
10 voláteis foram removidos sob vácuo. O produto bruto foi purificado usando primeiro resina tósica (65) sustentada por polímero, carregando como um solução em metanol (500 µl) seguido pela lavagem com metanol em excesso (2,0 ml) e finalmente eluindo com solução 1 M de amônia em metanol (1,0 ml). O metanol foi removido sob vácuo e o resíduo foi ainda purificado
15 usando a HPLC preparativa de fase reversa para dar o produto mencionado (19,7mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 2,86 - 2,82 (m, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,40 - 2,35 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 6H). MS m/z (APCI+) M + H 407.

20 (ii) (3R)-5-metóxi-N³,N³-dimetilcromano-3,8-diamina, método B

 A uma solução de [(3R)-8-bromo-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-3-il]dimetilamina (4,00 g, 14,0 mmoles) (Exemplo 1 (ii)) em dimetilformamida (20,0 ml) em um recipiente de autoclave foi adicionada
25 uma solução aquosa de amônia concentrada (20 ml) e pó de cobre (1,06 g, 16,7 mmoles). O recipiente foi depois selado e a reação foi aquecida a 110° C por 18 horas com agitação. Depois que a mesma esfriou até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi vertida em solução saturada de cloreto de amônio (30 ml) e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 50

ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com um solução saturada de cloreto de amônio (100 ml) seguidas por uma solução saturada de cloreto de sódio (100 ml) e foram secadas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo para dar um óleo (3,05 g). A presença do composto do título foi confirmada pela LC/MS (pureza >95 %) e o material bruto foi usado imediatamente na etapa seguinte. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,41 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,31 - 4,27 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,72 (t, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,75 (ddd, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,26 (s, 6H). MS m/z (APCI+) M + H 223.

10

Exemplos 6 a 24

Os seguintes compostos foram sintetizados em um método análogo ao Exemplo 5 (i)

Exemplo	Nome	MS (M + H) ⁺	Dados de RMN ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6), δ
5	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metóxi-4-metil-benzeno-sulfonamida	407	8,21 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 2,86 - 2,82 (m, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,40 - 2,35 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).
7	6-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida	443	7,80 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,55 - 3,51 (m, 1H), 3,13 (t, 1H), 2,54 - 2,48 (m, 1H), 2,29 - 2,25 (m, 1H), 2,14 (s, 6H).
8	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(metilsulfonyl)benzeno-sulfonamida	441	8,28 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,47 - 3,44 (m, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 2,09 (s, 6H).
9	5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetil -amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida	467	8,04 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 - 3,70 (m, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 1,95 (s, 6H).

10	7-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida	439	7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,06 - 3,02 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,07 (s, 6H).
11	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-(trifluorometóxi)benzeno-sulfonamida	447	9,50 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,81 - 3,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 1H), 2,59, 2,49 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,15 (s, 6H)
12	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,3-diidro-1,4-benzodioxino-6-sulfonamida	421	9,06 (s, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 4H), 3,94 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,19 (s, 6H).
13	3-(2-Cloro-fenóxi)-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzeno-sulfonamida	489	9,29 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,37 - 3,35 (m, 1H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,36 - 2,31 (m, 1H), 2,17 (s, 6H).
14	4,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] tiofeno-2-sulfonamida	437	7,36 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,53 - 3,47 (m, 1H), 2,90 - 2,88 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 1H), 2,21 (s, 6H)
15	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(1-naftil)etano-sulfonamida	441	8,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 3H), 7,46 - 7,40 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 2,72 - 2,66 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,09 (s, 6H).
16	4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] naftaleno-1-sulfonamida	447	9,60 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 1,99 (s, 6H), 1,87 - 1,78 (m, 1H).
17	4'-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida	464	8,89 (s, 1H), 7,79 (d, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,39 - 3,33 (m, 1H), 2,79 - 2,74 (m, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 1H), 2,17 (s, 6H).

18	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida	431	9,57 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,16 (t, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,13 (s, 6H).
19	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-piridin-2-iltiofeno-2-sulfonamida	446	8,55 (s, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,05 (s, 6H).
20	N-[3-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino}sulfonil)fenil]acetamida	420	10,19 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,04 (s, 6H).
21	1-acetil-5-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]indolino-6-sulfonamida	524	9,00 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 4,01 - 3,97 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,20 - 3,15 (m, 2H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,52 - 2,46 (m, 1H), 2,42 - 2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 6H).
22	4-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzeno-sulfonamida	388	8,02 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,16 (s, 6H).
23	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-propilbenzeno-sulfonamida	405	9,10 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).
24	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]naftaleno-2-sulfonamida	413	9,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (d, 1H), 3,05 (t, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,19 (dd, 1H), 1,98 (s, 6H).

Exemplos 25 a 167

Os seguintes compostos foram sintetizados em um método análogo ao Exemplo 5 (i)

Exemplo	MS (M + H) ⁺	Nome
25	377	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metilbenzenossulfonamida
26	441	4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-

		cromen-8-il]benzenossulfonamida
27	481	3-bromo-5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida
28	419	4-terc-butil-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
29	393	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metoxibenzenossulfonamida
30	397	2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
31	420	N-[4-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] amino} sulfonil)fenil]acetamida
32	441	2-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida
33	502	N-{[5-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] amino} sulfonil)tien-2-il]metil} benzamida
34	431	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida
35	391	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-etilbenzenossulfonamida
36	408	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-nitrobenzenossulfonamida
37	465	2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida
38	422	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metil-3-nitrobenzenossulfonamida
39	413	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] naftaleno-1-sulfonamida
40	442	4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-nitrobenzenossulfonamida
41	397	4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
42	431	2,4-dicloro-N-[(3R)-3-dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
43	441	N-[5-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] amino} sulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida
44	369	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida
45	408	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-nitro -benzenossulfonamida
46	447	3,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-hidroxibenzeno-sulfonamida
47	408	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-nitro-benzenossulfonamida
48	423	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-dimetoxibenzenossulfonamida
49	525	4,5-dibromo-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida
50	471	5-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metoxibenzenossulfonamida
51	509	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-

		(fenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida
52	517	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida
53	388	2-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
54	415	5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida
55	363	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzeno-sulfonamida
56	382	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida
57	367	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
58	436	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-isoxazol-3-iltiofeno-2-sulfonamida
59	427	3-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino}sulfonil)tiofeno-2-carboxilato de metil
60	455	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fenoxibenzenossulfonamida
61	499	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,5-bis-(trifluorometil)benzenossulfonamida
62	431	2,6-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetil amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
63	399	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,6-difluorobenzenossulfonamida
64	422	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metil-5-nitrobenzenossulfonamida
65	433	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-terc-pentilbenzenossulfonamida
66	453	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,4,5-trimetoxibenzenossulfonamida
67	377	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-metil-benzenossulfonamida
68	447	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(tri-fluorometóxi)benzenossulfonamida
69	459	4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-fluorobenzenossulfonamida
70	422	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metil-4-nitrobenzenossulfonamida
71	397	3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
72	415	2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluorobenzenossulfonamida
73	415	3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluorobenzenossulfonamida
74	465	2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida
75	377	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-fenil-metanossulfonamida
76	399	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-

		2,4-difluorobenzenossulfonamida
77	395	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-fluoro -2-metilbenzenossulfonamida
78	447	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(tri-fluorometóxi)benzenossulfonamida
79	431	2,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
80	465	2,4,6-tricloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
81	441	3-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
82	411	3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metilbenzenossulfonamida
83	419	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,3,5,6-tetrametilbenzenossulfonamida
84	381	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-fluorobenzenossulfonamida
85	381	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoro -benzenossulfonamida
86	431	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(trifluorometil)benzenossulfonamida
87	437	2,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-3-sulfonamida
88	423	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,4-dimetoxibenzenossulfonamida
89	391	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-dimetilbenzenossulfonamida
90	393	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-metoxibenzenossulfonamida
91	399	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida
92	531	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-[2-(fenilsulfonil)etil]benzeno-sulfonamida
93	447	8-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]naftaleno-2-sulfonamida
94	474	N-[4-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] amino} sulfonil)fenil]-2,2,2-trifluoro -acetamida
95	503	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(fenil -sulfonil)benzenossulfonamida
96	491	7-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]naftaleno-1-sulfonamida
97	480	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzeno-sulfonamida
98	427	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metilnaftaleno-1-sulfonamida
99	447	5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]naftaleno-2-sulfonamida
100	381	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida
101	369	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-

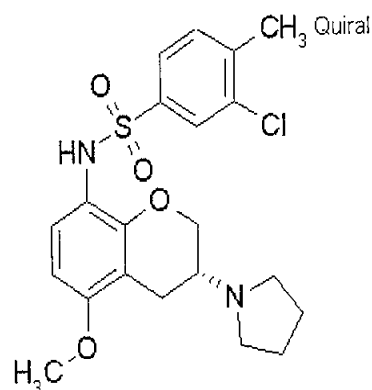
		il]tiofeno-3-sulfonamida
102	433	2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4,5-difluorobenzenossulfonamida
103	441	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(metilsulfonyl)benzenossulfonamida
104	433	4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida
105	439	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,1'-bifenil-4-sulfonamida
106	422	2-Cloro-4-ciano-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
107	411	3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metilbenzenossulfonamida
108	455	4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metilbenzenossulfonamida
109	425	4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-dimetilbenzenossulfonamida
110	417	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,3,4-trifluorobenzenossulfonamida
111	419	4-butil-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida
112	411	1-(3-Clorofenil)-N-[(3R)-3-(dimetil amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]metanossulfonamida
113	417	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,4,5-trifluorobenzenossulfonamida
114	439	4-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] amino} sulfonyl)-2,5-dimetil-3-furoato de metila
115	476	5-bromo-6-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetil -amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]piridino-3-sulfonamida
116	429	3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-fluoro-2-metilbenzeno-sulfonamida
117	469	4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-etilbenzenossulfonamida
118	456	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-6-fenoxipiridino-3-sulfonamida
119	465	2,3,4-tricloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzeno-sulfonamida
120	477	4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida
121	439	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,1'-bifenil-3-sulfonamida
122	439	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida
123	378	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida
124	467	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,2-difeniletanossulfonamida
125	403	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida
126	476	4-Cloro-N ¹ -[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-

		cromen-8-il]benzeno-1,3-disulfonamida
127	433	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-pentilbenzenossulfonamida
128	485	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-(2-metoxifenóxi)benzenossulfonamida
129	469	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4'-metóxi-1,1'-bifenil-3-sulfonamida
130	327	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]ciclo-propanossulfonamida
131	513	1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]metano-sulfonamida
132	431	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoronaftaleno-1-sulfonamida
133	399	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,5-difluorobenzenossulfonamida
134	411	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-fluoro-4-metoxibenzenossulfonamida
135	493	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]tiofeno-2-sulfonamida
136	531	1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1H-pirrol-2-sulfonamida
137	499	2,6-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(trifluorometil)-benzenossulfonamida
138	517	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]tiofeno-2-sulfonamida
139	504	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida
140	449	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida
141	449	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida
142	417	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,4,6-trifluorobenzenossulfonamida
143	436	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-isoxazol-5-iltiofeno-2-sulfonamida
144	422	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-(3-nitrofenil)metanossulfonamida
145	449	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzeno-sulfonamida
146	435	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-metil-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida
147	451	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida
148	461	2,3-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metoxibenzeno-sulfonamida
149	411	1-(4-Clorofenil)-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]metanossulfonamida
150	431	2,3-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida

151	403	5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida
152	411	2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-6-metilbenzenossulfonamida
153	431	3,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
154	431	3,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida
155	514	4-(3-Cloro-2-cianofenóxi)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzeno-sulfonamida
156	447	5-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida
157	405	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-isopropilbenzenossulfonamida
158	481	4-bromo-5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida
159	427	5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metoxibenzenossulfonamida
160	381	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-fluorobenzenossulfonamida
161	454	N-[2-Cloro-4-({[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino} sulfonil)fenil] acetamida
162	445	2,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-metilbenzeno-sulfonamida
163	432	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolino-6-sulfonamida
164	445	2,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetil-amino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-6-metilbenzeno-sulfonamida
165	399	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,4-difluorobenzenossulfonamida
166	377	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metil-benzenossulfonamida
167	489	N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-iodobenzenossulfonamida

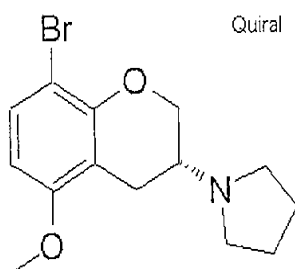
Exemplo 168

(i) 3-Cloro-N-[(3R)-5-metóxi-3-pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metilbenzenossulfonamida



(3R)-5-Metóxi-3-pirrolidin-1-ilcroman-8-amina (50 mg, 0,20 mmol) e cloreto de 3-cloro-4-metilbenzenossulfonila (40 mg, 0,18 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (3 ml) e DIPEA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada com hidrogeno carbonato de sódio saturado aquoso, secada (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado cromatografia em sílica usando um gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %) para dar um sólido (40 mg, 51 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,70 (1 H, d) 7,44 (1 H, dd) 7,30 (1 H, d) 7,22 (1 H, d) 6,54 (1 H, s) 6,39 (1 H, d) 4,10 - 4,16 (1 H, m) 3,80 (s, 3 H) 3,39 - 3,45 (1 H, m) 2,84 - 2,91 (1 H, m) 2,56 - 2,69 (4 H, m) 2,39 (3 H, s) 2,28 - 2,36 (2 H, m) 1,77 - 1,83 (4 H, m); ESI-MS m/z $M + H$ 437, 439.

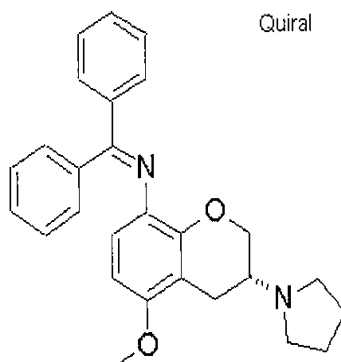
(ii) 1-[(3R)-8-Bromo-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-3-il]pirrolidina



(3R)-8-Bromo-5-metoxicroman-3-amina (6,0 g, 20 mmoles), 1,4-dibromobutano (4,9 ml, 41 mmoles) e DIPEA (10 ml) foram dissolvidos em DMF (50 ml). A mistura foi aquecida a 60°C por 10 horas. Hidrogeno carbonato de sódio aquoso foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com hidrogeno carbonato de sódio aquoso. A fase orgânica foi extraída com ácido clorídrico (1 M). Hidróxido de sódio aquoso (2 M) foi adicionado à fase aquosa até que o pH básico fosse atingido. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando um gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ atingindo de 0 a 10 % de metanol

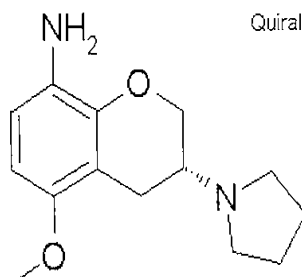
contendo amônia (3 %) para dar um sólido (4,0 g, 65 %). EI-MS m/z M + H 312, 314.

(iii) (3R)-N-(Difenilicometileno)-5-metóxi-3-pirrolidin-1-ilcroman-8-amina



5 1-[(3R)-8-Bromo-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-3-il]pirrolidina (1,3 g, 4,2 mmoles), 1,1-difenilmetanimina (0,76 g, 4,2 mmoles), éter bis(2-difenilfosfinofenila) (0,11 g, 0,12 mmol) e t-butoxido de sódio (1,3 g, 13 mmoles) foram misturados em tolueno (20 ml) sob atmosfera de argônio e a mistura foi aquecida a 100°C por 2 horas e depois deixada na
10 temperatura ambiente durante a noite. Hidrogeno carbonato de sódio saturado aquoso foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com hidrogeno carbonato de sódio saturado aquoso (× 3), secada (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado pela
15 cromatografia em sílica usando um gradiente de CHCl₃/MeOH/NH₃ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %) para dar um óleo (1,4 g, 84 %). API-MS m/z, M + H 413, 415.

(iv) (3R)-5-Metóxi-3-pirrolidin-1-ilcroman-8-amina

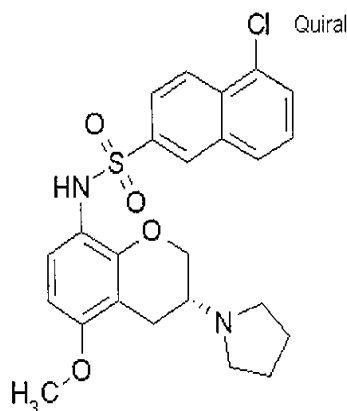


3R)-N-(Difenilmetileno)-5-metóxi-3-pirrolidin-1-ilcroman-8-

amina (1,4 g, 3,4 mmoles) foi dissolvidos em THF (20 ml). Ácido clorídrico (1 M, 6 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Água (10 ml) e ácido clorídrico (1 M, 3 ml) foram adicionados e a fase aquosa foi lavada com heptano e EtOAc. Hidróxido de sódio aquoso (5 M) foi adicionado à fase aquosa até que o pH básico fosse atingido. A fase aquosa foi extraída com EtOAc ($\times 3$). A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando um gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %) para dar um sólido (0,6 g, 71 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,54 (1 H, d) 6,29 (1 H, d) 4,43 - 4,49 (1 H, m) 3,78 - 3,85 (1 H, m) 3,76 (3 H, s) 3,47 (2 H, br. s.) 2,99 - 3,06 (1 H, m) 2,49 - 2,79 (6 H, m) 1,79 - 1,89 (4 H, m); ESI-MS m/z $M + H$ 249.

Exemplo 169

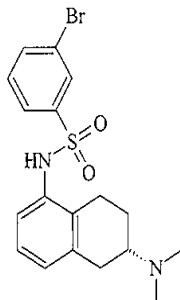
5-Cloro-N-[(3R)-5-metóxi-3-pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]naftaleno-2-sulfonamida



O composto do título foi preparado usando o método no Exemplo 168 (i) para dar um sólido (40 mg, 50 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,28 (1 H, d) 8,11 (1 H, d) 7,81 - 7,86 (2 H, m) 7,73 (1 H, d) 7,49 - 7,54 (1 H, m) 7,23 (1 H, d) 6,48 (1 H, d) 3,76 (3 H, s) 3,58 - 3,63 (1 H, m) 3,00 - 3,06 (1 H, m) 2,61 - 2,69 (1 H, m) 2,32 - 2,38 (4 H, m) 2,10 - 2,19 (1 H, m) 1,64 - 1,72 (5 H, m); ESI-MS m/z $M + H$ 473, 475.

Exemplo 170

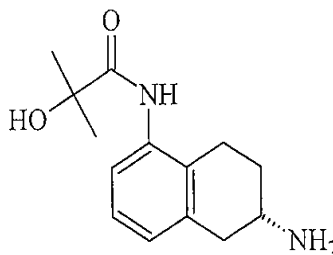
(i) acetato de (2S)-5-[[[(3-Bromofenil)sulfonyl]amino}-N,N'-dimetil-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-amônio



Uma solução 10 M de KOH (0,25 ml, 2,5 mmoles) foi
 5 adicionada a uma suspensão de 3-bromo-N-[(3-bromofenil)sulfonyl]-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida bruto (0,094 mmol) em MeOH/H₂O (1 ml : 1 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 50° C por duas horas. O solvente foi evaporado, solução aquosa saturada de NaHCO₃ foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (× 4). As
 10 camadas orgânicas foram combinadas e evaporadas. O produto foi purificado pela HPLC preparativa produzindo o composto do título que foi obtido como um sólido (21 mg, 54 %).

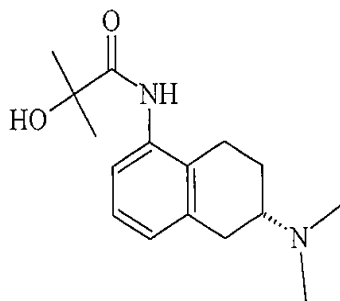
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 6,99 - 7,13 (m, 2 H), 6,76 - 6,86 (m, 1 H), 3,10 -
 15 3,30 (m, 2 H), 2,83 - 3,03 (m, 2 H), 2,75 (s, 6 H), 2,49 - 2,66 (m, 1 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 1,87 - 1,97 (s, 3 H), 1,53 - 1,67 (m, 1 H). MS m/z M + H 409, 411, M - 1 407, 409.

(ii) N-[(6S)-6-Amino-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidróxi-2-metilpropanamida



Um frasco de duas bocas de fundo redondo equipado com um condensador foi carregado com N-[(6S)-6-(dibenzilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidróxi-2-metilpropanamida (747 mg, 1,7 mmol) e formiato de amônio (3,8 g, 60 mmoles). MeOH (25 ml) foi adicionado, o frasco foi fluxado com N₂ e 10 % de Pd em carbono (75 mg) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 50° C sob agitação vigorosa durante a noite. A mistura de reação foi esfriada, o sólido foi separado por filtração em Celite e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi dissolvido em EtOAc e lavado com Na₂CO₃ 1 M aquoso. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título que foi usado diretamente na etapa seguinte. MS m/z M + H 249, M - H 247.

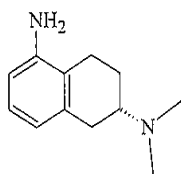
(iii) N-[(6S)-6-(Dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidróxi-2-metilpropanamida



Cianoboroidreto de sódio (0,53g, 8,5 mmoles) foi adicionado a uma solução de N-[(6S)-6-amino-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidróxi-2-metilpropanamida bruto (0,42 g, 1,7 mmol) e formaldeído (33 % em água, 1,1 ml, 14 mmoles) em MeOH (5 ml) a 0° C. AcOH (60 µl) foi adicionado e a reação agitada a 0° C por duas horas. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, solução 1 M aquosa de Na₂CO₃ foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (× 4). Salmoura foi adicionada à fase aquosa que foi extraída com EtOAc adicional (× 2). As fases orgânicas foram combinadas e secadas em Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando um

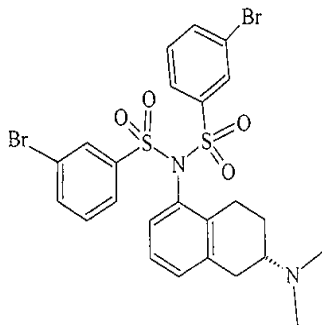
gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %) para produzir o composto do título (370 mg, 78 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,45 (d, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 2,94 - 3,06 (m, 1 H), 2,71 - 2,91 (m, 2 H), 2,51 - 2,70 (m, 2 H), 2,37 (s, 6 H), 2,13 - 2,27 (m, 1 H), 1,54 - 1,71 (m, 1 H), 1,47 (s, 6 H). MS m/z $M + H$ 277, $M - H$ 275.

(iv) cloridreto de (6S)- N^6, N^6 -Dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-diamônio



Ácido clorídrico concentrado (1,2 ml) foi adicionado a uma solução de N-[(6S)-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidróxi-2-metilpropanamida (26 mg, 0,094 mmol) em EtOH/água (1 ml : 0,8 ml). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante a noite e os solventes evaporados sob pressão reduzida. O sólido foi absorvido em acetonitrila e despojado para produzir o composto do título que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

(v) 3-Bromo-N-[(3-bromofenil)sulfonyl]-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida



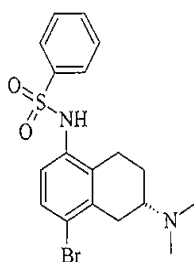
Cloreto de 3-Bromobenzenossulfonila (0,2 mmol, 34 μl) foi adicionado a uma suspensão de cloridreto de (6S)- N^6, N^6 -dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-diamônio bruto (0,094 mmol) e trietilamina (0,4 mmol, 58 μl) em acetonitrila/DMF (1 ml : 0,15 ml). A mistura foi agitada na

temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o 3-bromo-N-[(3-bromofenil)sulfonyl]-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida bruto que foi usado diretamente na etapa seguinte.

5 MS m/z M + H 629.

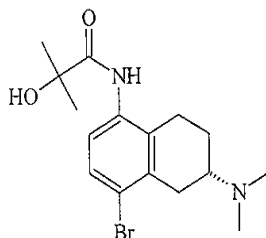
Exemplo 171

(i) N-[(6S)-4-Bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida



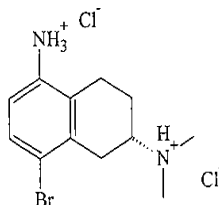
Uma solução 10 M aquosa de KOH (10 ml) foi adicionada a
 10 uma solução de N-[(6S)-4-bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]-N-(fenilsulfonyl)benzenossulfonamida bruto (0,09 mmol) em MeOH (15 ml). A reação foi agitada por três horas a 50° C, esfriada até a temperatura ambiente e neutralizada com ácido clorídrico concentrado. Uma solução 1 M de NaHCO₃ foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (× 3). As
 15 fases orgânicas foram combinadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado pela HPLC preparativa para produzir o composto do título como um sólido (51 mg, 25 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,66 (d, 2 H), 7,53 - 7,61 (m, 1 H), 7,47 (t, 2 H), 7,28 (d, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 2,78 - 2,95 (m, 2 H), 2,38 - 2,67 (m, 3 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H),
 20 2,26 (s, 6 H), 1,82 - 1,91 (m, 1 H), 1,22 - 1,30 (m, 1 H). MS m/z M + H 409, 411 M - H 407, 409.

(ii) N-[(6S)-4-Bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidróxi-2-metilpropanamida



Uma solução de Br₂ (1,1 mmol, 57 µl) em AcOH (5 ml) foi adicionada às gotas a uma solução de N-[(6S)-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidróxi-2-metilpropanamida (300 mg, 1,08 mmol) em AcOH (10 ml). A reação foi agitada por duas horas, Br₂ adicional (0,1 mmol) foi adicionado e a reação agitada por mais quatro horas. A reação foi extinta com tiosulfato de sódio e o solvente foi evaporado. Água foi adicionada e a solução aquosa foi extraída duas vezes diclorometano (× 2). As fases orgânicas foram combinadas, secadas em Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado para produzir o produto bruto. MS m/z M + H 355, 357, M - H 353, 355.

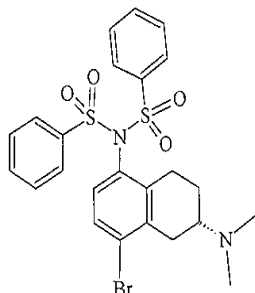
(iii) dicloreto de (6S)-4-Bromo-N⁶,N⁶-dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-diamônio



N-[(6S)-4-Bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidróxi-2-metilpropanamida foi submetida a refluxo por quatro horas em HCl (8 ml, 10 M em H₂O), água (8 ml) e MeOH (5 ml). Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida para produzir o composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,37 (br. s., 1 H), 9,90 (br. s., 3 H), 7,27 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,50 - 4,59 (m, 1 H), 4,29 - 4,40 (m, 1 H), 3,01 - 3,13 (m, 1 H), 2,86 - 2,97 (m, 1 H), 2,77 (s, 6 H). MS m/z M + H 269, 271.

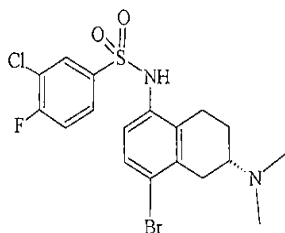
(iv) N-[(6S)-4-Bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-N-(fenilsulfonil)benzenossulfonamida



Cloreto de benzenossulfonila (1,5 mmol, 189 μ l) foi adicionado em duas porções a uma solução de dicloreto de (6S)-4-bromo- N^6,N^6 -dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-diamônio (0,5 mmol) e trietilamina (5 mmoles, 721 μ l) em acetonitrila/diclorometano (4 ml : 2 ml) na temperatura ambiente. A reação foi agitada durante a noite e os solventes foram evaporados sob pressão reduzida para produzir o composto do título que foi usado sem purificação. MS m/z M + H 549, 551.

Exemplo 172

(i)N-[(6S)-4-Bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-cloro-4-fluorobenzenossulfonamida



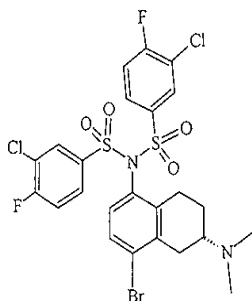
O composto do título foi sintetizado usando o mesmo procedimento como Exemplo 171 (i). O composto do título foi isolado em 115 mg (50 %) rendimento.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 2,72 - 2,84 (m, 2 H), 2,51 - 2,65 (m, 2 H), 2,35 - 2,46 (m, 1 H), 2,30 (s, 6 H), 1,85 - 1,90 (m, 1 H), 1,29 - 1,42 (m, 1 H).

MS m/z M + H 463, M - H 463.

(ii) N-[(6S)-4-Bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-cloro-N-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonyl]-4-

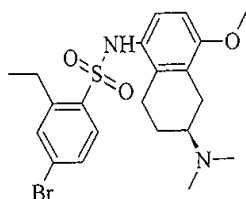
fluorobenzenossulfonamida



Cloreto de 3-cloro-4-fluorobenzenossulfonila (2 mmol, 286 μ l) foi adicionado em duas porções a uma solução de dicloreto de (6S)-4-bromo-N⁶,N⁶-dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-diamônio e trietilamina (5 mmoles, 721 μ) em acetonitrila/diclorometano (4 ml : 2 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante a noite e os solventes foram evaporados sob pressão reduzida para produzir o composto do título bruto que foi usado sem purificação. MS m/z M + H 655, M - H 653.

Exemplo 173

(i) 4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-etilbenzenossulfonamida



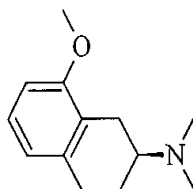
A uma solução de cloreto de 4-bromo-2-etilbenzenossulfonila (28 mg, 0,10 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (200 μ l) foi adicionada uma solução de (6S)-4-metóxi-N⁶,N⁶-dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-diamina (20 mg, 0,10 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (200 μ l) e trietilamina (42 μ l, 0,30 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 horas na temperatura ambiente e os voláteis foram removidos sob vácuo. O produto bruto foi purificado usando primeiro resina tósica (65) sustentada por polímero, carregando como um solução em metanol (500 μ l) seguido pela lavagem com metanol em excesso (2,0 ml) e finalmente eluindo com solução 1 M de amônia em metanol (1,0 ml). O metanol foi removido sob vácuo e o

resíduo foi ainda purificado usando a HPLC preparativa para dar o produto mencionado (16,5 mg).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,93 (q, 2H), 2,82 - 2,64 (m, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,87 - 1,82 (m, 1H), 1,27 - 1,22 (m, 1H), 1,18 (t, 3H).

MS m/z (APCI+) $M + H$ 467 e 469

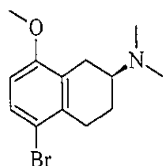
(ii) [(2S)-8-Metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-il]-dimetil-
amina



10 A uma solução de [(2S)-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-il]-amina (8,0 g, 37,0 mmoles) em metanol (100 ml) foi adicionado formaldeído aquoso (37 %, 22 ml, 300 mmoles) e ácido acético (10 ml). A esta mistura foi adicionado cianoboroidreto de sódio (19,0 g, 200 mmoles) em porções mantendo a temperatura abaixo de 40° C. A mesma foi agitada
15 durante a noite na temperatura ambiente e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi particionado entre acetato de etila (50 ml) e hidróxido de sódio aquoso (2 M, 50 ml) seguido pela extração da camada aquosa com acetato de etila (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secada em sulfato de sódio, filtrada e
20 solvente removido sob vácuo. O formaldeído em excesso foi removido pelo uso de Resina de SCX (carregando como um solução em metanol e a resina foi completamente lavada com metanol, o produto foi eluído com amônia em metanol 1 M e evaporado sob vácuo até a secura). O material bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (sílica, 2,5 % de metanol em
25 diclorometano) para dar o composto mencionado como um óleo (7,30 g, 96 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,65 (d, 1H),

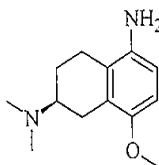
3,81 (s, 3H), 3,03 - 2,97 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,10 - 2,05 (m, 1H), 1,57 (ddd, 1H).

(iii) (2S)-5-Bromo-8-metóxi-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-amina



5 A uma solução de [(2S)-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-il]-dimetil-amina (5,61 g, 23,21 mmoles) em ácido acético (145 ml) foi adicionado acetato de sódio (5,71 g, 69,63 mmoles) e a mesma foi agitada na temperatura ambiente até que a maior parte do acetato de sódio dissolveu. Uma solução de bromo (3,90 g, 1,26 ml, 24,37 mmoles) em ácido acético foi
10 adicionada às gotas em um período de 6 horas. O precipitado branco formado foi separado por filtração e lavado com água seguido pela Et₂O. O mesmo foi secado sob vácuo para dar o sal de HBr do composto do título (8,14 g) como um sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H), 3,00 - 2,95 (m, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,54 - 2,42 (m,
15 2H), 2,37 (s, 6H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H).

(iv) (6S)-4-metóxi-N⁶,N⁶-dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-diamina, método A

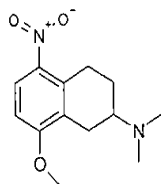


A uma solução de [(2S)-5-bromo-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]dimetilamina (6,25 g, 22,0 mmoles) em dimetil-
20 formamida (31,0 ml) em um recipiente de autoclave foi adicionada uma solução aquosa de amônia concentrado (31,0 ml) e pó de cobre (1,68 g, 26,4 mmoles). O recipiente foi depois selado e a reação foi aquecida a 110° C por 18 horas com agitação. Depois que a mesma esfriou na temperatura ambiente,

a mistura de reação foi vertida em solução saturada de cloreto de amônio (70 ml) e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 70 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de amônio (100 ml) seguida por uma solução saturada de cloreto de sódio (100 ml) e foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo para dar um óleo (4,78 g). A presença do composto do título foi confirmada pela LC/MS (pureza >95 %) e o material bruto foi usado imediatamente na etapa seguinte.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,58 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,04 - 2,99 (d, 1H), 2,67 - 2,41 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 1,63 - 1,59 (m, 1H). MS m/z (APCI+) $M + H$ 221

(iii) (2S)-8-Metóxi-N,N-dimetil-5-nitro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-amina



A uma solução esfriada (0° C) de [(2S)-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-il]-dimetil-amina (0,495 g, 2,40 mmoles) em ácido trifluoroacético (14,5 ml) foi adicionado nitrato de sódio (0,205 g, 2,40 mmoles) em porções e a mesma foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mesma foi trabalhada pela neutralização com solução aquosa de amônio até pH = 10 e a solução aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secadas em sulfato de sódio, filtradas e o solvente foi removido sob vácuo. O óleo marrom bruto foi primeiro triturado com éter dietílico e o resíduo sólido foi descartado. Depois da remoção do solvente sob vácuo, o produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (sílica, 5 % metanol em diclorometano) para dar o composto do título (412 mg, 68,6 % de rendimento) como um óleo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)

δ 7,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 3,11 - 3,07 (m, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,58 - 1,48 (m, 1H). m/z (APCI+) 251 (M + H)⁺

(iv) (6S)-4-metóxi-N⁶,N⁶-dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-

5 1,6-diamina, Método B

A uma solução de (2S)-8-metóxi-N,N-dimetil-5-nitro-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-amina (0,100 g, 0,40 mmoles) em etanol (2,5 ml) foi adicionado paládio em carbono (10 %, 12 mg). A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (4 bars) por 18 horas. A mesma foi trabalhada por
10 filtração através de uma almofada de Celite® e a mesma foi lavada completamente com etanol em excesso. O solvente do filtrado foi removido sob vácuo para dar o produto bruto como um óleo (79 mg). Nenhuma outra purificação foi feita. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,58 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,04 - 2,99 (d, 1H), 2,67 - 2,41 (m, 2H),
15 2,39 (s, 6H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 1,63 - 1,59 (m, 1H). m/z (APCI+) 221 (M + H)⁺

Exemplos 174 a 194

Os seguintes compostos foram sintetizados em um método análogo ao Exemplo 173 (i)

Exemplo	Nome	MS M + H	Dados de RMN ¹ H RMN (500,075 MHz, DMSO-d ₆)
174	5-bromo-6-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] piridino-3-sulfonamida	474	8,54 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,88 - 2,64 (m, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,36 - 1,23 (m, 1H).
175	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,3-diidro-1,4-benzodioxino-6-sulfonamida	418	7,09 - 7,06 (m, 1H), 7,04 - 7,03 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,86 - 2,66 (m, 3H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,85 - 1,80 (m, 1H), 1,25 - 1,18 (m, 1H).
176	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida	437	7,91 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,61 (dd, 2H), 6,54 (dd, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,41 -

			2,30 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,85 - 1,80 (m, 1H), 1,26 - 1,21 (m, 1H)
177	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida	376	8,54 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,84 - 2,64 (m, 3H), 2,45 - 2,33 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 1H)
178	4-Cloro-N ¹ -[(6S)-6-(dimetil amino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzeno-1,3-disulfonamida	474	8,26 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,80 - 2,64 (m, 3H), 2,43 - 2,30 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,87 - 1,82 (m, 1H), 1,29 - 1,21 (m, 1H)
179	5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetil amino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-1-sulfonamida	445	8,59 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,59 - 2,22 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,06 - 0,97 (m, 1H)
180	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro naftalen-1-il]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzenos-sulfonamida	447	7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,59 - 2,29 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 1,84 - 1,78 (m, 1H), 1,25 - 1,18 (m, 1H)
181	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro- naftalen-1-il]-5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida	449	8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,81 - 2,63 (m, 3H), 2,59 - 2,49 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,22 (s, 16H), 2,11 (s, 6H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,13 - 1,04 (m, 3H)
182	1-(4-Clorofenil)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] metanossulfonamida	409	7,44 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,84 - 2,64 (m, 3H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 1H).
183	2-Cloro-4-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida	420	8,31 - 8,26 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 6,60 - 6,55 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,80 - 2,62 (m, 3H), 2,52 - 2,32 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,37 - 1,29 (m, 1H).
184	6-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-	441	7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 - 2,61 (m,

	sulfonamida		3H), 2,58 - 2,37 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,26 - 1,19 (m, 1H).
185	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]-2-(metilsulfonyl)benzenossulfonamida	439	8,28 (d, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,80 - 2,62 (m, 3H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,86 - 1,81 (m, 1H), 1,27 - 1,20 (m, 1H).
186	7-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida	437	7,83 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,79 - 2,63 (m, 1H), 2,60 - 2,48 (m, 1H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,28 - 1,22 (m, 1H).
187	4,5-dibromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] tiofeno-2-sulfonamida	523	7,26 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,72 - 2,56 (m, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,93 - 1,87 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 1H).
188	5-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metoxibenzenossulfonamida	469	7,79 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,65 - 6,61 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,93 - 1,87 (m, 1H), 1,34 - 1,25 (m, 1H).
189	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro naftalen-1-il]-4-fenóxi-benzenossulfonamida	453	7,59 (d, 3H), 7,46 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 4H), 6,72 - 6,68 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,74 - 2,63 (m, 3H), 2,58 - 2,22 (m, 2H), 2,20 (6H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 1H).
190	1-acetil-5-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] indolino-6-sulfonamida	522	8,55 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,63 - 6,58 (m, 2H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,25 - 3,19 (m, 2H), 2,81 - 2,63 (m, 3H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,38 - 1,29 (m, 1H).
191	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro naftalen-1-il]-4-propil benzenossulfonamida	403	7,49 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,86 - 2,64 (m, 5H), 2,59 - 2,49 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 1,76 - 1,70 (m, 1H), 1,60 (q, 2H), 1,13 - 1,08 (m, 1H), 0,87 (t, 3H).
192	4-ciano-N-[(6S)-6-(dimetil-amino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-	386	8,04 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,72 (s,

	1-il] benzenossulfonamida		3H), 2,74 - 2,63 (m, 3H), 2,59 - 2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,28 - 1,19 (m, 1H).
193	5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetil-amino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-2-sulfonamida	401	NA
194	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]naftaleno-2-sulfonamida	411	8,20 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 6,62 - 6,58 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,79 - 2,74 (m, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 2H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,76 - 1,71 (m, 1H), 1,14 - 1,09 (m, 1H).

Exemplos 195 a 311

Os seguintes compostos foram sintetizados em um método análogo ao Exemplo 173 (i)

Exemplo	MS M + H	Nome
195	409	3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metil-benzenossulfonamida
196	453	4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metilbenzenossulfonamida
197	423	4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-dimetil-benzenossulfonamida
198	415	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,3,4-trifluoro-benzenossulfonamida
199	409	1-(3-Clorofenil)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] metanossulfonamida
200	415	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,4,5-trifluoro-benzenossulfonamida
201	427	3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida
202	454	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-6-fenoxipiridino-3-sulfonamida
203	475	4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida
204	376	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-piridin-2-ilmetano-sulfonamida
205	437	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,1'-bifenil-3-sulfonamida
206	401	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida
207	474	4-Cloro-N ¹ -[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzeno-1,3-disulfonamida
208	483	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-(2-metoxifenóxi) benzenossulfonamida

209	467	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4'-metóxi-1,1'-bifenil-3-sulfonamida
210	325	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]ciclopropano-sulfonamida
211	429	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-fluoronaftaleno-1-sulfonamida
212	397	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3,5-difluorobenzeno-sulfonamida
213	409	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-fluoro-4-metóxi-benzenosulfonamida
214	529	1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1H-pirrol-2-sulfonamida
215	502	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida
216	415	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,4,6-trifluoro-benzenossulfonamida
217	434	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-isoxazol-5-iltiofeno-2-sulfonamida
218	420	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-(3-nitrofenil) metanossulfonamida
219	447	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-fluoro-5-(trifluoro-metil)benzenossulfonamida
220	459	2,3-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metoxibenzenossulfonamida
221	375	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metilbenzeno-sulfonamida
222	454	5-(dimetilamino)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-1-sulfonamida
223	406	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-nitrobenzenos-sulfonamida
224	406	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-nitrobenzeno-sulfonamida
225	361	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida
226	451	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3,4,5-trimetóxi-benzenossulfonamida
227	375	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-fenilmetano-sulfonamida
228	379	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-fluorobenzeno-sulfonamida
229	403	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-isopropilbenzeno-sulfonamida
230	487	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-iodobenzeno-sulfonamida
231	479	3-bromo-5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] tiofeno-2-sulfonamida
232	417	4-terc-butil-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-benzenossulfonamida
233	391	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]

		il]-4-metoxibenzeno-sulfonamida
234	395	2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzeno-sulfonamida
235	418	N-[4-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]amino} sulfonil)fenil]acetamida
236	439	2-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida
237	500	N-{[5-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]amino}- sulfonil)tien-2-il]metil} benzamida
238	429	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-(trifluorometil) benzenossulfonamida
239	389	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-etilbenzeno-sulfonamida
240	463	2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-(trifluoro-metil)benzenossulfonamida
241	420	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metil-3-nitro-benzenossulfonamida
242	411	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]naftaleno-1-sulfonamida
243	440	4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-nitro-benzenossulfonamida
244	429	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-(trifluorometil) benzenossulfonamida
245	395	4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzeno-sulfonamida
246	429	2,4-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida
247	439	N-[5-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]amino} sulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida
248	367	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-2-sulfonamida
249	445	3,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidroxibenzenossulfonamida
250	406	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-nitrobenzeno-sulfonamida
251	421	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-dimetoxibenzeno-sulfonamida
252	507	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-(fenilsulfonil) tiofeno-2-sulfonamida
253	444	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-piridin-2-iltiofeno-2-sulfonamida
254	386	2-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzeno-sulfonamida
255	413	5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida
256	380	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida
257	365	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-

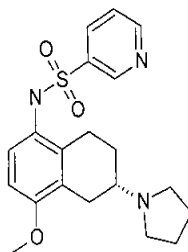
		il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
258	434	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-isoxazol-3-iltiofeno-2-sulfonamida
259	425	3-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]amino} sulfonil)tiofeno-2-carboxilato de metila
260	429	2,6-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida
261	397	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,6-difluorobenzeno-sulfonamida
262	420	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metil-5-nitro-benzenossulfonamida
263	375	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-metilbenzeno-sulfonamida
264	457	4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-fluorobenzenossulfonamida
265	418	N-[3-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]amino}-sulfonil)fenil]acetamida
266	420	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metil-4-nitro-benzenossulfonamida
267	395	3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzeno-sulfonamida
268	413	2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-fluoro-benzenossulfonamida
269	413	3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-fluoro-benzenossulfonamida
270	463	2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-(trifluoro-metil)benzenossulfonamida
271	397	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,4-difluorobenzeno-sulfonamida
272	393	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-fluoro-2-metil-benzenossulfonamida
273	429	2,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida
274	439	3-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida
275	409	3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metil-benzenossulfonamida
276	379	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-fluorobenzeno-sulfonamida
277	429	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-(trifluorometil) benzenossulfonamida
278	435	2,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-3-sulfonamida
279	421	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3,4-dimetoxibenzeno-sulfonamida
280	429	2,3-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-benzenossulfonamida
281	409	2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-6-metil-benzenossulfonamida

282	429	3,4-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida
283	429	3,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida
284	445	5-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-2-sulfonamida
285	479	4-bromo-5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] tiofeno-2-sulfonamida
286	425	5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metóxi-benzenossulfonamida
287	379	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-fluorobenzeno-sulfonamida
288	452	N-[2-Cloro-4-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]amino} sulfonil)fenil]acetamida
289	430	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolino-6-sulfonamida
290	397	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3,4-difluorobenzeno-sulfonamida
291	375	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metilbenzeno-sulfonamida
292	389	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-dimetilbenzeno-sulfonamida
293	391	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-metoxibenzeno-sulfonamida
294	397	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-difluorobenzeno-sulfonamida
295	445	4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]naftaleno-1-sulfonamida
296	529	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-[2-(fenilsulfonil) etil]benzenossulfonamida
297	445	8-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]naftaleno-2-sulfonamida
298	472	N-[4-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]amino} sulfonil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida
299	501	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-(fenilsulfonil) benzenossulfonamida
300	489	7-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-1-sulfonamida
301	478	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(6S)-6-(dimetil amino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida
302	425	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metilnaftaleno-1-sulfonamida
303	445	5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]naftaleno-2-sulfonamida
304	462	4'-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida
305	379	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida
306	367	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]

		il]tiofeno-3-sulfonamida
307	431	2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4,5-difluoro benzenossulfonamida
308	439	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-(metilsulfonyl) benzenossulfonamida
309	431	4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-difluoro benzenossulfonamida
310	437	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,1'-bifenil-4-sulfonamida
311	405	N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metóxi-4-metil-benzenossulfonamida

Exemplo 312

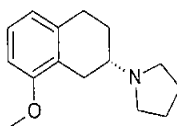
(i) N-[(6S)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]piridino-3-sulfonamida



(6S)-4-Metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-

5 amina (60 mg, 0,24 mmol) e piridino-3-sulfonilcloreto (42 mg, 0,25 mmol) foram colocados em suspensão em diclorometano (4 ml) e piridina (0,15 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado pela HPLC preparativa. O produto foi extraído de frações de LC usando clorofórmio para dar um sólido (74 mg, 80 %), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (1 H, dd) 8,74 (1 H, d) 7,95 - 8,00 (1 H, m) 7,60 (1 H, dd) 6,63 - 6,70 (2 H, m) 3,71 - 3,74 (3 H, m) 2,80 (1 H, dd) 2,16 - 2,40 (4 H, m) 1,80 - 1,90 (1 H, m) 1,63 - 1,70 (4 H, m) 1,19 - 1,35 (1 H, m), m/z M + H 388, M - H 386.

(ii) 1-[(2S)-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]pirrolidina



15 Cloreto de (2S)-8-Metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-amônio (21,3 g, 100 mmoles) e 1,4-dibromobutano foram colocados em suspensão em

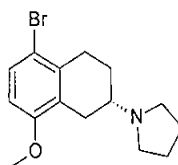
DMF (200 ml), DIPEA (45 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 60°C durante a noite. A mistura foi vertida em gelo/ água saturada com hidrogeno carbonato de sódio e extraída com EtOAc (× 5). As camadas orgânicas combinadas foram extraída com ácido clorídrico 1 M. A camada

5 ácida foi tratada com hidróxido de sódio aquoso 5 M até o pH fosse básico e o produto foi reextraído da camada aquosa com EtOAc. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O produto foi isolado pela cromatografia em sílica usando um gradiente de CHCl₃/MeOH/NH₃ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %)

10 produzindo 6,5 g, 28 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,04 (1 H, t) 6,72 (1 H, d) 6,65 (1 H, d) 3,75 (3 H, s) 2,47 - 2,92 (7 H, m) 2,27 - 2,44 (2 H, m) 1,96 - 2,06 (1 H, m) 1,62 - 1,73 (4 H, m) 1,45 - 1,56 (1 H, m), MS m/z M + H 232

(iii) 1-[(2S)-5-Bromo-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]pirrolidina

15 il]pirrolidina



1-[(2S)-8-Metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]pirrolidina

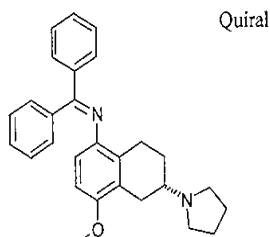
(Exemplo 312 (ii)) (3,08 g, 13,3 mmoles) e acetato de sódio (3,3 g, 40 mmoles) foram dissolvidos em ácido acético (80 ml). Bromo (0,69 ml, 13,3 ml) dissolvido em ácido acético (40 ml) foi adicionado às gotas à mistura em

20 5 horas. O solvente foi removido a vácuo e diclorometano foi adicionado. A fase orgânica foi lavada com NaOH 5 M (aq) seguida pela salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando um gradiente de CHCl₃/MeOH/NH₃ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %) produzindo um óleo (2,41 g,

25 58 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,36 (1 H, d) 6,75 (1 H, d) 3,73 - 3,79 (3 H, m) 2,84 (1 H, dd) 2,75 (1 H, dt) 2,44 - 2,63 (6 H, m) 2,28 - 2,38

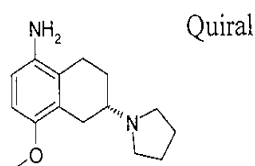
(1 H, m) 1,97 - 2,07 (1 H, m) 1,64 - 1,73 (4 H, m) 1,54 - 1,64 (1 H, m), MS m/z M + H 310, 312.

(iv) (6S)-N-(Difenilmetileno)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-amina



5 1-[(2S)-5-Bromo-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]pirrolidina (2,4 g, 7,7 mmoles), difenilmetanimina (1,54 g, 8,5 mmoles), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,18 g, 0,2 mol), éter de bis(2-difenilfosfinofenila) (0,21 g, 0,4 mmol) e t-butóxido de sódio (2,2 g, 2,3 mmoles) foram misturados em tolueno (40 ml) sob atmosfera de argônio e aquecidos a 100°C por 3 horas. EtOAc e hidrogeno carbonato de sódio saturado aquoso foram adicionados. A camada orgânica foi lavada com hidrogeno carbonato de sódio saturado aquoso, secada em Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando um gradiente de CHCl₃/MeOH/NH₃ atingindo de 0 a 10 %
10 de metanol contendo amônia (3 %) produzindo 2,0 g (63 %) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,62 - 7,67 (2 H, m) 7,41 - 7,54 (3 H, m) 7,29 - 7,36 (3 H, m) 7,07 - 7,15 (2 H, m) 6,46 (1 H, d) 6,16 (1 H, d) 3,61 - 3,66 (3 H, m) 2,71 - 2,90 (2 H, m) 2,24 - 2,45 (4 H, m) 1,99 - 2,09 (1 H, m) 1,64 - 1,73 (4 H, m) 1,42 - 1,55 (1 H, m), MS m/z M + H 411

20 (v) (6S)-4-Metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-amina



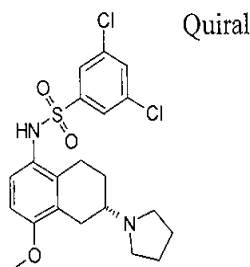
(6S)-N-(Difenilmetileno)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-

tetraidronaftalen-1-amina (1,9 g, 4,6 mmoles) foi dissolvido em THF (40 ml) e ácido clorídrico 1 M (15 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi vigorosamente agitada durante a noite. A mistura de reação foi lavada com heptano seguida pela EtOAc. A fase aquosa foi feita básica com hidróxido de sódio aquoso 5 M e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em sílica usando um gradiente de CHCl₃/MeOH/NH₃ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %) produzindo um sólido (1,1 g, 99 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,52 (1 H, d) 6,42 (1 H, d) 4,25 (2 H, s) 3,63 (3 H, s) 2,84 (1 H, dd) 2,46 - 2,62 (5 H, m) 2,20 - 2,39 (3 H, m) 2,00 - 2,08 (1 H, m) 1,65 - 1,72 (4 H, m) 1,44 - 1,55 (1 H, m), MS APPI+ M + H 247

Exemplo 313

3,5-Dicloro-N-[(6S)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida

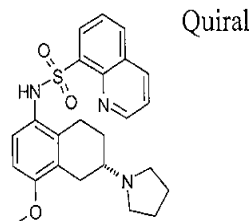


O produto foi preparado usando o mesmo método como no Exemplo 312 (i) e isolado como um sólido (74 mg, 81 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 (1 H, t) 7,56 (2 H, d) 6,69 (1 H, d) 6,64 (1 H, d) 3,73 (3 H, s) 2,83 (1 H, dd) 2,52 - 2,63 (5 H, m) 2,23 - 2,43 (3 H, m) 1,85 - 1,95 (1 H, m) 1,64 - 1,73 (4 H, m) 1,28 - 1,41 (1 H, m), MS m/z M + H 455, 457; M - H 453, 455.

Exemplo 314

N-[(6S)-4-Metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-

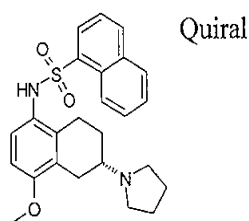
il]quinolino-8-sulfonamida



O produto foi preparado usando o mesmo método como no Exemplo 312 (i) e isolado como um sólido (44 mg, 50 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,14 (1 H, dd) 8,91 (1 H, s) 8,59 (1 H, dd) 8,30 (1 H, dd) 8,16 (1 H, dd) 7,77 (1 H, dd) 7,69 (1 H, t) 6,46 (1 H, d) 6,30 (1 H, d) 3,63 (3 H, s) 2,68 - 2,80 (2 H, m) 2,41 - 2,48 (4 H, m) 2,25 - 2,36 (1 H, m) 2,12 - 2,22 (1 H, m) 1,79 - 1,90 (1 H, m) 1,60 - 1,68 (4 H, m) 1,22 - 1,34 (1 H, m). MS m/z M + H 438; M - H 436

Exemplo 315

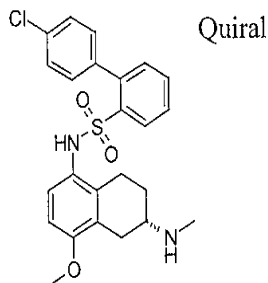
10 N-[(6S)-4-Metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]naftaleno-1-sulfonamida



O produto foi preparado usando o mesmo método como no Exemplo 312 (i) e isolado como um sólido (90 mg, 86 %). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,58 - 8,63 (1 H, m) 8,13 (1 H, d) 8,06 (1 H, d) 7,92 - 7,97 (1 H, m) 7,57 - 7,63 (2 H, m) 7,47 (1 H, t) 6,67 (1 H, d) 6,46 (1 H, d) 6,19 (1 H, br. s.) 3,74 (3 H, s) 2,95 (1 H, dd) 2,60 (4 H, br. s.) 2,54 (1 H, dt) 2,21 - 2,35 (2 H, m) 2,07 - 2,15 (1 H, m) 1,86 - 1,93 (1 H, m) 1,79 (4 H, br. s.) MS m/z M + H 437; M - H 435.

Exemplo 316

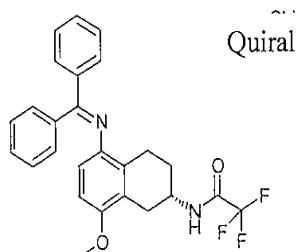
20 (i) 4'-Cloro-N-[(6S)-4-metóxi-6-(metilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]bifenil-2-sulfonamida



((2S)-5-{[(4'-Clorobifenil-2-il)sulfonil]amino}-8-metóxi-

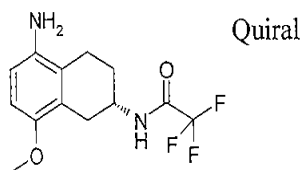
1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)carbamato de etila (125 mg, 0,24 mmol) e
 alumínio hidreto de lítio (36 mg, 0,96 mmol) foram colocados em suspensão
 em THF (5 ml). A mistura de reação foi submetida a refluxo sob atmosfera de
 5 argônio por 2 horas. A mistura foi esfriada até na temperatura ambiente e
 cuidadosamente extinta com água. A mistura foi extraída com diclorometano
 (× 1). A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi
 evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando um
 gradiente de CHCl₃/MeOH/NH₃ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo
 10 amônia (3 %) produzindo o produto (73 mg, 66 %). ¹H RMN (400 MHz,
 CDCl₃) δ ppm 8,11 (1 H, dd) 7,62 (1 H, dt) 7,52 (1 H, dt) 7,28 - 7,40 (4 H, m)
 6,50 (1 H, d) 6,43 (1 H, d) 3,73 (3 H, s) 3,07 (1 H, dd) 2,79 - 2,90 (1 H, m)
 2,27 - 2,61 (6 H, m) 2,03 - 2,13 (1 H, m) 1,53 (1 H, nenhum) 1,50 - 1,64 (1 H,
 m) MS m/z M + H 457

15 (ii) N-{(2S)-5-[(Difenilmetileno)amino]-8-metóxi-1,2,3,4-
 tetraidronaftalen-2-il}-2,2,2-trifluoroacetamida



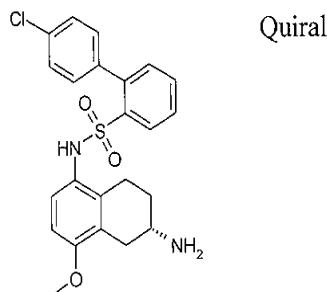
O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo
 312 (iv) DANDO um sólido (3,0 g, 53 %). MS m/z M + H 453.

(iii) N-[(2S)-5-amino-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-
 20 2,2,2-trifluoroacetamida



N-[(2S)-5-[(Difenilmetileno)amino]-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (3,0 g, 6,7 mmoles) foi dissolvido em THF (50 ml) e ácido clorídrico (1 M, 22 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi vigorosamente agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo e os remanescentes foram neutralizados com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A mistura foi extraída com EtOAc (× 2), diclorometano (× 2) e clorofórmio (× 2). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em sílica usando um gradiente de CHCl₃/MeOH/NH₃ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %) produzindo um sólido (1,1 g, 55 %). MS m/z M + H 289

(iv) N-[(6S)-6-Amino-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4'-clorobifenil-2-sulfonamida

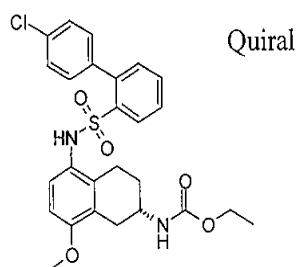


N-[(2S)-5-Amino-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (280 mg, 0,97 mmol) e cloreto de 4'-clorobifenil-2-sulfonila (280 mg, 0,97 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (6 ml). Piridina (0,35 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura foi lavada com ácido clorídrico 1 M (× 2) e solução saturado aquosa de hidrogeno carbonato de sódio. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em metanol (5 ml) e hidróxido de sódio aquoso (2 M, 3 ml) foi adicionado. A

mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo, acidificada com ácido clorídrico, e feita básica com hidrogeno carbonato de sódio saturado aquoso. A solução aquosa foi extraída com diclorometano ($\times 2$) e purificada pela cromatografia de coluna em sílica.

- 5 O produto foi isolado pela cromatografia em sílica usando um gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %) para dar o composto do título (30 %). m/z ES+ M + H 443.

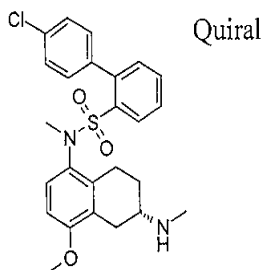
(v) ((2S)-5-{[(4'-Clorobifenil-2-il)sulfonyl]amino}-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)carbamato de etila



- 10 N-[(6S)-6-Amino-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4'-clorobifenil-2-sulfonamida (172 mg, 0,39 mmol) e cloroformiato de etila (40 μl , 0,42 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (5 ml). Piridina (0,1 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com ácido clorídrico (1 M) e
- 15 hidrogeno carbonato de sódio aquoso, secada (Na_2SO_4) e filtrada. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado em sílica usando heptano e EtOAc como eluentes para dar o composto do título (130 mg, 96 %). MS m/z ES- M - H 513

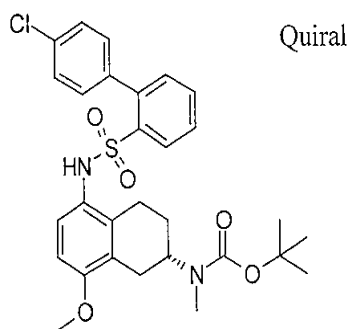
Exemplo 317

- 20 (i) 4'-Cloro-N-[(6S)-4-metóxi-6-(metilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-N-metilbifenil-2-sulfonamida



{(2S)-5-[[[4'-Clorobifenil-2-il)sulfonil](metil)amino]-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il}metilcarbamato de terc-butila, (45 mg, 0,079 mmol) foi dissolvidos em diclorometano (6 ml) e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura foi vigorosamente agitada na temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi removido pela evaporação e o resíduo foi dissolvido em metanol e carregado em uma coluna SCX. A coluna foi lavada com metanol e o produto foi eluído em amônia em metanol 0,7 M. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica eluindo com um gradiente de CHCl₃/MeOH/NH₃ atingindo de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %) para dar um sólido (28 mg, 75 %), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, T=40°C, rotâmeros em temperatura mais baixa) δ ppm 7,94 (1 H, dd) 7,57 (1 H, dt) 7,46 (1 H, t) 7,18 - 7,35 (5 H, m) 6,36 - 6,52 (2 H, m) 3,78 (3 H, s) 3,02 (1 H, dd) 2,63 - 2,94 (6 H, m) 2,51 (3 H, s) 2,31 (1 H, dd) 1,96 (1 H, br. s.) 1,34 - 1,48 (1 H, m); MS m/z M + H 471

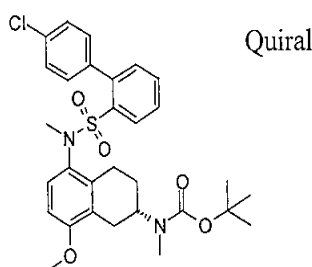
(ii) ((2S)-5-[[[4'-Clorobifenil-2-il)sulfonil]amino]-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il)metilcarbamato de terc-butila



4'-Cloro-N-[(6S)-4-metóxi-6-(metilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]bifenil-2-sulfonamida (Exemplo 316 (i)) (56 mg, 0,12 mmol) e bicarbonato de di-terc-butila (42 mg, 0,20 mmol) foram dissolvidos em

diclorometano (5 ml). DIPEA (0,15 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi lavada com solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio ($\times 2$). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando um gradiente de heptano/acetato de etila atingindo de 0 a 100 % de acetato de etila para produzir o produto (48 mg, 70 %). MS m/z $M + H$ 555.

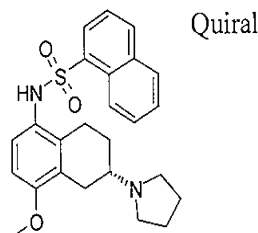
(iii) {(2S)-5-[[4'-Clorobifenil-2-il]sulfonil](metil)amino]-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il}metilcarbamato de terc-butila



((2S)-5-[[4'-Clorobifenil-2-il]sulfonil]amino)-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il}metilcarbamato de terc-butila (46 mg, 0,083 mmol) e hidreto de sódio (60 %, 14 mg, 0,35 mmol) foram colocados em suspensão em DMF (3 ml) e sonificado em um banho ultrassônico por 30 s. Iodometano (40 mg, 0,29 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 2 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc ($\times 2$). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com hidrogeno carbonato de sódio saturado aquoso, secadas (Na_2SO_4) e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando um gradiente de heptano/acetato de etila atingindo de 0 a 100 % de acetato de etila para dar o produto (45 mg, 95 %). m/z $AP + M + H$ 571.

Exemplo 318

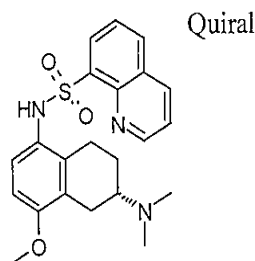
N-[(6S)-4-Metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]naftaleno-1-sulfonamida



O composto do título foi preparado de acordo com o método no Exemplo 312 para dar um sólido (86 %). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,58 - 8,62 (1 H, m) 8,13 (1 H, d) 8,06 (1 H, d) 7,93 - 7,96 (1 H, m) 7,58 - 7,63 (2 H, m) 7,45 - 7,49 (1 H, m) 6,67 (1 H, d) 6,46 (1 H, d) 3,74 (3 H, s) 2,94 (1 H, dd) 2,60 (4 H, br. s.) 2,51 - 2,57 (1 H, m) 2,22 - 2,34 (2 H, m) 2,11 (1 H, br. s.) 1,86 - 1,92 (1 H, m) 1,79 (4 H, br. s.) 1,17 - 1,27 (1 H, m); MS m/z $M + \text{H}^+$ 437, $M - \text{H}^-$ 435.

Exemplo 319

N-[(6S)-6-(Dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]quinolino -8-sulfonamida



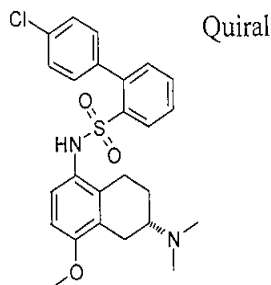
O composto do título foi preparado de acordo com o método no Exemplo 312 para dar um sólido (47 %).

^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,14 (m, 1 H) 8,52 (m, 1 H) 8,24 (m, 1 H) 8,19 (m, 1 H) 7,73 (m, 1 H) 7,65 (m, 1 H) 6,42 (d, 1 H) 6,26 (d, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 3,20 - 3,34 (m, 2 H) 3,11 (m, 1 H) 2,70 - 2,86 (m, 7 H) 2,58 (m, 1 H) 2,22 (m, 1 H) 1,58 (m, 1 H)

MS m/z $M + \text{H}^+$ 412

Exemplo 320

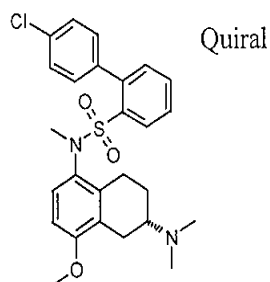
4'-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] bifenil-2-sulfonamida



N-[(6S)-6-Amino-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4'-
 clorobifenil-2-sulfonamida (Exemplo 316 (iv)) (52 mg, 0,12 mmol),
 formaldeído (37 % em água, 36 µl, 0,48 mmol) e ácido acético (0,1 ml) foram
 dissolvidos em metanol (5 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente
 5 por 20 min. Cianoboroidreto de sódio (30 mg, 0,48 mmol) foi adicionado e a
 mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. Hidrogeno carbonato
 de sódio saturado aquoso foi adicionado e o metanol foi removido a vácuo. A
 mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄),
 filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado pela
 10 cromatografia em sílica usando um gradiente de CHCl₃/MeOH/NH₃ atingindo
 de 0 a 10 % de metanol contendo amônia (3 %) para dar um sólido (48 mg, 85
 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,07 - 8,11 (1 H, m) 7,59 - 7,64 (1 H,
 m) 7,48 - 7,54 (1 H, m) 7,27 - 7,38 (5 H, m) 6,49 (1 H, d) 6,43 (1 H, d) 3,74
 (3 H, s) 2,91 - 2,99 (1 H, m) 2,38 - 2,62 (9 H, m) 2,23 - 2,35 (1 H, m) 2,01 -
 15 2,09 (1 H, m) 1,39 - 1,51 (1 H, m); MS m/z M + H⁺ 471, 473, M - H⁻ 469,
 471.

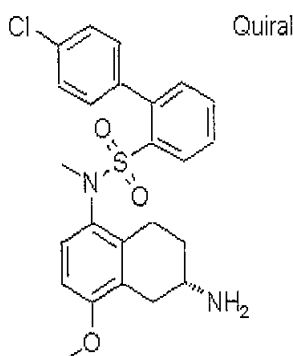
Exemplo 321

(i) 4'-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-N-metilbifenil-2-sulfonamida



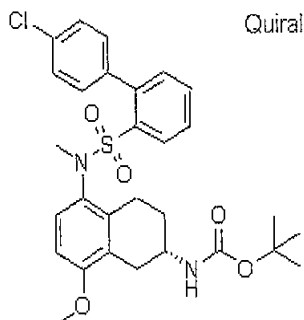
O composto do título foi preparado de acordo com o método no Exemplo 320 para dar o composto do título como um sólido (85 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,90 - 7,97 (1 H, m) 7,55 - 7,61 (1 H, m) 7,42 - 7,49 (1 H, m) 7,27 - 7,36 (4 H, m) 7,20 (1 H, d) 6,34 - 6,50 (2 H, m) 3,77 - 3,80 (3 H, m) 2,92 - 3,05 (1 H, m) 2,63 - 2,84 (4 H, m) 2,34 - 2,54 (9 H, m) 1,97 - 2,10 (1 H, m) 1,33 - 1,47 (1 H, m); APPI-MS m/z $M + \text{H}^+$ 485, 487.

(ii) *N-[(6S)-6-Amino-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4'-cloro-N-metilbifenil-2-sulfonamida*



O composto do título foi preparado de acordo com o método no Exemplo 317 (i) para dar o composto do título. O produto obtido da coluna SCX foi usado na etapa seguinte. APPI-MS m/z $M + \text{H}^+$ 457, 459.

(iii) *{(2S)-5-[[[4'-Clorobifenil-2-il)sulfonyl](metil)amino]-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il}carbamato de terc-butila*



O composto do título foi preparado de acordo com o método no Exemplo 317 (iii). ESI-MS m/z $M + \text{NH}_3^+$ 574, 576.

Farmacologia

Método para a ligação de $[^{125}\text{I}]\text{SB258585}$ aos receptores de 5HT₆ estriatais de rato

Materiais

[125I]SB258585 (1) com atividade específica 2000 Ci/mmol foi adquirido da Amersham Biosciences Europe GmbH, Freiburg, Alemanha. Os outros produtos químicos foram adquiridos de fontes comerciais e foram de grau analítico.

Preparação de membranas:

O tecido estriatal de ratos adultos (Sprague-Dawley, 320-370 g, B & K Suécia) foi dissecado, pesado e homogeneizado em tampão contendo 50 mM de Tris-HCl, 4 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EDTA, 10 μM de pargilina e inibidor de protease (Complete, Roche Diagnostics) pH 7,4 usando um Ultra-Turrax T8 (IKA Labortechnik, Alemanha). O homogenado de tecido foi centrifugado a 48 000xg por 10 min e a pelota foi recolocada em suspensão e recentrifugada como acima. As membranas finais foram diluídas em tampão a uma concentração de 60 mg de peso úmido original (p.u.) por ml e armazenado em alíquotas a $-70^{\circ} C$.

Ensaio de ligação de radioligando:

Os estudos de ligação de saturação foram realizados em duplicata com 1 a 3 mg de p.u. por tubo em 0,5 ml de tampão (50 mM de Tris, 4 mM de $MgCl_2$, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 5 mM de ascorbato e 10 μM de pargilina no pH 7,4), 0,2 nM de [125I]SB258585 e SB258585 não rotulado para dar uma faixa de concentração final de 0,23- 20 nM (12 conc.). a ligação não específica foi determinada na presença de 10 μM de metiopina. Nos experimentos de competição 0,8 a 2 mg de p.u. por tubo e uma concentração de radioligando de 0,5 a 1 nM foram usados com 7 concentrações do medicamento de competição pré-dissolvidas em DMSO e diluídas em tampão. Os ensaios foram incubados por 1 a 3 horas na temperatura ambiente, e terminados pela filtração rápida através de filtros Whatman GF/B pré tratados com 0,3 % de polietilenoimina usando uma colhedora de célula Brandel. A radioatividade foi determinada em um

contador de cintilação líquida Packard Tri-Carb 2900TR.

Os dados foram analisados pelas análises de regressão não linear usando PRISM 4.00 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).

- 5 Hirst, W. D., Minton, J. A. L., Bromidge, S. M., Moss, S. F., Latter, A., Riley, G., Routledge, C., Middlemiss, D. N. & Price, G. W. (2000). Characterization of [125I]-SB-258585 binding to human recombinant and native 5HT₆ receptors in rat, pig and human brain tissue. Br. J. Pharmacol., 130, 1597-1605.

Resultados

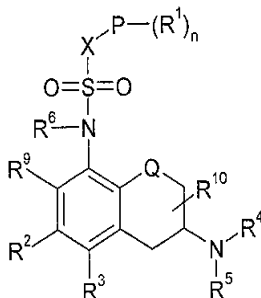
- 10 Os valores IC₅₀ típicos como medidos nos ensaios descritos acima são de 1 µM ou menos. Em um aspecto da invenção a IC₅₀ está abaixo de 500 nM. Em um aspecto da invenção a IC₅₀ está abaixo de 50 nM. Ainda em um outro aspecto da invenção a IC₅₀ está abaixo de 10 nM.

Tabela 1. Resultados por espécime do ensaio.

Exemplo N ^o	K _i (nM)
122	2,0 ± 0,6
24	42 ± 27
3	7,5 ± 3,6
135	49 ± 16
176	13 ± 5,9
181	19 ± 0,8
313	290 ± 190
170	74

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou sais, solvatos ou sais solvatados deste, o composto caracterizado pelo fato de que tem a fórmula I



em que:

5 P é arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆, heteroarila C₅₋₁₁ alquila C₀₋₆, cicloalquila C₃₋₇ alquila C₀₋₆, heterocicloalquila C₃₋₇ alquila C₀₋₆ ou alquila C₂₋₁₀;

 R¹ é hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, alcóxi C₁₋₁₀, N(R¹¹)₂, arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆, heteroarila C₅₋₁₁ alquila C₀₋₆, haloalquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆O, R⁷Oalquila C₀₋₆, ciano, NO₂, SR⁷, R⁷SO₂alquila C₀₋₄, SOR⁷, R⁷CON(R⁸)alquila C₀₋₄, N(R⁸)SO₂R⁷, COR⁷, COOR⁸, OSO₂R⁷, (R⁸)₂NCOalquila C₀₋₆, oxo ou SO₂N(R⁸)₂;

 n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

 X é uma ligação simples, alquila C₁₋₃, NR⁶, ou X é N em um
15 heteroalquila ou heteroarila C₅₋₁₁; ou

 N, SO₂, X e P formam juntos um heteroarila C₈₋₁₁ ou bicycloeteroalquila C₈₋₁₁;

 Q é CH ou O;

 R² é hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, alcóxi C₁₋₁₀, N(R¹¹)₂, arila C₆₋₁₀ alquila C₀₋₆, heteroarila C₅₋₆ alquila C₀₋₆, haloalquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆O, R⁷Oalquila C₀₋₆, ciano, SR⁷, SO₂R⁸, SOR⁷, NCOR⁷, NR⁸SO₂R⁷, COR⁷, COOR⁷, OSO₂R⁷, CON(R⁸)₂ ou SO₂N(R⁸)₂;

 R³ é hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila C₁₋₁₀, alquenila

C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , alcóxi C_{1-10} , $N(R^{11})_2$, arila C_{6-10} alquila C_{0-6} , heteroarila C_{5-6} alquila C_{0-6} , haloalquila C_{1-6} , haloalquila $C_{1-6}O$, R^7O alquila C_{0-6} , ciano, SR^7 , SO_2R^7 , SOR^7 , $N(R^8)COR^7$, $N(R^8)SO_2R^7$, COR^7 , $COOR^7$, OSO_2R^7 , $CON(R^8)_2$ ou $SO_2N(R^8)_2$;

5 R^4 e R^5 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-5} , haloalquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} , cicloalquila C_{3-6} , arila C_{5-6} alquila C_{1-2} e heteroarila C_{5-6} alquila C_{1-2} e podem ser substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, hidroxila, ciano e alcóxi C_{1-5} , ou

10 R^4 e R^5 formam juntos heterocicloalquila C_{3-7} , por meio do qual R^4 e R^5 podem ser substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , arila C_{5-6} , heteroarila C_{5-6} , COR^{12} , SO_2R^{12} , OR^{12} , ciano, $SO_2N(R^{11})_2$ e oxo substituído nas posições β ou γ ;

15 R^6 é hidrogênio, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , R^7O alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , cianoalquila C_{1-6} , $(R^{11})_2NCO$ alquila C_{0-6} ou $R^{12}SO_2$ alquila C_{1-6} ;

R^7 é alquila C_{1-10} , haloalquila C_{1-6} , arila C_{6-10} alquila C_{0-6} , heteroarila C_{5-6} alquila C_{0-6} , cicloalquila C_{3-7} alquila C_{0-6} ou alcóxi C_{1-6} arila C_{6-10} ;

R^8 é um hidrogênio, alquila C_{1-10} , cicloalquila C_{3-7} alquila C_{0-6} , arila C_{6-10} alquila C_{0-6} , haloalquila C_{1-6} ou heteroarila C_{5-6} alquila C_{0-6} , ou

R^7 e R^8 formam juntos um heteroarila C_{5-6} ou heterocicloalquila C_{3-7} ;

25 e por meio do qual qualquer arila e heteroarila sob R^1 , R^7 e R^8 podem ser substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, hidróxi, haloalquila C_{1-6} , ciano, alquila, OR^{12} , oxo, alcóxi C_{1-5} , SOR^{12} , SR^{11} , $CON(R^{11})_2$, $N(R^{11})COR^{12}$, SO_2R^{12} , $N(R^{11})_2$, e COR^{12} ;

R^9 é hidrogênio, halogênio, hidróxi, alcóxi C_{1-6} , haloalcóxi C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} ou COR^{12} ;

R^{10} é hidrogênio, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} ou haloalquila C_{1-6} ;

R^{11} é hidrogênio, alquila C_{1-6} ou haloalquila C_{1-6} ; e

5 R^{12} é alquila C_{1-6} ou haloalquila C_{1-6} , ou

R^{11} e R^{12} formam juntos um cicloalquila C_{3-7} ou heterocicloalquila C_{3-7} , por meio do qual R^{11} e R^{12} podem ser substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, hidróxi, ciano, alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} e haloalquila C_{1-3} .

10 2. Composto ou sais, solvatos ou sais solvatados deste de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

P é arila C_{6-10} alquila C_{0-6} , heteroarila C_{5-11} alquila C_{0-6} , cicloalquila C_{3-7} alquila C_{0-6} ou alquila C_{2-10} ;

15 R^1 é hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila C_{1-10} , alcóxi C_{1-10} , arila C_{6-10} alquila C_{0-6} , heteroarila C_{5-11} alquila C_{0-6} , haloalquila C_{1-6} , R^7O alquila C_{0-6} , NO_2 , R^7SO_2 alquila C_{0-4} , $R^7CON(R^8)$ alquila C_{0-4} , COR^7 ou $SO_2N(R^8)_2$;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

X é uma ligação simples ou NR^6 ;

20 Q é CH ou O;

R^2 é hidrogênio;

R^3 é halogênio ou alcóxi C_{1-10} ;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-5} , ou

25 R^4 e R^5 formam juntos heterocicloalquila C_{3-7} ;

R^6 é hidrogênio;

R^7 é alquila C_{1-10} , haloalquila C_{1-6} , arila C_{6-10} alquila C_{0-6} , cicloalquila C_{3-7} alquila C_{0-6} ou alcóxi C_{1-6} arila C_{6-10} ;

R^8 é um hidrogênio, alquila C_{1-10} , arila C_{6-10} alquila C_{0-6} ou

haloalquila C₁₋₆;

e por meio do qual qualquer arila e heteroarila sob R¹, R⁷ e R⁸ podem ser substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio, haloalquila C₁₋₆, ciano, alcóxi C₁₋₅ ou SR¹¹;

R⁹ é hidrogênio; e

R¹⁰ é hidrogênio.

3. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que P é fenila, naftila, piridinila, pirrolila, benzodioxanila, metilpiridinila, benzofurila, tiofenila, tioimidazolila, benzotiaimidazolila, benzofurazanila, tiazolilpirazolila, imidazolila, metilfenila, indolinila, benzopirrolidinila, quinolina, isoquinolina, tiazolila, imidazotiazolila, furila, etila, ciclopropila, tienila, etilnaftila, cromano ou indano.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R¹ é hidrogênio, cloro, flúor bromo, iodo, metila, etila, i-propila, n-propila, n-butila, terc-butila, fenóxi, metóxi, etóxi, propóxi, piridinila, isooxazol, benzooxazolila, tiofenila, metilCON, fenilNCOMetila, fenilSO₂etila, nitro, fenilSO₂, metilSO₂, NH₂SO₂, fenila, ciano, COOMETILA, pirimidila, pirazolila, COMETILA, hidróxi, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, fluorometóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R³ é halogênio, metóxi, etóxi, propóxi, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, fluorometóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que X é uma ligação, NH, indol, indolina, tetraidroquinolina, tetraidroisoquinolina, benzoxazepina, isoindolina ou

benzazepina.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^4 e R^5 são independentemente selecionados de hidrogênio, metila, etila, i-propila, n-propila, fluoroetila e pirrolidina.

8. Compostos ou sais, solvatos ou sais solvatados deste, caracterizados pelo fato de que são selecionados do grupo que consiste de

Acetato de (3R)-5-Metóxi-N,N-dimetil-8-
[(fenilsulfonyl)amino]croman-3-amônio,

10 Acetato de (3R)-8-{[(4-Clorofenil)sulfonyl]amino}-5-metóxi-
N,N-dimetilcroman-3-amônio,

3-Bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il] benzenossulfonamida,

15 N-[(3R)-3-(Dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
il]bifenil-4-sulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
il]-2-metóxi-4-metilbenzenossulfonamida,

6-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il] imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida,

20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
il]-2-(metil-sulfonyl)benzenossulfonamida,

5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il]-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida,

25 7-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il]-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
il]-3-(trifluorometóxi)benzenossulfonamida,

N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
il]-2,3-diidro-1,4-benzodioxino-6-sulfonamida,

- 3-(2-Clorofenóxi)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
- 4,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- 5 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(1-naftil)etanossulfonamida,
- 4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]naftaleno-1-sulfonamida,
- 4'-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida,
- 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-piridin-2-iltiofeno-2-sulfonamida,
- 15 N-[3-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino}sulfonil)fenil]acetamida,
- 1-acetil-5-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]indolino-6-sulfonamida,
- 4-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
- 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-propil-benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]naftaleno-2-sulfonamida,
- 25 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metil-benzenossulfonamida,
- 4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
- 3-bromo-5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-

- diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida,
4-terc-butil-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-
2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
5 il]-4-metóxi-benzenossulfonamida,
2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il] benzenossulfonamida,
N-[4-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il]amino} sulfonil)fenil]acetamida,
10 2-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il] benzenossulfonamida,
N-{[5-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il] amino} sulfonil)tien-2-il]metil}benzamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
15 il]-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
il]-4-etil-benzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
il]-2-nitro-benzenossulfonamida,
20 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il]-5-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
il]-4-metil-3-nitrobenzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
25 il]naftaleno-1-sulfonamida,
4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il]-3-nitrobenzenossulfonamida,
4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
cromen-8-il] benzenossulfonamida,

- 2,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- N-[5-([(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] amino)sulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida,
- 5 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-nitro-benzenossulfonamida,
- 3,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] -2-hidroxibenzenossulfonamida,
- 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-nitro-benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-dimetoxibenzenossulfonamida,
- 15 4,5-dibromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- 5-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metoxibenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-(fenil-sulfonyl)tiofeno-2-sulfonamida,
- 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- 2-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 25 5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzeno-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-

- il]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-isoxazol-3-iltiofeno-2-sulfonamida,
3-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]amino} sulfonil)tiofeno-2-carboxilato de metila,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fenóxi-benzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,5-bis(trifluorometil)benzenossulfonamida,
2,6-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,6-difluorobenzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metil-5-nitrobenzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-terc-pentilbenzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,4,5-trimetoxibenzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-metil-benzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(trifluorometóxi)benzenossulfonamida,
4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-fluorobenzenossulfonamida,
N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metil-4-nitrobenzenossulfonamida,

- 3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluorobenzenossulfonamida,
- 5 3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluorobenzenossulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-fenil-metanossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,4-difluorobenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida,
- 15 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(trifluorometóxi)benzenossulfonamida,
- 2,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 2,4,6-tricloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
- 20 3-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metilbenzenossulfonamida,
- 25 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,3,5,6-tetrametilbenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-fluoro-benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-

- il]-4-fluoro-benzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
 2,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] tiofeno-3-sulfonamida,
 5 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,4-dimetoxibenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-dimetilbenzenossulfonamida,
 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-metoxibenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-[2-(fenilsulfonil)etil]benzenossulfonamida,
 15 8-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] naftaleno-2-sulfonamida,
 N-[4-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] amino} sulfonil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida,
 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-(fenil-sulfonil)benzenossulfonamida,
 7-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] naftaleno-1-sulfonamida,
 4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
 25 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metil-naftaleno-1-sulfonamida,
 5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] naftaleno-2-sulfonamida,

- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-3-sulfonamida,
- 5 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4,5-difluorobenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(metil-sulfonil)benzenossulfonamida,
- 4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
- 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1,1'-bifenil -4-sulfonamida,
- 2-Cloro-4-ciano-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
- 15 3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metilbenzenossulfonamida,
- 4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-metilbenzenossulfonamida,
- 4-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,5-dimetilbenzenossulfonamida,
- 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,3,4-trifluorobenzenossulfonamida,
- 4-butil-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 25 1-(3-Clorofenil)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]metanossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,4,5-trifluorobenzenossulfonamida,
- 4-([(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-

- il]amino}-sulfonil)-2,5-dimetil-3-furoato de metila,
 5-bromo-6-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-
 diidro-2H-cromen-8-il]piridino-3-sulfonamida,
 3-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 5 cromen-8-il]-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida,
 4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 cromen-8-il]-2-etilbenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-6-fenoxipiridino-3-sulfonamida,
 10 2,3,4-tricloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-
 2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
 4-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 cromen-8-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 15 il]-1,1'-bifenil-3-sulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida,
 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-2,2-difenil-etanossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-1-benzo-furan-2-sulfonamida,
 4-Cloro-N¹-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 25 cromen-8-il] benzeno-1,3-disulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-4-pentil-benzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-3-(2-metoxifenóxi)benzenossulfonamida,

- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4'-metóxi-1,1'-bifenil-3-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]ciclo-propanossulfonamida,
- 5 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]metanossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoro-naftaleno-1-sulfonamida,
- 10 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3,5-difluorobenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-3-fluoro-4-metoxibenzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- 15 1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1H-pirrol-2-sulfonamida,
- 2,6-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- 25 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2,4,6-trifluorobenzenossulfonamida,

- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-isoxazol-5-iltiofeno-2-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-1-(3-nitro-fenil)metanossulfonamida,
- 5 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-metil-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida,
- 10 2,3-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-4-metoxibenzenossulfonamida,
- 1-(4-Clorofenil)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]metanossulfonamida,
- 15 2,3-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] tiofeno-2-sulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]-6-metilbenzenossulfonamida,
- 20 3,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 3,5-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] benzenossulfonamida,
- 25 4-(3-Cloro-2-cianofenóxi)-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il]benzenossulfonamida,
- 5-bromo-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-il] tiofeno-2-sulfonamida,
- N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-

- il]-4-isopropilbenzenossulfonamida,
 4-bromo-5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-
 diidro-2H-cromen-8-il]tiofeno-2-sulfonamida,
 5-Cloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 5 cromen-8-il]-2-metoxibenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-3-fluoro-benzenossulfonamida,
 N-[2-Cloro-4-({[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-
 2H-cromen-8-il]amino}sulfonil)fenil]acetamida,
 10 2,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 cromen-8-il]-5-metilbenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolino-6-sulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-
 15 cromen-8-il]-6-metilbenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-3,4-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-2-metil-benzenossulfonamida,
 20 N-[(3R)-3-(dimetilamino)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-cromen-8-
 il]-4-iodo-benzenossulfonamida,
 3-Cloro-N-[(3R)-5-metóxi-3-pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-
 cromen-8-il]-4-metilbenzenossulfonamida, e
 5-Cloro-N-[(3R)-5-metóxi-3-pirrolidin-1-il-3,4-diidro-2H-
 25 cromen-8-il] naftaleno-2-sulfonamida,
 9. Compostos ou sais, solvatos ou sais solvatados deste,
caracterizados pelo fato de que são selecionados do grupo que consiste de
 acetato de (2S)-5-{[(3-Bromofenil)sulfonil]amino}-N,N-
 dimetil-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-amônio,

- N-[(6S)-4-Bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
- N-[(6S)-4-Bromo-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-cloro-4-fluorobenzenossulfonamida,
- 5 4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] -2-etilbenzenossulfonamida,
5-bromo-6-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]piridino-3-sulfonamida,
N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,3-diidro-1,4-benzodioxino-6-sulfonamida,
- 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida,
N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida,
- 15 4-Cloro-N¹-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzeno-1,3-disulfonamida,
5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-1-sulfonamida,
N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- 20 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida,
1-(4-Clorofenil)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]metanossulfonamida,
- 25 2-Cloro-4-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]benzenossulfonamida,
6-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida,
N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-

- 1-il]-2-(metilsulfonil)benzenossulfonamida,
 7-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida,
 4,5-dibromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 5 tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-2-sulfonamida,
 5-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-2-metoxibenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-fenoxibenzenossulfonamida,
 10 1-acetil-5-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidro-naftalen-1-il]indolino-6-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-propil-benzenossulfonamida,
 4-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 15 tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
 5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] tiofeno-2-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]naftaleno-2-sulfonamida,
 20 3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-4-metilbenzenossulfonamida,
 4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-2-metilbenzenossulfonamida,
 4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 25 tetraidronaftalen-1-il]-2,5-dimetilbenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2,3,4-trifluorobenzenossulfonamida,
 1-(3-Clorofenil)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidro-naftalen-1-il]metanossulfonamida,

- : N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 : 1-il]-2,4,5-trifluorobenzenossulfonamida,
 :
 3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida,
 5 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-6-fenoxipiridino-3-sulfonamida,
 4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 10 1-il]-1-piridin-2-ilmetanossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-1,1'-bifenil-3-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida,
 15 4-Cloro-N¹-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] benzeno-1,3-disulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3-(2-metoxifenóxi)benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 20 1-il]-4'-metóxi-1,1'-bifenil-3-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]ciclo-propanossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-fluoronaftaleno-1-sulfonamida,
 25 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3,5-difluorobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3-fluoro-4-metoxibenzenossulfonamida,
 1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[(6S)-6-

- (dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1H-pirrol-2-sulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- 5 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,4,6-trifluorobenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-isoxazol-5-iltiofeno-2-sulfonamida,
- 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-(3-nitrofenil)metanossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- 2,3-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metoxibenzenossulfonamida,
- 15 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metil-benzenossulfonamida,
- 5-(dimetilamino)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]naftaleno-1-sulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-nitrobenzenossulfonamida,
- 20 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-nitro-benzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
- 25 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3,4,5-trimetoxibenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1-fenil-metanossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-

- 1-il]-4-fluoro-benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-isopropilbenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 5 1-il]-4-iodo-benzenossulfonamida,
 3-bromo-5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidro-naftalen-1-il]tiofeno-2-sulfonamida,
 4-terc-butil-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-metoxibenzenossulfonamida,
 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
 N-[4-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 15 tetraidronaftalen-1-il] amino} sulfonil)fenil]acetamida,
 2-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
 N-{[5-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] amino} sulfonil)tien-2-il]metil}benzamida,
 20 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-etil-benzenossulfonamida,
 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 25 tetraidronaftalen-1-il]-5-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-metil-3-nitrobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]naftaleno-1-sulfonamida,

- 4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-nitrobenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- 5 4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
 2,4-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
 N-[5-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] amino} sulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida,
- 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-2-sulfonamida,
 3,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-hidroxibenzenossulfonamida,
- 15 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3-nitro-benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-dimetoxibenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-(fenil-sulfonil)tiofeno-2-sulfonamida,
- 20 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-piridin-2-iltiofeno-2-sulfonamida,
 2-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
- 25 5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-

- 1-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
- 1-il]-5-isoxazol-3-iltiofeno-2-sulfonamida,
- 5 3-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
- 1-il]amino} sulfonil)tiofeno-2-carboxilato de metila,
- 2,6-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
- tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
- 1-il]-2,6-difluorobenzenossulfonamida,
- 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
- 1-il]-2-metil-5-nitrobenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
- 1-il]-3-metil-benzenossulfonamida,
- 4-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
- 15 tetraidronaftalen-1-il]-2-fluorobenzenossulfonamida,
- N-[3-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
- tetraidronaftalen-1-il] amino} sulfonil)fenil]acetamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
- 1-il]-2-metil-4-nitrobenzenossulfonamida,
- 20 3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
- tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
- tetraidronaftalen-1-il]-4-fluorobenzenossulfonamida,
- 3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
- 25 tetraidronaftalen-1-il]-4-fluorobenzenossulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
- tetraidronaftalen-1-il]-4-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
- 1-il]-2,4-difluorobenzenossulfonamida,

- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-5-fluoro-2-metilbenzenossulfonamida,
- 2,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
- 5 3-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] benzenossulfonamida,
- 3-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metilbenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-fluoro-benzenossulfonamida,
- 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-(trifluorometil)benzenossulfonamida,
- 2,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-3-sulfonamida,
- 15 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-3,4-dimetoxibenzenossulfonamida,
- 2,3-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-6-metilbenzenossulfonamida,
- 20 3,4-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
- 3,5-dicloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
- 25 5-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] tiofeno-2-sulfonamida,
- 4-bromo-5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-il]tiofeno-2-sulfonamida,
- 5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-

- tetraidronaftalen-1-il]-2-metoxibenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3-fluoro-benzenossulfonamida,
 N-[2-Cloro-4-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 5 tetraidronaftalen-1-il]amino} sulfonil)fenil]acetamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolino-6-sulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-3,4-difluorobenzenossulfonamida,
 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2-metil-benzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2,5-dimetilbenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 15 1-il]-3-metoxibenzenossulfonamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
 4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-1-sulfonamida,
 20 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-4-[2-(fenilsulfonil)etil]benzenossulfonamida,
 8-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-2-sulfonamida,
 N-[4-({[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 25 tetraidronaftalen-1-il] amino} sulfonil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida,
 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
 1-il]-2-(fenil-sulfonil)benzenossulfonamida,
 7-bromo-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
 tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-1-sulfonamida,

- 4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-metil-naftaleno-1-sulfonamida,
- 5 5-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il] naftaleno-2-sulfonamida,
- 4'-ciano-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida,
- 10 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]tiofeno-3-sulfonamida,
- 2-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4,5-difluorobenzenossulfonamida,
- 15 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-4-(metil-sulfonil)benzenossulfonamida,
- 4-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2,5-difluorobenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-1,1'-bifenil-4-sulfonamida,
- 20 N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]-2-metóxi-4-metilbenzenossulfonamida,
- N-[(6S)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]piridino-3-sulfonamida,
- 25 3,5-Dicloro-N-[(6S)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]benzenossulfonamida,
- N-[(6S)-4-Metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]quinolino-8-sulfonamida,
- N-[(6S)-4-Metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il]

- il]naftaleno-1-sulfonamida,
4'-Cloro-N-[(6S)-4-metóxi-6-(metilamino)-5,6,7,8-
- tetraidronaftalen-1-il] bifenil-2-sulfonamida,
4'-Cloro-N-[(6S)-4-metóxi-6-(metilamino)-5,6,7,8-
5 tetraidronaftalen-1-il]-N-metilbifenil-2-sulfonamida,
N-[(6S)-4-Metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-
il]naftaleno-1-sulfonamida,
N-[(6S)-6-(Dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-tetraidronaftalen-
1-il] quinolino-8-sulfonamida,
10 4'-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
tetraidronaftalen-1-il] bifenil-2-sulfonamida, e
4'-Cloro-N-[(6S)-6-(dimetilamino)-4-metóxi-5,6,7,8-
tetraidronaftalen-1-il]-N-metilbifenil-2-sulfonamida.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
15 de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para o uso em terapia.

11. Uso dos compostos da fórmula I como definidos em
qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser na
fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios mediados por
5HT6.

20 12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo
fato de ser para o tratamento de mal de Alzheimer, deterioração cognitiva
associada com esquizofrenia, obesidade e/ou mal de Parkinson.

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que
compreende como ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente eficaz
25 do composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, em
associação com um ou mais diluentes, excipientes e/ou carreadores inertes
farmaceuticamente aceitáveis.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
13, caracterizada pelo fato de que é para o uso no tratamento de distúrbios

mediados por 5HT6 e para o tratamento de mal de Alzheimer, deterioração cognitiva associada com esquizofrenia, obesidade e/ou mal de Parkinson.

15 15. Método de tratamento de uma doença sendo distúrbios mediados por 5HT6 e para o tratamento de mal de Alzheimer, deterioração cognitiva associada com esquizofrenia, obesidade e/ou mal de Parkinson, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero, incluindo o ser humano em necessidade de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da fórmula I, como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9.

10 16. Agente para a prevenção ou tratamento de uma doença sendo mal de Alzheimer, deterioração cognitiva associada com esquizofrenia, obesidade e/ou mal de Parkinson, caracterizado pelo fato de que compreende como ingrediente ativo um composto da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9.

15 17. Compostos, caracterizados pelo fato de que são selecionados do grupo que consiste

(3R)-5-metóxi-N³,N³-dimetilcromano-3,8-diamina,

(6S)-4-bromo-N⁶,N⁶-dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-diamina,

20 (6S)-4-metóxi-N⁶,N⁶-dimetil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-1,6-diamina,

(6S)-4-metóxi-6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-amina, e

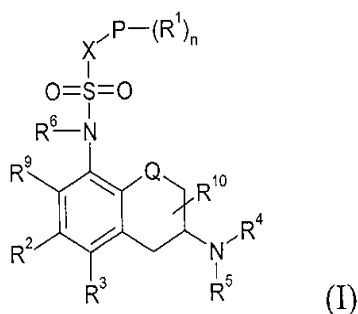
25 N-[(2S)-5-amino-8-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida.

18. Uso dos compostos como definidos na reivindicação 17, caracterizado pelo fato de ser como intermediários na preparação do composto da fórmula I.

RESUMO

“COMPOSTOS, USO DOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, E, AGENTE PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE UMA DOENÇA”

A presente invenção diz respeito a novos compostos da fórmula L (I)



em que R^1 a R^{12} , P, X, Q e n são como definidos na fórmula I ou sais, solvatos ou sais solvatados destes, processos para sua preparação e aos novos intermediários usados na sua preparação, formulações farmacêuticas contendo os ditos compostos em terapia.