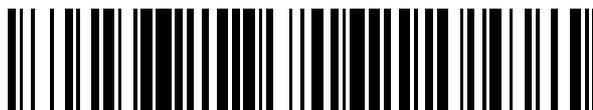


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 176**

51 Int. Cl.:

C07D 215/38	(2006.01)	C07D 209/34	(2006.01)
C07D 239/74	(2006.01)	C07D 215/60	(2006.01)
C07D 215/22	(2006.01)	C07D 231/56	(2006.01)
C07D 237/32	(2006.01)	C07D 265/02	(2006.01)
C07D 311/76	(2006.01)		
C07D 217/24	(2006.01)		
A61K 31/47	(2006.01)		
A61K 31/502	(2006.01)		
A61K 31/517	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07723399 .7**

96 Fecha de presentación: **15.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1994005**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE TETRAHIDRONAFTALENO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS.**

30 Prioridad:
15.03.2006 EP 06090031
22.03.2006 US 784441 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2011

73 Titular/es:
Bayer Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:
BERGER, Markus.;
REHWINKEL, Hartmut.;
SCHAECKE, Heike.;
BAEURLE, Stefan. y
SCHMEES, Norbert.

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 370 176 T3

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

DESCRIPCIÓN

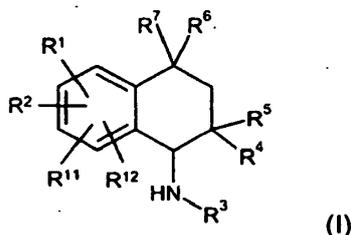
Derivados de tetrahidronaftaleno, procedimientos para su preparación y su utilización como agentes anti-inflamatorios

5 La presente solicitud de patente reivindica la prioridad de la solicitud de patente europea EP06090031.3 (fecha de solicitud:15.3.2006), ella reivindica además todas las ventajas de la presentación de la solicitud de patente de los EE.UU. 60/784,441 (fecha de solicitud: 22.3.2006, US provisional application).

10 El invento se refiere a derivados de tetrahidronaftaleno, a procedimientos para su preparación y a su utilización como agentes anti-inflamatorios (= inhibidores de inflamaciones).

A partir del estado de la técnica (véase el documento de solicitud de patente internacional WO 2005/034939) se conocen unos agentes anti-inflamatorios cíclicos de la fórmula general I

15



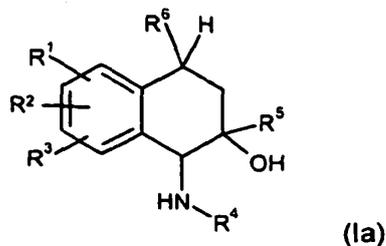
mostrando estos compuestos en un experimento unas disociaciones de efectos entre los efectos anti-inflamatorios y los indeseados efectos metabólicos. Además, estos compuestos tienen una selectividad mejorada frente a otros receptores de esteroides.

20

Sorprendentemente, se ha encontrado, por fin, que los compuestos de las fórmulas (Ia) están especialmente disociados en lo que respecta a los efectos secundarios, que se pueden medir *in vitro* en forma de la inducción de TAT.

25

El presente invento se refiere por lo tanto a unos compuestos de la fórmula general (Ia)



30

en la que

I) los radicales R^1 , R^2 y R^3 se escogen independientemente unos de otros entre el conjunto que se compone de -OH, O-CH₃, Cl, F, H,

35

II) el radical R^4 se escoge entre el conjunto que se compone de

2-metilquinolin-5-ilo
 2-metilquinazolin-5-ilo
 2-etilquinazolin-5-ilo
 7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilo,
 8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilo,
 7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilo,
 quinolin-2(1H)-on-5-ilo,
 7-fluoro-quinolin-2(1H)-on-5-ilo,
 8-fluoro-quinolin-2(1H)-on-5-ilo,
 isocromen-1-on-5-ilo,
 2-metil-ftalazin-1-on-5-ilo,
 isoquinolin-2(1H)-on-5-ilo,

45

III) el radical R^5 representa $-CF_3$ y

IV) el radical R^6 se escoge entre $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_2-CH_3$, o $-CH=CH_2$,

5 así como sus estereoisómeros o sus sales con aniones fisiológicamente compatibles,

caracterizado porque los compuestos se presentan en la configuración 1α , 2α , 4β de la estructura fundamental del 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol o porque los compuestos se presentan en la configuración 5α , 6α , 8β de la estructura fundamental del 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol.

10 Los compuestos conformes al invento están caracterizados porque los compuestos enantiómeros se presentan en la configuración 1α , 2α , 4β de la estructura fundamental del 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol.

Basándose en las reglas de la nomenclatura IUPAC, esto corresponde, en el caso de una sustitución del tetrahidronaftaleno con 1,6-dihidroxi, a la configuración 5α , 6α , 8β de la estructura fundamental del 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol (véanse los Ejemplos).

15 Un subconjunto especialmente preferido, tal como se ha divulgado para el presente invento, lo constituyen los radicales y todas sus combinaciones subordinadas, que son ilustrados/as por los Ejemplos.

20 **Definiciones:**

Los reactivos, que se emplean eventualmente durante la síntesis, son adquiribles comercialmente o las síntesis publicadas de los correspondientes reactivos pertenecen al estado de la técnica, o las síntesis publicadas se pueden usar análogamente.

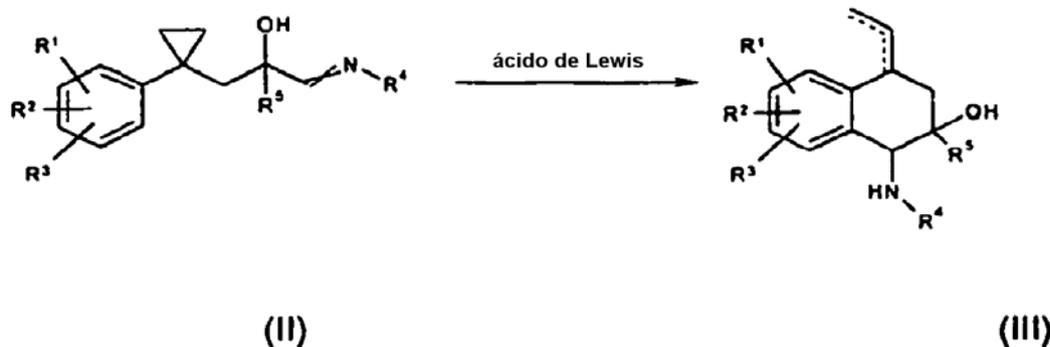
25 Los estereoisómeros conformes al invento de la fórmula general la se pueden presentar en forma de estereoisómeros debido a la presencia de centros de asimetría. Son objeto del presente invento todos los estereoisómeros posibles (p.ej.: RRR, RRS, RSR, SRR, RSS, SRS, SSR, SSS), tanto en forma de racematos como también en una forma pura en cuanto a los enantiómeros. El concepto de estereoisómeros comprende también todos los posibles diastereoisómeros y regioisómeros y tautómeros (p.ej. tautómeros ceto-enólicos), en los que se pueden presentar los estereoisómeros conformes al invento, que son por consiguiente asimismo un objeto del invento.

35 Como estereoisómeros conformes al invento del compuesto descrito se mencionan aquellos (1,2,3,4)-tetrahidronaftalenos, que llevan la configuración $(1S, 2R, 4R)$ o $(1S, 2R, 4S)$ como configuración absoluta en la estructura fundamental del 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol. Debido a las reglas de la nomenclatura IUPAC, esto corresponde, en el caso de la sustitución con 1,6-dihidroxi del tetrahidronaftaleno, a la configuración $(5S, 6R, 8R)$ de la estructura fundamental del 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol (véanse los Ejemplos), o respectivamente a la configuración $(5S, 6R, 8S)$.

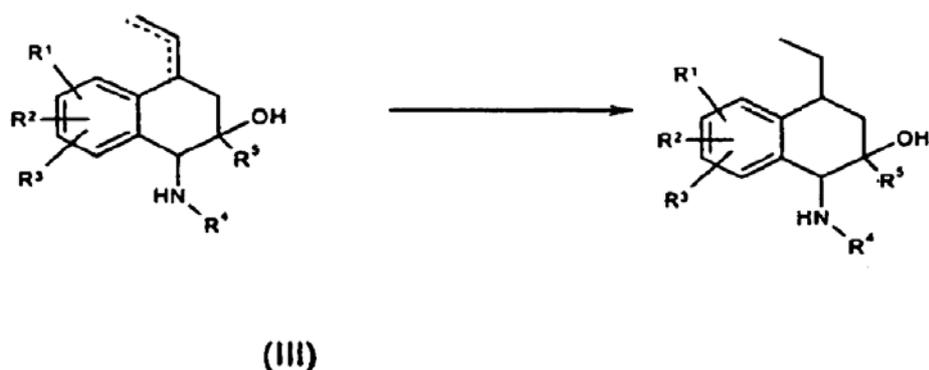
40 Los estereoisómeros conformes al invento se pueden presentar también en forma de sales con aniones fisiológicamente compatibles, por ejemplo, en la forma del hidrocloreto, sulfato, nitrato, fosfato, pivalato, maleato, fumarato, tartrato, benzoato, mesilato, citrato o succinato.

45 Los compuestos conformes al invento se preparan

a) generando según métodos conocidos a partir del estado de la técnica los compuestos precursores de cadena abierta de la fórmula general (II), en los que los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados indicados en la reivindicación 1



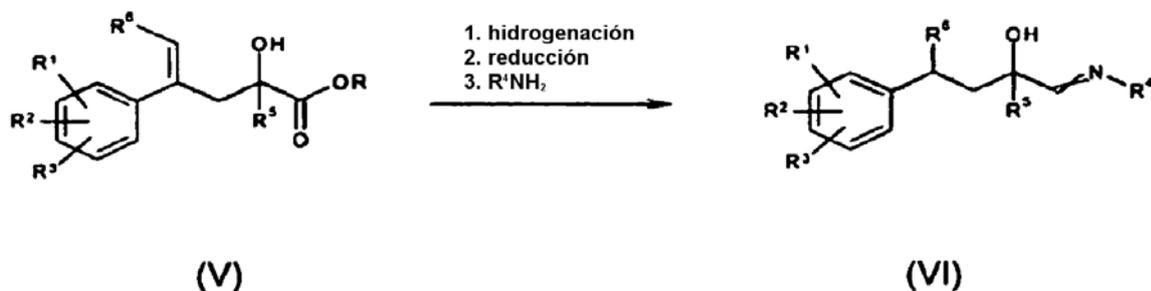
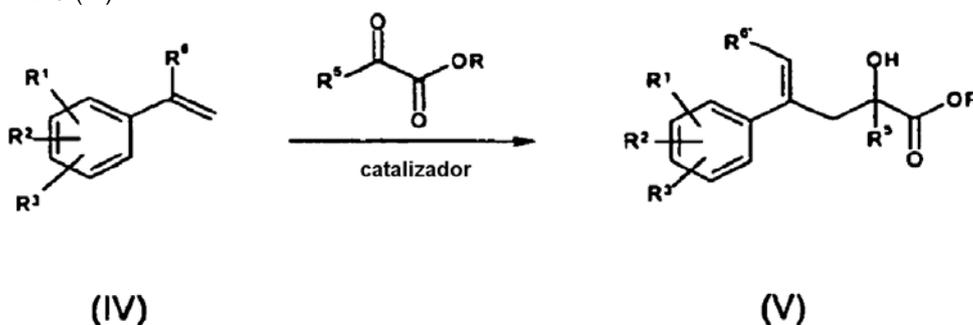
50



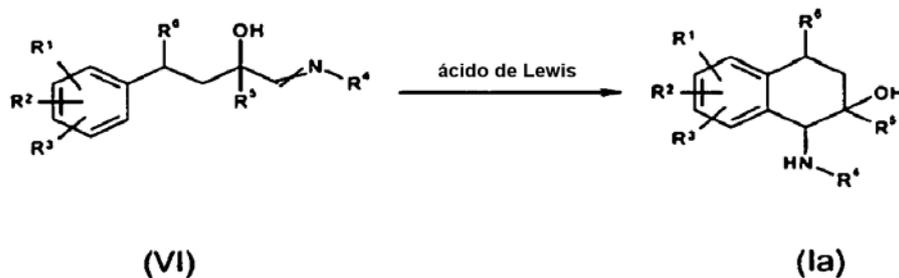
que luego se ciclizan y se transponen o bien sin ningún reactivo adicional o mediante adición de ácidos inorgánicos u orgánicos o de ácidos de Lewis, bajo unas temperaturas situadas en el intervalo de -70 a +80°C (de manera preferida en el intervalo de -30°C a +80°C) para dar los compuestos de la fórmula general (III). Una hidrogenación catalítica, que se puede llevar a cabo eventualmente de un modo diastereoselectivo, proporciona entonces los compuestos de la fórmula general (Ib), en la que R⁶ corresponde a un grupo etilo.

b) mediante el recurso de que unos estirenos de la fórmula general (IV), que se han preparado según métodos conocidos a partir del estado de la técnica, se transforman mediante una reacción de eno realizada eventualmente de un modo enantioselectivo, con ácidos de Lewis quirales, en los compuestos de la fórmula general (V). Como ácidos de Lewis quirales para la preparación enantioselectiva de la función cuaternaria de alcohol se pueden utilizar: (R)- o (S)-SEGPPOS-PdCl₂ (Mikami y colaboradores *Tetrah. Asymm.* 2004, 15, 3885-89), (R)- o (S)-BINOL-Ti(OiPr)₂ (Ding y colaboradores *Tetrah. Lett.* 2004, 45, 2009-12), (R)- o (S)-Cu^tBuBOX₂, (R)- o (S)-Cu^tPrBOX₂, (R)- o (S)-Cu PhBOX₂, (R)- o (S)-Cu AdaBOX₂ (Evans y colaboradores *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7936-43), (R)- o (S)-^tPr-pybox Yb(OTf)₃, (R)- o (S)-^tBu-pybox Yb(OTf)₃, (R)- o (S)-Ph-pybox Yb(OTf)₃ (Qian y colaboradores *Tetrah. Asymm.* 2000, 11, 2347-57).

Mediante reducción, hidrogenación y aminación, según métodos conocidos para un experto en la especialidad, se prepara la imina (VI)



20



que luego se cicliza o bien sin ningún reactivo adicional o mediante adición de ácidos inorgánicos u orgánicos o de ácidos de Lewis bajo unas temperaturas situadas en el intervalo de -70°C a $+80^{\circ}\text{C}$ (de manera preferida en el intervalo de -30°C a $+80^{\circ}\text{C}$) para dar los compuestos de la fórmula general (Ia). Los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , que se han definido de un modo general en las fórmulas antes expuestas, tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

Por consiguiente, también constituye un objeto del presente invento un método para la preparación de los estereoisómeros de la fórmula general (Ia), que está caracterizado porque las iminas de la fórmula general (VI) o (II) se ciclizan luego o bien sin ningún reactivo adicional, en el seno de un disolvente o de ácidos orgánicos concentrados, o mediante adición de ácidos inorgánicos u orgánicos o de ácidos de Lewis, a unas temperaturas situadas en el intervalo de -70°C a $+80^{\circ}\text{C}$ (de manera preferida en el intervalo de -30°C a $+80^{\circ}\text{C}$) para dar los estereoisómeros de la fórmula general (Ia) o (III), así como sus compuestos precursores directos de la fórmula (V).

Las nuevas iminas (IV) destinadas a la ciclización son asimismo un objeto del presente invento, en particular las que se han divulgado a través de los Ejemplos.

Un procedimiento especialmente preferido es el método para la preparación de compuestos de la fórmula general (V), en el que como catalizadores de la reacción enantioselectiva de eno se emplean $[\text{Cu}(\text{S,S})\text{bis}(\text{terc.}-\text{butiloxazolina})](\text{SbF}_6)_2$ o $[\text{Cu}(\text{R,R})\text{bis}(\text{terc.}-\text{butiloxazolina})](\text{SbF}_6)_2$, y se consiguen unos excesos enantioméricos de hasta 95 %, que se pueden aumentar todavía más mediante una cristalización.

Los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros de la fórmula general (V) se pueden transformar entonces mediante métodos cromatográficos de separación en presencia de gel de sílice, en la etapa del aldehído hidrogenado o de la imina, en los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros de la fórmula (VI).

Ciertos métodos diastereoselectivos de hidrogenación se pueden emplear alternativamente para obtener el compuesto puro en cuanto a los enantiómeros de la fórmula general (VI).

Como catalizadores para las hidrogenaciones catalíticas antes mencionadas entran en cuestión:

1. Paladio sobre carbón

2. Níquel Raney

3. Catalizadores de rodio con ligandos quirales, tales como los que se describen en las siguientes publicaciones:

- Weissenstein y colaboradores, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 160-164

- Imwinkelried y colaboradores, *Chimia* **1997**, 51, 300

4. Catalizadores de iridio con ligandos quirales, tales como los que se describen en las siguientes publicaciones:

- Pfaltz y colaboradores, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2023-2026

- Blaser y colaboradores, *Chimia* **1999**, 53, 275

5. Catalizadores de rutenio con ligandos quirales, tales como los que se describen en la siguiente publicación:

- *Chirality* **2000**, 12, 514-522

Otro objeto adicional del invento son por consiguiente unos ésteres puros en cuanto a los enantiómeros de la fórmula (VII)



que se pueden obtener por métodos diastereoselectivos de hidrogenación o por separaciones de diastereoisómeros.

5 La fijación de las sustancias al receptor de glucocorticoides (GR) y a otros receptores de hormonas esteroideas (el receptor de mineralocorticoides (MR), el receptor de progesterona (PR) y el receptor de andrógenos (AR)) se comprueba con ayuda de unos receptores preparados por vía recombinante. Para las investigaciones de fijación se emplean unas preparaciones citosólicas de células Sf9, que habían sido infectadas con baculovirus recombinantes, que codifican el GR. En comparación con la sustancia de referencia [³H]-dexametasona, las sustancias muestran una alta afinidad para el GR.

10 Como un mecanismo molecular esencial para el efecto anti-inflamatorio de los glucocorticoides se considera la inhibición, mediada por el GR, de la transcripción de citocinas, moléculas de adhesión, enzimas u otros factores pro-inflamatorios. Esta inhibición es efectuada a través de una interacción del GR con otros factores de transcripción, p.ej. el AP-1 y el NF-kappa-B (para una recopilación véase la cita de Cato ACB y Wade E, *BioEssays* **18**, 371-378, 1996).

15 Los estereoisómeros conformes al invento de la fórmula general la inhiben la secreción de la citocina IL-8, provocada por lipopolisacáridos (LPS), en el linaje celular de monocitos humanos THP-1.

20 El efecto anti-inflamatorio de los estereoisómeros de la fórmula general la se ensayó en un experimento con animales mediante ensayos de la inflamación inducida por aceite crotonico en ratas y/o en ratones (*J. Exp. Med.* (1995), **182**, 99-108). Para esto, se aplicó a los animales aceite crotonico en una solución etanólica por vía tópica sobre las orejas. Las sustancias de ensayo se aplicaron al mismo tiempo o dos horas antes del aceite crotonico asimismo por vía local o sistémica. Después de 16-24 horas se midieron: el peso de las orejas como medida para el edema inflamatorio, la actividad de peroxidasa como medida para las inmigraciones de granulocitos y la actividad de elastasa como medida para la inmigración de granulocitos neutrófilos. Los estereoisómeros de la fórmula general la inhiben en este ensayo después de una aplicación tanto por vía tópica como también sistémica, a los tres parámetros de inflamación que arriba se han mencionado.

30 Uno de los efectos indeseados más frecuentes de una terapia con glucocorticoides es la denominada "diabetes causada por esteroides" [compárese la cita de Hatz, HJ, *Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien* [Glucocorticoides: fundamentos inmunológicos, farmacología y pautas de conducta en terapias], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. La causa de esto es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por inducción de las enzimas responsables de ésta y por medio de aminoácidos libres, que se forman a partir de la descomposición de proteínas (efecto catabólico de los glucocorticoides). Una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado es la tirosinaminotransferasa (TAT). La actividad de esta enzima se puede determinar fotométricamente a partir de materiales homogeneizados de hígado y constituye una buena medida para los indeseados efectos metabólicos de los glucocorticoides. Para realizar la medición de la inducción de TAT, los animales fueron sacrificados 8 horas después de la administración de las sustancias a ensayar, se extrajeron los hígados y se midió la actividad de TAT en el material homogeneizado. Los estereoisómeros de la fórmula general la no inducen, o sólo inducen en pequeño grado, a la tirosinaminotransferasa en este ensayo en unas dosis, en las que ellos tienen una actividad anti-inflamatoria.

45 A causa de su efecto anti-inflamatorio y de sus adicionales efectos anti-alérgicos, inmunosupresores y anti-proliferativos, los estereoisómeros conformes al invento de la fórmula general la pueden encontrar utilización como medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de los siguientes estados patológicos en los casos de animales mamíferos y de seres humanos: En este contexto el concepto "ENFERMEDAD" representa a las siguientes indicaciones:

- 50 (i) Enfermedades pulmonares, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicamente, de cualquier génesis, sobre todo el asma bronquial
 - Bronquitis de diversas génesis
 - Todas las formas de las enfermedades pulmonares restrictivas, sobre todo la alveolitis alérgica

- Todas las formas del edema pulmonar, sobre todo el edema pulmonar tóxico,
 - Sarcoidosis y granulomatosis, en particular la enfermedad de Boeck
- 5 (ii) Enfermedades reumáticas / enfermedades autoinmunitarias / enfermedades de las articulaciones, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Todas las formas de enfermedades reumáticas, en particular artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática,
 - Artritis reactiva
- 10 - Enfermedades inflamatorias de las partes blandas de otra génesis
- Síntomas artríticos en el caso de enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis)
 - Artritis traumáticas
 - Colagenosis de cualquier génesis, p.ej. lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, el síndrome de Still, el síndrome de Felty
- 15 (iii) Alergias, que van acompañadas de procesos inflamatorios y/o proliferativos:
- Todas las formas de reacciones alérgicas, p.ej. el edema de Quincke, catarro del heno, picadura de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados sanguíneos, agentes de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto,
- 20 (iv) Inflamaciones vasculares (vasculitis)
- Panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso
- (v) Enfermedades dermatológicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- 25 - Dermatitis atópica (sobre todo en el caso de niños)
- Psoriasis
 - Pitiriasis rubra pilaris
 - Enfermedades eritematosas, provocadas por diferentes noxos (agentes nocivos), p.ej. por radiaciones, productos químicos, quemaduras, etc.,
- 30 - Dermatitis ampollosas (con ampollas)
- Enfermedades del círculo de formas liquenoides,
 - Prurito (p.ej. de génesis alérgica)
 - Eccema seborreico
 - Círculo de formas de la rosácea
- 35 - Pemphigus vulgaris
- Eritema exudativo multiforme
 - Balanitis
 - Vulvitis
 - Caída del cabello, tal como alopecia areata
- 40 - Linfomas cutáneos de células T
- (vi) Enfermedades renales, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Síndrome nefrótico,
 - Todas las nefritis
- 45 (vii) Enfermedades hepáticas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Descomposición aguda de células hepáticas
 - Hepatitis agudas de diversas génesis, p.ej. inducidas por virus, agentes tóxicos o medicamentos
 - Hepatitis crónicamente agresivas y/o crónicamente intermitentes
- 50 (viii) Enfermedades gastrointestinales, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Enteritis regional (enfermedad de Crohn)
 - Colitis ulcerosa
- 55 - Gastritis
- Esofagitis por reflujo
 - Gastroenteritis de otras génesis, p.ej. esprue indígena
- (ix) Enfermedades proctológicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- 60 - Eccema anal
- Fisuras,
 - Hemorroides
 - Proctitis idiopática
- 65 (x) Enfermedades oculares, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Queratitis alérgica, uveítis, iritis,
 - Conjuntivitis
 - Blefaritis
 - Neuritis en los nervios ópticos
 - Corioditis
 - Oftalmia simpática
- 5
- (xi) Enfermedades de la región del cuello, de la nariz y de las orejas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Rinitis alérgica, catarro del heno,
 - Otitis externa, causada por ejemplo por un eccema de contacto, una infección, etc.
 - Otitis media
- 10
- (xii) Enfermedades neurológicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- Edema cerebral, sobre todo un edema cerebral debido a un tumor
 - Esclerosis múltiple
 - Encefalomiелitis aguda
 - Meningitis
 - Diversas formas de ataques convulsivos, p.ej. convulsiones de BNS (convulsiones del síndrome de Blitz - Nick - Salaam)
- 15
- (xiii) Enfermedades sanguíneas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- Anemia hemolítica adquirida
 - Trombocitopenia idiopática
- 20
- (xiv) Enfermedades tumorales, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos tales como p.ej. carcinomas o sarcomas
- Leucemia linfática aguda
 - Linfomas malignos
 - Granulomatosis linfáticas
 - Linfosarcomas
 - Formaciones de metástasis extendidas, sobre todo en el caso de carcinomas de mamas, bronquios y próstata
- 25
- (xv) Enfermedades endocrinas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos tales como p.ej.:
- Orbitopatía endocrina
 - Crisis tireotóxica,
 - Tiroiditis de Quervain
 - Tiroiditis de Hashimoto
 - Enfermedad de Basedow
- 30
- (xvi) Trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto frente al anfitrión
- 35
- (xvii) Estados graves de choque, p.ej. un choque anafiláctico, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
- 40
- (xviii) Emesis, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos
- p.ej. en combinación con un agente antagonista de los receptores 5-HT3 en el caso de vómitos causados por agentes citostáticos
- 45
- (xix) Dolores en el caso de una génesis inflamatoria, p.ej. un lumbago.
- 50
- (xx) Terapias de sustitución en los casos de:
- Insuficiencia primaria congénita de las cápsulas suprarrenales, p.ej. el síndrome adrenogenital congénito
 - insuficiencia primaria adquirida de las cápsulas suprarrenales, p.ej. la enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmunitaria, postinfecciosa, tumores, metástasis, etc.
 - insuficiencia secundaria congénita de las cápsulas suprarrenales, p.ej. hipopituitarismo congénito
 - insuficiencia secundaria adquirida de las cápsulas suprarrenales, p.ej. postinfecciosa, tumores, etc.
- 55
- Los medicamentos, que contienen los estereoisómeros de la fórmula general Ia, muestran una actividad especial en el caso de las siguientes enfermedades:
- 60
1. Enfermedades pulmonares
 2. Enfermedades reumáticas/autoinmunitarias
 3. Enfermedades dermatológicas
- 65

4. Enfermedades degenerativas de las articulaciones
5. Inflamaciones vasculares
6. Enfermedad de injerto frente al anfitrión
7. Estados graves de choque
- 5 8. Emesis, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos
9. Dolor en el caso de una génesis inflamatoria.

Además de esto, los estereoisómeros conformes al invento de la fórmula general la se pueden emplear para la
 10 terapia y la profilaxis de otros estados patológicos, no mencionados arriba, para los que hoy en día se utilizan
 glucocorticoides sintéticos (véase para ello la cita de Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen,
 Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Todas las indicaciones (i) hasta (xx) antes mencionadas se describen detalladamente en la cita de Hatz, HJ,
 15 Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche
 Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

Para los efectos terapéuticos en los casos de los estados patológicos antes mencionados, la dosis apropiada es
 20 diversa, y depende por ejemplo de la intensidad de la acción del compuesto de la fórmula general (Ia), del anfitrión,
 del tipo de la administración, y del tipo y de la gravedad de los estados que se han de tratar, así como de la
 utilización como agente profiláctico o terapéutico.

El invento se refiere a la utilización de los compuestos/estereoisómeros reivindicados para la preparación de
 medicamentos.

25 El invento se refiere además a

- (i) la utilización de uno de los estereoisómeros conformes al invento de la fórmula general la o de sus
 mezclas, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una ENFERMEDAD;
- 30 (iii) una composición farmacéutica para el tratamiento de una ENFERMEDAD, cuyo tratamiento abarca uno de
 los estereoisómeros conformes al invento o una de sus mezclas y por lo menos una sustancia coadyuvante
 y/o de vehículo farmacéutica.

Por lo general, en el caso de animales son de esperar unos resultados satisfactorios cuando las dosis diarias
 35 comprenden un intervalo de 1 µg a 100.000 µg del compuesto conforme al invento por kg de peso corporal. En el
 caso de animales mamíferos de mayor tamaño, por ejemplo en el de un ser humano, una dosis diaria recomendada
 está situada en el intervalo de 1 µg a 100.000 µg por kg de peso corporal. Se prefiere una dosis de 10 a 30.000 µg
 por kg de peso corporal, y se prefiere más una dosis de 10 a 10.000 µg por kg de peso corporal.

40 Por ejemplo, esta dosis se administra convenientemente varias veces por día. Para el tratamiento de un choque
 agudo (p.ej. un choque anafiláctico) se pueden añadir unas dosis individuales, que están situadas manifiestamente
 por encima de las dosis mencionadas.

La formulación de los preparados farmacéuticos sobre la base de los nuevos compuestos se efectúa de una manera
 45 en sí conocida, siendo elaborada la sustancia activa junto con las sustancias de vehículo, los materiales de relleno,
 los agentes influyentes sobre la descomposición, los agentes aglutinantes, los agentes retenedores de la humedad,
 los agentes de deslizamiento, los agentes de absorción, los agentes diluyentes, los agentes correctores del sabor,
 los agentes colorantes, etc., que son habituales en la galénica, y siendo transformada en la deseada forma de
 50 aplicación. En este contexto hay que remitirse a la obra Remington's Pharmaceutical Science, 15ª edición, Mack
 Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Para la aplicación por vía oral entran en consideración en particular tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, polvos,
 granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

55 Para la aplicación por vía parenteral son posibles unas formulaciones para inyección e infusión.

Para la inyección intraarticular se pueden utilizar unas suspensiones de cristales adecuadamente preparadas.

60 Para la inyección intramuscular pueden encontrar utilización soluciones o suspensiones inyectables acuosas y
 oleosas, y correspondientes formulaciones de depósito (de liberación regulada).

Para la aplicación por vía rectal, los nuevos compuestos se pueden utilizar en forma de supositorios, cápsulas,
 soluciones (p.ej. en forma de clismas) y pomadas, tanto para la terapia sistémica como también para la terapia local.

65 Para la aplicación por vía pulmonar de los nuevos compuestos, éstos se pueden utilizar en forma de aerosoles y
 materiales inhalados.

Para la aplicación por vía local a los ojos, al conducto auditivo externo, al oído central, a la cavidad nasal y a los senos nasales accesorios, los nuevos compuestos pueden utilizarse en forma de gotas, pomadas y tinturas en correspondientes formulaciones farmacéuticas.

5 Para la aplicación por vía tópica son posibles unas formulaciones en forma de geles, pomadas, pomadas grasas, cremas, pastas, polvos para espolvorear, leche y tinturas. La dosificación de los compuestos de la fórmula general la debería ser en estas formulaciones de 0,01 % - 20 %, con el fin de conseguir un suficiente efecto farmacológico.

10 El invento abarca asimismo los compuestos conformes al invento de la fórmula general la como una sustancia activa terapéutica. Además, pertenecen al invento los compuestos conformes al invento de la fórmula general la como una sustancia activa terapéutica en común con sustancias coadyuvantes y de vehículo farmacéuticamente compatibles y aceptables.

15 Asimismo, el invento abarca una composición farmacéutica que contiene uno de los compuestos conformes al invento, farmacéuticamente activos, o una de sus mezclas o una de sus sales farmacéuticamente compatibles y una sal farmacéuticamente compatible o sustancias coadyuvantes farmacéuticamente compatibles y sustancias de vehículo.

20 El invento se refiere además a los compuestos (la) para la utilización en terapias de combinación o en composiciones combinadas, en las que se administra un agente agonista del receptor de glucocorticoides (GR) de la fórmula (la) o una sal farmacéuticamente apropiada del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un agente agonista del GR de la fórmula (la) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o bien al mismo tiempo (eventualmente en la misma composición) o de manera consecutiva en común con uno o varios medicamentos
25 destinados al tratamiento de uno de los estados patológicos arriba reseñados. Por ejemplo, para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma o rinitis alérgica, un agente agonista del GR del presente invento se puede combinar con uno o varios medicamentos destinados al tratamiento de uno de tales estados. Allí donde se administra por inhalación una tal combinación de un agente agonista del GR de la fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el medicamento que se ha de combinar se
30 puede seleccionar entre la siguiente lista:

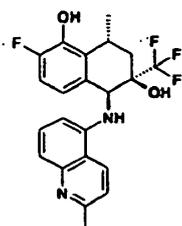
- un agente inhibidor de la PDE4 inclusive un agente inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un agente agonista del adrenoceptor de β_2 sub2. Selectivo, tal como por ejemplo metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol;
- un agente antagonista del receptor de muscarina (por ejemplo un agente antagonista de M1, M2 o M3, tal como por ejemplo un agente antagonista de M3 selectivo) tal como por ejemplo bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- un agente modulador de la función del receptor de quimiocinas (tal como por ejemplo un agente antagonista del receptor de CCR1); o
- 45 • un agente inhibidor de la función de la cinasa de p38.

Para otro objeto del presente invento, una tal combinación con un agente agonista del GR de la fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se emplea para el tratamiento de la COPD, el asma o la rinitis alérgica, y se
50 puede administrar mediante inhalación o por vía oral en combinación con una xantina (tal como por ejemplo aminofilina o teofilina), que se pueden administrar asimismo mediante inhalación o por vía oral.

Parte experimental

Ejemplo 1

55



(5α,6α,8β)-2-Fluoro-8-metil-5-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol*4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal:*

5 41,8 g (639 mmol) de polvo de zinc y 874 mg (3,1 mmol) de cloruro de plomo(II) se suspenden en 557 ml de THF (tetrahidrofurano) y a la temperatura ambiente se añaden 39 ml (556 mmol) de dibromometano. Se agita durante otros 30 minutos y a 0°C se añaden gota a gota 68,8 ml (68,8 mmol) de una solución 1 M de cloruro de titanio(IV) en diclorometano. Se retira el baño de refrigeración y, después de 30 minutos a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 13,6 g (80,8 mmol) de 1-(3-fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ona (*Chem. Commun.* **2000**, 14, 1323-4) en 139 ml de THF. Se agita durante otras 1,5 horas a la temperatura ambiente. Se diluye con dietil-éter y la mezcla de reacción se vierte con precaución sobre una mezcla de ácido clorhídrico 4 M y de hielo. Se separan las fases, se extrae con dietil-éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano e isopropil-éter de 0-5 %) y se obtienen 9,5 g de 2-fluoro-6-(1-metilenetil)anisol.

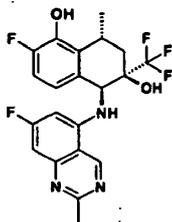
15 A 1,56 g (5,7 mmol) de 1,1'-bi-2-naftol se le añaden 5,7 ml (2,85 mmol) de una solución 0,5 M de tetrakisopropilato de titanio en tolueno y la solución de color rojo se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añaden 9,5 g (57,2 mmol) de 2-fluoro-6-(1-metilenetil)anisol y 12,5 ml (95 mmol) de trifluoropiruvato de etilo y se calienta la mezcla durante 18 horas a 140°C. Después de haber enfriado, se purifica inmediatamente mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-5 %) y se obtienen 8,9 g del éster etílico de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pent-4-enoico. 8,9 g (26,5 mmol) del éster etílico de ácido de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pent-4-enoico se disuelven en 200 ml de metanol y en 2 ml de ácido acético y se añaden 890 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La suspensión se agita durante 1,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión normal hasta llegar a una absorción de hidrógeno de 560 ml. La mezcla se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Después de haber eliminado el disolvente, se obtienen 8,6 g del éster etílico de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanoico. 8,6 g (25,4 mmol) del éster etílico de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanoico se enfrían a -30°C en 350 ml de dietil-éter y en el transcurso de 15 minutos se añaden en porciones 1,7 g (44,7 mmol) de hidruro de litio y aluminio en estado sólido. Se agita durante 1,5 horas, aumentando la temperatura a -15°C, luego se añaden gota a gota consecutivamente acetato de etilo y agua, y se agita durante una hora más hasta que se haya formado un material precipitado, que sea bien filtrable. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío. La separación por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 0-15 %) proporciona 3,1 g de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal

35 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,13 (d, 3H), 2,25 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 3,33 (qdd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 6,92-6,99 (m, 3H), 9,12 (s, 1H),

40 0,72 g de (2*R**,4*S**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,21 (d, 3H), 2,33 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 3,30 (qdd, 1H), 3,74 (s, 1H) 3,94 (s, 3H), 6,90-6,99 (m, 3H), 9,71 (s, 1H)

y 2,0 g de un alcohol.
175 mg (0,60 mmol) de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal, 103 mg (0,63 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 0,3 ml de tetraetilato de titanio se agitan en 20 ml de tolueno durante 2 h a 100°C. Después de haber enfriado, se vierte en agua y se agita posteriormente de manera enérgica. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío, y se obtienen 230 mg de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[(2-metilquinolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)pentan-2-ol como un producto en bruto. A 230 mg de la imina en bruto en 12 ml de CH₂Cl₂ se añaden gota a gota a -30°C 6 ml (6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro. Se deja calentar a la temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La tanda se mezcla con una solución saturada de NaHCO₃, las fases se separan, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂, las fases orgánicas reunidas se secan (sobre Na₂SO₄) y se concentra por evaporación en vacío. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-75 %) proporciona 145 mg del producto.

55 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,39 (d, 3H), 1,82 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,64 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

Ejemplo 2

5 (5 α ,6 α ,8 β)-2-Fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 250 mg (0,85 mmol) de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal, 185 mg (1,05 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina y 0,4 ml de tetraetilato de titanio para formar (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. 430 mg de la imina en bruto, que se ha obtenido de esta manera, se ciclizan análogamente al Ejemplo 1 a -30°C con 8 ml (8 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo 0-75 %) proporciona 67 mg de producto.

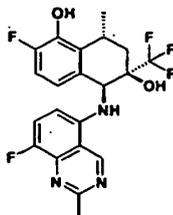
¹H-RMN (300 MHz, CO₃OD); δ = 1,44 (d, 3H), 1,88 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,40 (qdd, 1H), 5,25 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,7,4 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 9,49 (s, 1H).

Ejemplo 2A/2B

El (5 α ,6 α ,8 β)-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol se separa en los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros mediante una HPLC quiral preparativa (Chiracel OD 5 μ):

Enantiómero (+): HPLC analítica : R_t = 5,5 min (Chiralcel OD 5 μ , 250x4,6 mm, con un gradiente de mezclas de hexano y etanol de 5 =>50 %(20'), caudal 1 ml/min)

Enantiómero (-): HPLC analítica: R_t = 8,7 min (Chiralcel OD 5 μ , 250x4,6 mm, con un gradiente de mezclas de hexano y etanol de 5=>50 %(20'), caudal 1 ml/min)

Ejemplo 3

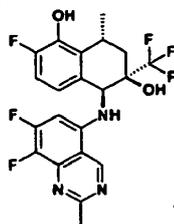
30 (5 α ,6 α ,8 β)-2-Fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 150 mg (0,5 mmol) de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal, 90 mg (0,5 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina y 0,2 ml de tetraetilato de titanio para formar (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. 230 mg de la imina en bruto, que se ha obtenido de esta manera, se ciclizan análogamente al Ejemplo 1 a -30°C con 4 ml (4 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 50 %) proporciona 42 mg del producto.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,42 (d, 3H), 1,85 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,41 (qdd, 1H), 5,16 (s, 1H), 6,73 - 6,80 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 9,58 (s, 1H).

40

Ejemplo 4



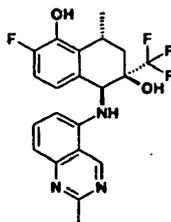
(5 α ,6 α ,8 β)-5-[(7,8-Difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-fluoro-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

5 Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 150 mg (0,5 mmol) de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal, 100 mg (0,51 mmol) de 5-amino-7,8-difluoro-2-metilquinazolina y 0,2 ml de tetraetilato de titanio para formar (2*R**,4*R**)-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)imino]-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol. 240 mg de la imina en bruto, que se ha obtenido de esta manera, se ciclizan análogamente al Ejemplo 1 a -30°C con 4 ml (4 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 50 %) proporciona 30 mg del producto.

10 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,44 (d, 3H), 1,87 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,40 (qdd, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).

15

Ejemplo 5

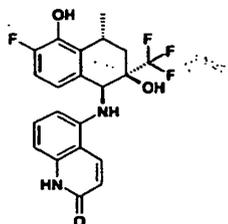


(5 α ,6 α ,8 β)-2-Fluoro-8-metil-5-[-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

20 Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 135 mg (0,46 mmol) de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal, 100 mg (0,63 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina y 0,23 ml de tetraetilato de titanio para formar (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[(2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. 260 mg de la imina en bruto, que se ha obtenido de esta manera, se ciclizan análogamente al Ejemplo 1 a -30°C con 5 ml (5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-75 %) proporciona 56 mg del producto.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,44 (d, 3H), 1,87 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,41 (qdd, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 9,56 (s, 1H).

Ejemplo 6

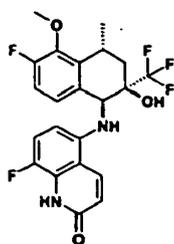


30 5-[(5 α ,6 α ,8 β)-1,6-Dihidroxi-2-fluoro-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-5-il]amino}quinolin-2(1*H*)-ona
 Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 250 mg (0,46 mmol) de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal, 132 mg (0,63 mmol) de 5-aminoquinolona y 0,4 ml de tetraetilato de titanio para formar 5-[(2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}quinolin-2(1*H*)-ona. 64 mg de la imina purificada mediante una cromatografía en columna (en presencia de gel de sílice, con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo 0-75 %) se ciclizan análogamente al Ejemplo 1 a -30°C con 1,5 ml (1,5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-75 %) proporciona 52 mg del producto.

35

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,42 (d, 3H), 1,84 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 3,40 (qdd, 1H), 5,08 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,17 (d, 1H),

5 Ejemplo 7



8-Fluoro-5-(((1 α ,2 α ,4 β)-6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-quinolin-2(1H)-ona

5-Amino-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona:

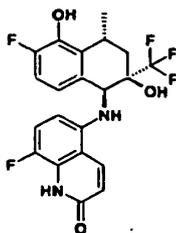
10 La 5,8-difluoroquinolin-2(1H)-ona y 1,18 g (8,2 mmol) de Cu_2O se mezclan en 620 ml de etilenglicol bajo 8 bares con NH_3 gaseoso. La mezcla de reacción se calienta durante 19 h a 190°C . Después de haber enfriado la mezcla de reacción y de haber eliminado el disolvente, el producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna (en presencia de gel de sílice, hexano; con un gradiente de mezclas de CH_2Cl_2 y MeOH de 0-5 %). Se obtienen 1,03 g de 5-amino-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona como un material sólido de color amarillo pálido.

15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6); δ = 5,58 (s, 2H), 6,23 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 11,28 (s, 1H).

Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 300 mg (1,01 mmol) de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal, 180 mg (1,01 mmol) de 5-amino-8-fluoroquinolona y 0,48 ml tetraisopropilato de titanio en 9 ml de xileno para formar 8-fluoro-5-(((2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentilidil]amino)quinolin-2(1H)-ona. 80 mg de una imina purificada mediante una cromatografía en columna (en presencia de gel de sílice, hexano; con un gradiente de mezclas de CH_2Cl_2 e i-PrOH de 0-5 %) se ciclizan análogamente al Ejemplo 1 a -40°C con 1,7 ml (1,5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado y el compuesto del Ejemplo 8 desdoblado en el éter.

20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,38 (d, 3H), 1,85 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,03 (s, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,80 - 7,05 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H).

Ejemplo 8



5-(((1 α ,2 α ,4 β)-6-Fluoro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

30 Se obtiene después de una purificación por cromatografía a partir del Ejemplo 7.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,40 (d, 3H), 1,83 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H).

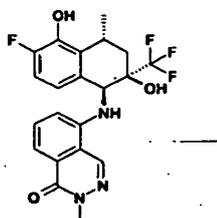
35 Ejemplo 8A/8B

La 5-(((1 α ,2 α ,4 β)-6-fluoro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona se desdobra por medio de una HPLC quiral preparativa (Chiracel OD 20 μ) en los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros:

40 Enantiómero (-): HPLC analítica: R_t = 7,71 min (Chirapak AD-H 5 μ , 150x4,6 mm, con un gradiente de mezclas de hexano y etanol de 5 % \rightarrow 50 % (20'), caudal 1 ml/min, 25°C).

Enantiómero (+): (ZK 376768): HPLC analítica: R_t = 9,53 min [Chirapak AD-H 5 μ , 150x4,6 mm, con un gradiente de mezclas de hexano y etanol de 5 % \rightarrow 50 % (20'), caudal 1 ml/min, 25°C).

Ejemplo 9

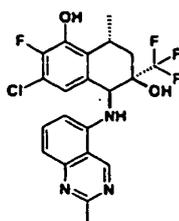


5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-6-Fluoro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2-metilftalazin-1-ona

Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 295 mg (1,0 mmol) de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal, 217 mg (1,0 mmol) de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona y 0,53 ml de tetraetilato de titanio para formar 5-[[[(2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]2-metilftalazin-1-ona. 590 mg de la imina en bruto, que se ha obtenido de esta manera, se ciclizan análogamente al Ejemplo 1 a -30°C con 10 ml (10 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-60 %) proporciona 204 mg del producto.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,43 (d, 3H), 1,86 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 3,40 (qdd, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,18 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 14



(5 α ,6 α ,8 β)-3-Cloro-2-fluoro-8-metil-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

4-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal:

A 10 g (68,2 mmol) de 3-cloro-2-fluorofenol en 68 ml de diclorometano y 7,7 ml (98,5 mmol) de piridina se añaden gota a gota a 0°C 5,1 ml (71,6 mmol) de cloruro de acetilo. Se agita la mezcla durante una hora y se añaden 100 ml de un ácido clorhídrico 1 M. Se extrae con diclorometano y se lava con agua. Después de haber secado sobre sulfato de sodio y de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen cuantitativamente 13 g del éster 3-cloro-2-fluoro-fenílico de ácido acético. 13 g (68,2 mmol) del éster 3-cloro-2-fluoro-fenílico de ácido acético en 6,9 ml de 1,2-diclorobenceno se añaden gota a gota mediando enfriamiento con hielo a 9,2 g (68,9 mmol) de tricloruro de aluminio en 6,9 ml de 1,2-diclorobenceno, y la mezcla se agita seguidamente durante 6 horas a 100°C. Se deja enfriar, se diluye con diclorometano y se vierte con precaución sobre una mezcla de ácido clorhídrico 4 M y de hielo. Las fases se separan, se extrae con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 10-50 %), y se obtienen 11,4 g de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona y 0,74 g de 1-(2-cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)etan-1-ona. 11,4 g (60,4 mmol) de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona se disuelven en acetona y se añaden 15,5 g (112 mmol) de carbonato de potasio y 6,9 ml (110 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se agita durante 7 horas a 70°C y a continuación el disolvente se elimina en una gran parte. El residuo se vierte en agua y se extrae con metil-*t*-butil-éter. Se lava con una solución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de sodio y, después de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 11,3 g de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ona. 27,1 g (415 mmol) de polvo de zinc y 640 mg (2,3 mmol) de cloruro de plomo(II) se suspenden en 400 ml de THF y a la temperatura ambiente se añaden 26 ml (230 mmol) de dibromometano. Se agita durante otros 30 minutos y mediando enfriamiento con un baño de hielo se añaden gota a gota 46,1 ml (46,1 mmol) de una solución 1 M de cloruro de titanio(IV) en diclorometano. Después de 30 minutos a 5-10°C, se añaden gota a gota 9,3 g (46,1 mmol) de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ona en 92 ml de THF a 5°C. Se agita durante otras 15 horas a la temperatura ambiente. Se diluye con dietil-éter y la mezcla de reacción se vierte con precaución sobre una mezcla de ácido clorhídrico 4 M y de hielo. Se separan las fases, se extrae con dietil-éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 10-40 %) y se obtienen 2,68 g de 3-cloro-2-fluoro-6-(1-metilenetil)-anisol.

A 760 mg (2,67 mmol) de 1,1'-bi-2-naftol se añaden 2,68 ml (1,34 mmol) de una solución 0,5 M de tetrakisopropilato

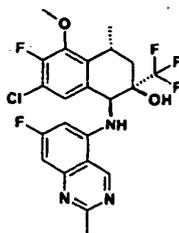
de titanio en tolueno y se agita la solución de color rojo durante una hora a la temperatura ambiente. Se añaden 5,07 g (28,1 mmol) de 3-cloro-2-fluoro-6-(1-metilenetil)-anisol y 3,25 ml (26,7 mmol) de trifluoropiruvato de etilo y se calienta la mezcla durante 17 horas a 140°C. Después de haber enfriado, se purifica inmediatamente mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de pentano y dietil-éter de 25-40 %), y se obtienen 1,47 g del éster etílico de ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pent-4-enoico. 1,47 g (3,97 mmol) del éster etílico de ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pent-4-enoico se enfrían en 40 ml de dietil-éter a -15°C y en el transcurso de 10 minutos se añaden en porciones 300 mg (7,9 mmol) de hidruro de litio y aluminio sólido. Se agita durante 1 hora, siendo la mezcla calentada hasta 0°C y vertida sobre una solución de cloruro de amonio. Se añade una solución saturada de ácido tartárico y se agita durante 30 minutos. Las fases se separan y se extrae múltiples veces con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío. La separación por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-50 %) proporciona 0,38 g de 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pent-4-enal y 0,15 g de un alcohol. 0,27 g de 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pent-4-enal se disuelven en 14 ml de metanol y en 0,3 ml de ácido acético y se añaden 27 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La suspensión se agita durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión normal hasta llegar a una absorción de hidrógeno de 46 ml. La mezcla se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Después de haber eliminado el disolvente, se obtienen 0,27 g de 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal como una mezcla de los diastereoisómeros.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,18 (d, 1,5H), 1,29 (d, 1,5H), 2,23 (dd, 0,5H), 2,30 (dd, 0,5H), 2,38 (dd, 0,5H), 2,55 (dd, 0,5H), 3,24 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,84 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 9,18 (s, 0,5H), 9,73 (s, 0,5H).

100 mg (0,3 mmol) de 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal, 48 mg (0,3 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina y 0,1 ml de tetraetilato de titanio se agitan en 9 ml de tolueno durante 2 h a 100°C. Después de haber enfriado, se vierte en agua y se agita enérgicamente. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío y se obtienen 130 mg de 4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[(2-metilquinolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol como producto en bruto. A 130 mg de la imina en bruto en 6 ml de CH₂Cl₂ a -30°C se añaden gota a gota 3 ml (3 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro. Se deja calentar durante 3 horas a -5°C. La tanga se mezcla con una solución saturada de NaHCO₃, las fases se separan, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan (sobre Na₂SO₄) y se concentra por evaporación en vacío. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-75 %) proporciona 30 mg como una mezcla del compuesto del título y de (5α,6α,8α)-3-cloro-2-fluoro-8-metil-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol (Ej. 23). La cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de una fase amínica (de Merck) con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina 25:3:1 proporciona 5 mg del producto.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,43 (d, 3H), 1,79 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,44 (qdd, 1H), 5,02 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 9,55 (s, 1H).

40 Ejemplo 15

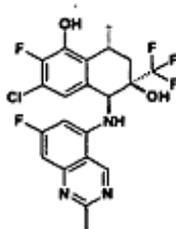


(5α,6α,8β)-3-Cloro-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-1-metoxi-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-6-ol

45 Análogamente al Ejemplo 14 se hacen reaccionar 100 mg (0,3 mmol) de 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal, 54 mg (0,3 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina y 0,1 ml de tetraetilato de titanio para formar 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol. 150 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 14 a -30°C con 2,5 ml (2,5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 50 %) y una subsiguiente cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de una fase amínica (de Merck) con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina 25:3:1 proporcionan 3,4 mg del producto y 3 mg del compuesto de dihidroxi del Ejemplo 16.

50 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,41 (d, 3H), 1,94 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,45 (ddq, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,91 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,54 (br, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 9,62 (s, 1H).

55

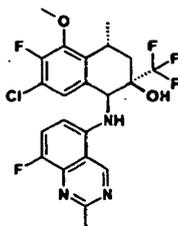
Ejemplo 16

5 (5 α ,6 α ,8 β)-3-Cloro-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Se obtiene como producto del Ejemplo 15, después de una separación mediante una cromatografía:

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,44 (d, 3H), 1,81 (dd, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,42 (qdd, 1H), 4,94 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 9,90 (s, 1H).

10

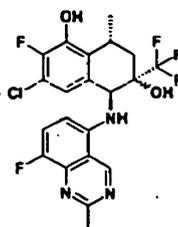
Ejemplo 17

15 (5 α ,6 α ,8 β)-3-Cloro-2-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-1-metoxi-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-6-ol

15 Análogamente al Ejemplo 14 se hacen reaccionar 100 mg (0,3 mmol) de 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal, 53 mg (0,3 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina y 0,1 ml de tetraetilato de titanio para dar 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol. 140 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 14 a -30°C con 2,5 ml (2,5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 50 %) y una subsiguiente cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de una fase amínica (de Merck) con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina 25:3:1 proporcionan 3 mg del producto y 16 mg del compuesto de dihidroxi del Ejemplo 18.

20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,40 (d, 3H), 1,96 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,45 (ddq, 1H), 4,01 (s, 3H), 5,92 (br, 1H), 6,59 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 9,60 (s, 1H).

25

Ejemplo 18

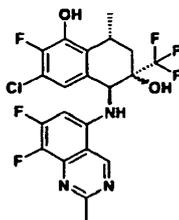
30 (5 α ,6 α ,8 β)-3-Cloro-2-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Como producto del Ejemplo 17, después de una separación mediante una cromatografía, se obtienen:

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,35 (d, 3H), 1,78 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,28 (qdd, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).

35

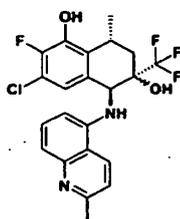
Análogamente se pueden preparar:

Ejemplo 19

(5 α ,6 α ,8 β)-3-Cloro-5-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-fluoro-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

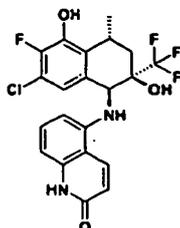
5

y

Ejemplo 20

10

(5 α ,6 α ,8 β)-3-Cloro-2-fluoro-8-metil-5-(-2-metilquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Ejemplo 21

15 5-[(1 α ,2 α ,4 β)-7-Cloro-2,5-dihidroxi-6-fluoro-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-amino}-quinolin-2(1H)-ona

20 Análogamente al Ejemplo 14 se hacen reaccionar 100 mg (0,3 mmol) de 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal, 48 mg (0,3 mmol) de 5-aminoquinolona y 0,1 ml de tetraetilato de titanio para formar 5-[[4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]quinolin-2(1H)-ona. 130 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 14 a -30°C con 2,5 ml (2,5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 50 %) y una subsiguiente cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de una fase amínica (de Merck) con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina 25:3:1 y una HPLC preparativa proporcionan 11 mg del producto.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,38 (d, 3H), 1,84 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 3,36 (qdd, 1H), 5,09 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 8,19 (d, 1H).

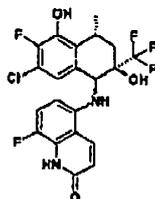
Ejemplo 21A / 21B La 5-[(1 α ,2 α ,4 β)-7-cloro-2,5-dihidroxi-6-fluoro-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-amino}-quinolin-2(1H)-ona

30 se desdobra en los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros mediante una HPLC quiral preparativa (Chiracel OD 20 μ):

Enantiómero 1: HPLC analítica: R_t = 8,5 min (Chiralpak AD 5 μ , 250x4,6 mm, con un gradiente de mezclas de hexano y etanol de 5 % => 95 % en 20 min, caudal 1 ml/min)

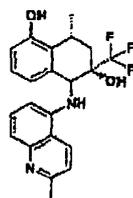
35 Enantiómero 2: HPLC analítica R_t = 9,6 min (Chiralpak AD 5 μ , 250x4,6 mm, con un gradiente de mezclas de hexano y etanol de 5 % => 95 % en 20 min, caudal 1 ml/min)

Análogamente se pueden preparar:

Ejemplo 22

5-((1 α ,2 α ,4 β)-7-cloro-2,5-dihidroxi-6-fluoro-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-amino-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

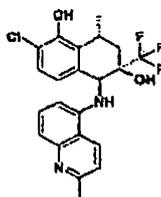
5

Ejemplo 25

(5 α ,6 α ,8 β)-8-metil-5-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Obtenido como producto del Ejemplo 24, después de una separación mediante una cromatografía:

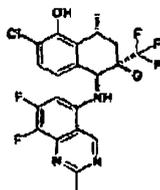
10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,51 (d, 3H), 1,98 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 4,69 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 8,12 (d, 1H).

Ejemplo 26

15 (5 α ,6 α ,8 β)-2-cloro-8-etil-2-fluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Obtenido como producto del Ejemplo 24, después de una separación mediante una cromatografía:

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); δ 1,47 (d, 3H), 2,00 (dd, 1H), 2,47 (dd, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,82 (br, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,06 (d, 1H).

20 **Ejemplo 27**

(5 α ,6 α ,8 β)-8-metil-5-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-6-trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

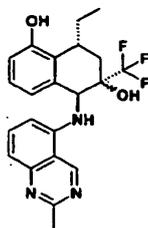
Análogamente al Ejemplo 1 se hacen reaccionar 100 mg de la mezcla de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal y de 2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)2-(trifluorometil)pentanal, 80 mg (0,42 mmol) de 5-amino-7,8-difluoro-2-metilquinazolina y 0,3 ml de tetraetilato de titanio para formar las correspondientes iminas. 180 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 14 a -30°C con 4 ml (3 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar los productos deseados. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 50 %) y una subsiguiente cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice con un gradiente de mezclas de hexano y 2-propanol de 17 % proporcionan 7 mg de producto.

25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); δ 1,45 (d, 3H), 1,94 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 9,23 (s, 1H).

30

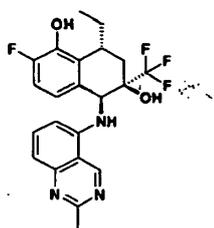
Análogamente se pueden preparar:

Ejemplo 28



5 (5 α ,6 α ,8 β)-8-Etil-5-[2-metilquinazolin-5-il]amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Ejemplo 29



10 (5 α ,6 α ,8 β)-8-Etil-2-fluoro-5-[4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hex-4-enoil]amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

10 4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal:

29,04 g de ácido (3-fluoro-2-metoxi-fenil)-borónico, 25 g de 2-bromo-1-buteno y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio se disuelven en 174 ml de tolueno y 17,4 ml de 1-propanol. La mezcla se calienta durante 5 horas en un recipiente cerrado a 120°C y, después de haber enfriado, se vierte en agua. La fase acuosa se extrae tres veces con dietil-éter, las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre Na₂SO₄.

15 Después de haber eliminado el disolvente con precaución, el residuo se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y dietil-éter). Se obtienen 16,6 g (49,7 %) de 6-(but-1-en-2-il)-2-fluoroanisol. A 4,0 g (22,2 mmol) de 6-(but-1-en-2-il)-2-fluoroanisol y 2,8 g de un tamiz molecular en 5,85 ml (44,4 mmol) de trifluoropiruvato de etilo se añaden gota a gota a 0°C en el transcurso de 30 minutos 1.005 mg (1,1 mmol) de [Cu(S,S)-bisfenil-oxazolina](H₂O)₂[(SbF₆)₂], en 56 ml de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a 0°C y se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo). Se obtienen 7,2 g (92,6 %) del éster etílico de ácido (R)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico enriquecido en cuanto a los enantiómeros como una mezcla de E/Z (relación de E/Z 2:1, E: ee (exceso enantiomérico) aprox. 9 %, Z: ee aprox. 58 %).

20 9,3 g (26,6 mmol) del éster etílico de ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico se disuelven en 300 ml de dietil-éter bajo argón y se enfría a -15°C. 2,02 g de hidruro de litio y aluminio se añaden en porciones en el transcurso de 30 minutos como un material sólido, y se agita durante una hora más, aumentando la temperatura hasta -5°C. Después de otros 30 minutos a -5°C, se añaden gota a gota 4 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita durante otros 10 minutos. Se vierte en una mezcla de hielo y de una solución saturada de cloruro de amonio y se agita enérgicamente. Se separan las fases y se extrae múltiple veces con acetato de etilo y dietil-éter.

25 Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se separa por destilación y el residuo se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo). Se obtienen 5,9 g (72,6 %) de (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-trifluorometil-hex-4-enal y 2,0 g de (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-hex-4-eno-1,2-diol. 1,51 g (4,9 mmol) de (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hex-4-enal se disuelven en 40 ml de metanol y en 1,2 ml de ácido acético y se añaden 80 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La suspensión se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión normal hasta la conversión completa. La mezcla se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Después de haber eliminado el disolvente y de haber realizado una separación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 10-25 %), se obtienen 530 mg de (2R*,4R*)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal enriquecido en cuanto a los enantiómeros.

30 1,51 g (4,9 mmol) de (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hex-4-enal se disuelven en 40 ml de metanol y en 1,2 ml de ácido acético y se añaden 80 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La suspensión se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión normal hasta la conversión completa. La mezcla se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Después de haber eliminado el disolvente y de haber realizado una separación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 10-25 %), se obtienen 530 mg de (2R*,4R*)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal enriquecido en cuanto a los enantiómeros.

35 1,51 g (4,9 mmol) de (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hex-4-enal se disuelven en 40 ml de metanol y en 1,2 ml de ácido acético y se añaden 80 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La suspensión se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión normal hasta la conversión completa. La mezcla se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Después de haber eliminado el disolvente y de haber realizado una separación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 10-25 %), se obtienen 530 mg de (2R*,4R*)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal enriquecido en cuanto a los enantiómeros.

40 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,77 (d, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,32 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 8,99 (s, 1H)

y 620 mg de (2R*,4S*)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal enriquecido en cuanto a los enantiómeros

45 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,73 (d, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,35 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 9,67 (s, 1H).

113 mg (0,37 mmol) de (2R*,4R*)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 103 mg (0,37 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina y 0,2 ml de tetraetilato de titanio se agitan en 15 ml de tolueno durante 1,5 h a 100°C.

Después de haber enfriado, se vierte en agua y se agita posteriormente de manera enérgica. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío. Se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío y se obtienen 178 mg de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[(2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)hexan-2-ol como un producto en bruto. A 178 mg de la imina en bruto en 20 ml de CH₂Cl₂ se añaden a gota a gota a -20°C 1,6 ml (1,6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro. Se deja calentar a la temperatura ambiente y se agita durante 1,5 horas. Se vierte en una solución saturada de NaHCO₃, las fases se separan, se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂, las fases orgánicas reunidas se secan (Na₂SO₄) y se concentra por evaporación en vacío. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 50 %) proporciona 20 mg del producto.

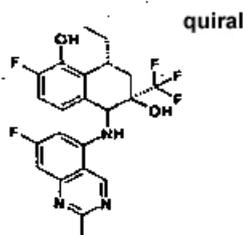
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,99 (t, 3H), 1,81 (ddq, 1H), 2,04 (m, 2H), 2,43 (dd, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,43 (dddd, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 29A / 29B El (5*α*,6*α*,8*β*)-8-etil-2-fluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol se desdobra mediante una HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD 5μ) en los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros:

Enantiómero (-): HPLC analítica : R_t = 2,58 min (Chiralpak AD 5μ, 250x4,6 mm, con una mezcla de hexano y etanol al 25 %, caudal 1 ml/min)

Enantiómero (-): HPLC analítica: R_t = 5.53 min (Chiralpak AD 5μ, 250x4,6 mm, con una mezcla de hexano y etanol al 25 %, caudal 1 ml/min)

Ejemplo 30A



(5*S*,6*R*,8*R*)-8-Etil-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

(R,R)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal:

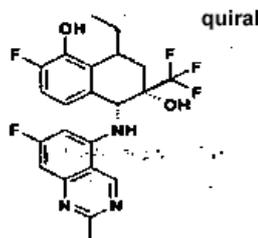
A 4,0 g (22,2 mmol) de 6-(but-1-en-2-il)-2-fluoroanisol y 2,8 g de un tamiz molecular en 5,85 ml (44,4 mmol) de trifluoropiruvato de etilo se añaden gota a gota a 0°C en el transcurso de 30 minutos 1.005 mg (1,1 mmol) de complejo de [Cu(*R,R*)-2,2-bis(4,5-dihidro-4-*terc*-butiloxazolin-2-il)propano y (H₂O)₂](SbF₆)₂ (*J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4541-4544) en 56 ml de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a 0°C y se purifica la mezcla de reacción mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo). Se obtienen 7,2 g (%) del éster etílico de ácido (*R*)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico con un exceso enantiomérico de más que 90 % como una mezcla de E/Z. Análogamente al Ejemplo 29, el éster insaturado que se ha obtenido de esta manera, se transforma por medio de hidruro de litio y aluminio e hidrógeno mediando catálisis con paladio en los aldehídos, que son prácticamente puros en cuanto a los enantiómeros.

120 mg (0,4 mmol) de (*R,R*)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal y 75 mg (0,42 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina se disuelven en 10 ml de tolueno y se añaden 0,1 ml (0,42 mmol) de etilato de titanio. Se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas a 100°, después de haber enfriado se vierte en agua y se agita enérgicamente.

La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y se obtienen 205 mg de (2*R*,4*R*)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[(7-fluoro-2-metilquinolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)-hexan-2-ol como un producto en bruto. La imina en bruto se disuelve en 18 ml de CH₂Cl₂ y se enfría a -40°C. 3,4 ml (3,4 mmol) de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano se añaden gota a gota lentamente y se deja calentar durante 1 hora a 0°C, después de 30 minutos a 0°C se vierte en una mezcla de NaHCO₃ saturado y de hielo. Se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. La purificación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (150 ml) con acetato de etilo proporciona 37 mg del producto (HPLC analítica: R_t = 9,2 min (Chiralcel OD 5μ, 250x4,6 mm, con una mezcla de hexano y etanol al 10 %, caudal 1 ml/min)) como el enantiómero (-).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD); δ = 0,96 (t, 3H), 1,76 (ddq, 1H), 2,02 (dd, 1H), 2,06 (ddq, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 9,51 (s, 1H).

Ejemplo 30B



(5R,6S,8S)-8-Etil-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

5 *Éster etílico de ácido 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropiónico.*

A 26 g (180 mmol) de 2,6-difluoroanisol y 14,6 ml (198 mmol) de cianuro de ciclopropilo en 500 ml de tolueno se añaden gota a gota a 0°C en el transcurso de 40 min 396 ml de una solución 0,5 molar (198 mmol) de bis-(trimetilsilil)-amiduro de potasio en tolueno. Se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente y se mezcla con agua y con ácido sulfúrico 1 M mediando enfriamiento con hielo.

10 La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae múltiples veces con acetato de etilo. Se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Después de haber purificado mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 10 %-20%), se obtienen 12,7 g de 1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil-nitrilo. 12,7 g (66,1 mmol) del nitrilo se mezclan en tolueno a -78°C lentamente con 82,7 ml (99,2 mmol) de una solución (al 20 % en tolueno) de hidruro de diisobutil-aluminio, y después de 3 h a -78°C, se añadieron gota a gota 11,1 ml de isopropanol. Se deja calentar a -5°C y se añaden 150 ml de una solución acuosa al 10 % de ácido tartárico. Después de haber diluido con un éter, se agita enérgicamente, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae múltiples veces con acetato de etilo. Se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 11,8 g del aldehído en forma de una aceite de color amarillo. Una solución de 16,3 g (60,7 mmol) del éster etílico de ácido 2-dietilfosono-2-etoxiacético en 60 ml de tetrahidrofurano se mezcla mediando enfriamiento con hielo en el transcurso de 20 minutos con 33,4 ml (66,8 mmol) de una solución 2 M de diisopropilamiduro de litio en una mezcla de tetrahidrofurano, heptano y tolueno, y se agita durante 30 minutos a 0°C. En el transcurso de 30 minutos a 0°C se añade gota a gota una solución de 11,8 g (60,7 mmol) de I en 61 ml de tetrahidrofurano. Después de haber dejado reposar durante 20 horas a la TA (temperatura ambiente), se añade una mezcla de agua y de hielo, y se extrae múltiples veces con un éter y acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El producto en bruto se saponifica con 170 ml de una lejía de sosa 2 M en 170 ml de etanol durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se obtienen 13,9 g de un ácido, que se agita con 87 ml de ácido sulfúrico 2 N a 90°C durante 16 horas. Después de haber enfriado, se ajusta a carácter básico con carbonato de potasio, se lava con un éter y se acidifica con ácido clorhídrico. Después de haber extraído con acetato de etilo, de haber lavado con una solución saturada de cloruro de sodio y de haber eliminado el disolvente, se obtienen 10,2 g del cetoácido en bruto. 10,2 g (40,6 mmol) de ácido 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropiónico y 4,5 ml (85,3 mmol) de ácido sulfúrico (al 96 %), se calientan en 200 ml de etanol durante una hora bajo reflujo. La tanda se concentra por evaporación en vacío, el residuo se vierte en una mezcla de agua y de hielo y se ajusta a carácter básico con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca (sobre sulfato de sodio) y se concentra por evaporación en vacío. Después de una purificación por cromatografía en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo de 20 %), se obtienen 9,6 g del éster etílico de ácido 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropiónico.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,90 (m, 4H), 1,29 (t, 3H), 3,09 (s, 2H), 3,99 (d, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,87 (ddd, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 7,07 (d, 1H).

3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propanal

45 9,6 g (34,3 mmol) del éster etílico de ácido 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropiónico y 34,5 ml (233 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano en 343 ml de DMF (dimetilformamida) se mezclan con 46,9 g de carbonato de cesio a 0°C. Se agita durante 2 h a 0°C y a continuación la mezcla de reacción se vierte en agua. Se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Después de una purificación por cromatografía en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 10-40 %), se obtienen 10,4 g del éster etílico de ácido 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-propanoico en forma de un aceite de color amarillo. Este aceite se mezcla en 297 ml de dietil-éter a 0°C con 2,25 g (59,4 mmol) de hidruro de litio y aluminio y se agita todavía durante 1 hora a la TA. A la tanda se le añaden a 0°C con precaución 20 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se agita posteriormente de manera enérgica durante 15 minutos. Se extrae múltiples veces con dietil-éter, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Después de una purificación por cromatografía en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 10-50 %), se obtienen 5,6 g de 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-

(trifluorometil)-propano-1,2-diol. A 5,6 g (18,1 mmol) del diol en 100 ml de diclorometano y 61 ml de DMSO (dimetilsulfóxido) se añaden 12,4 ml (89 mmol) de trietilamina y, en porciones en el transcurso de 10 min, se añaden 11 g (70 mmol) de un complejo de piridina y SO₃. Se agita durante 3 horas y se añade una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita durante otros 15 min, las fases se separan y se extrae con diclorometano. Se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina en vacío y después de una purificación mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-50 %), se obtienen 5,9 g del producto.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,68-0,76 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 2H), 2,03 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 3,85 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,87 (ddd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 9,26 (s, 1H).

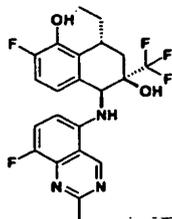
Análogamente al Ejemplo 29, a partir de 800 mg (2,61 mmol) de 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propanal y 500 mg (2,82 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina se prepara cuantitativamente 1-[(7-fluoro-2-metilquinazol-5-il)imino]-3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-(trifluorometil)propan-2-ol.

El tratamiento con 24 ml (25 mmol) de una solución de BBr₃ y una subsiguiente puesta a reflujo durante 14 horas proporcionan 55 mg de (1*R*,2*S*,*Z*) 4-etilen-6-fluoro-1-[(7-fluoro-2-metilquinazol-5-il)amino]-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,5-diol, después de una cromatografía en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 25 a 50 %) y de una HPLC quiral preparativa en presencia de Chiralcel OD-H 5μ (HPLC analítica: R_t = 10,4 min (Chiralcel OD 10μ, 250x4,6 mm, con una mezcla de hexano y etanol al 7 %, caudal 1 ml/min) como el enantiómero (+). ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD); δ = 1,77 (d, 3H), 2,57 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,14 (d, 1H), 4,64 (s, 1H), 5,86 (q, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,77- 6,97 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 9,57 (s, 1H).

20 mg de (1*R*,2*S*,*Z*)4-etiliden-6-fluoro-1-[(7-fluoro-2-metilquinazol-5-il)amino]-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,5-diol se disuelven a la TA bajo una atmósfera de N₂ en 1 ml de acetato de etilo y 0,07 ml de Et₃N y se mezclan con 2 mg de Pd-C (al 10 %). Se agita la mezcla durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno (absorción de H₂: 17 ml) y la mezcla de reacción se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Se concentra por evaporación hasta un volumen de aproximadamente 4 ml y se agita durante 3 horas con 40 mg de MnO₂ activado. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite, se enjuaga posteriormente con acetato de etilo y se concentra por evaporación. La cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y 2-propanol de 15 %) proporciona 2 mg del producto deseado como un aceite amarillo.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD); δ = 0,96 (t, 3H), 1,76 (ddq, 1H), 2,02 (dd, 1H), 2,06 (ddq, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,58 (d,1H), 6,73 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 9,51 (s, 1H) y 1 mg del otro diastereoisómero.

Ejemplo 31



(5α,6α,8β)-8-Etil-2-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazol-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

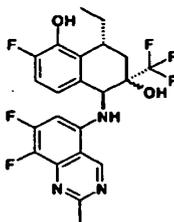
Análogamente al Ejemplo 29 se hacen reaccionar 123 mg (0,40 mmol) de (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 72 mg (0,60 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina y 0,22 ml de tetraetilato de titanio para formar (2*R**,4*R**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[(8-fluoro-2-metilquinazol-5-il)imino]-2-(trifluorometil)-hexan-2-ol. 170 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 29 a -30°C con 2,8 ml (2,8 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. Después de una purificación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de diclorometano y acetato de etilo de 0-40 %) se obtienen 21 mg del producto.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD); δ = 0,97 (t, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,03 (dd, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,42 (dddd, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,71 (dd,1H), 6,78 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 31A/31B El (5α,6α,8β)-8-etil-2-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazol-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol se desdobra mediante una HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD-H 5μ) en los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros:

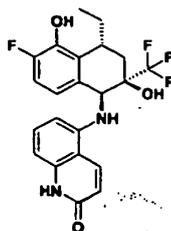
Enantiómero (+): HPLC analítica: R_t = 4,13 min (Chiralcel OD-H 5μ, 250x4,6 mm, con una mezcla de hexano y etanol al 10 %, caudal 1 ml/min)

Enantiómero (-): HPLC analítica: R_t = 10,28 min (Chiralcel OD-H 5μ, 250x4,6 mm, con una mezcla de hexano y etanol al 10 %, caudal 1 ml/min)

Ejemplo 32

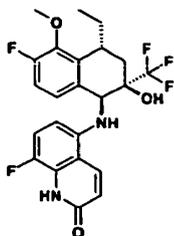
(5 α ,6 α ,8 β)-5-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-etil-2-fluoro-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

- 5 Análogamente al Ejemplo 29 se hacen reaccionar 138 mg (0,45 mmol) de (2*R**,4*S**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal, 89 mg (0,45 mmol) de 5-amino-7,8-difluoro-2-metilquinazolina y 0,24 ml de tetraetilato de titanio para formar (2*R**,4*S**)-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)imino]-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol. 210 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 29 a -30°C con 3,5 ml (3,5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. Después de una purificación
- 10 mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de diclorometano y acetato de etilo de 0-40 %), se obtienen 21 mg del producto.
- ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD); δ = 0,97 (t, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,04 (dd, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 9,56 (s, 1H).

Ejemplo 33

5-[(1 α ,2 α ,4 β)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-quinolin-2(1*H*)-ona

- 20 Análogamente al Ejemplo 29 se hacen reaccionar 300 mg (0,97 mmol) de (2*R**,4*S**)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal, 132 mg (0,97 mmol) de 5-amino-quinol-2(1*H*)-ona y 0,44 ml de tetraetilato de titanio para formar 5-[(2*R**,4*S**)-4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino)quinolin-2(1*H*)-ona. 250 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 29 a -20°C con 2 ml (2 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y 2-propanol de 17 %) proporciona 11,5 mg del producto deseado.
- 25 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,97 (t, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,96-2,15 (m, 2H), 2,40 (dd, 1H), 3,42 (dddd, 1H), 5,03 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 8,23 (d, 1H).

Ejemplo 34

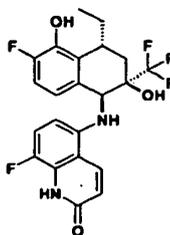
5-[(1 α ,2 α ,4 β)-4-Etil-6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoroquinolin-2(1*H*)-ona

- 30 Análogamente al Ejemplo 29 se condensan 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal y 5-amino-8-fluoroquinolin-2(1*H*)-ona para formar 8-fluoro-5-[[4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]-amino]-quinolin-2(1*H*)-ona. La reacción con una solución 1 M de tribromuro de boro proporciona, después de una
- 35 cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 33-100 %) y de una HPLC preparativa, tanto el producto deseado como también los compuestos desdoblados con metil-éter de los Ejemplos 35 y 44.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,94 (s, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,90 - 7,00 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H).

Ejemplo 35

5



5-[[[(1α,2α,4β)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

Obtenida como producto del Ej. 34, después de una separación por cromatografía.:

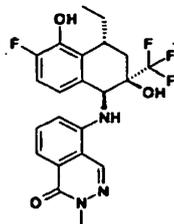
10 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 0,93 (t, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,90 - 2,02 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H).

15 **Ejemplo 35A / 35B** La 5-[[[(1α,2α,4β)-4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona se desdobra mediante una HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD-H 5μ) en los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros:

Enantiómero (-): HPLC analítica: R_t = 7,29 min (Chiralpak AD-H 5μ, 250x4,6 mm, con un gradiente de mezclas de hexano y etanol de 5 => 50 % (20'), caudal 1 ml/min)

20 Enantiómero (+): HPLC analítica: R_t = 8,90 min (Chiralpak AD-H 5μ, 250x4,6 mm, con un gradiente de mezclas de hexano y etanol de 5 => 50 % (20'), caudal 1 ml/min)

Ejemplo 36



5-[[[(1α,2α,4β)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2-metilfitalazin-1-ona

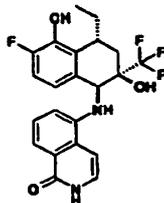
25 Análogamente al Ejemplo 29 se hacen reaccionar 265 mg (0,86 mmol) de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 150 mg (0,86 mmol) de 5-amino-2-metilfitalazin-1-ona y 0,42 ml de tetraetilato de titanio para formar 5-[[[4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-2-metilfitalazin-1-ona. 410 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 29 a -20°C con 3,5 ml (3,5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo de 50 %) y una subsiguiente cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice con una mezcla de diclorometano y metanol 9 : 1 proporcionan 10 mg del producto y 8,6 mg del compuesto 8α (Ejemplo 45).

30 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,85 (t, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,90 (dd, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,29 (dd, 1H), 3,29 (dddd, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,89 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,51 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).

35

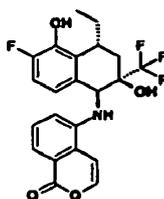
Análogamente se pueden preparar:

Ejemplo 37



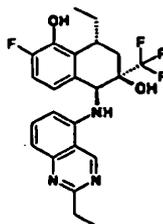
5-[(1 α ,2 α ,4 β)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-(2H)-ona

5 y
Ejemplo 38



5-[(1 α ,2 α ,4 β)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}isocromen-1-ona

10 Ejemplo 48

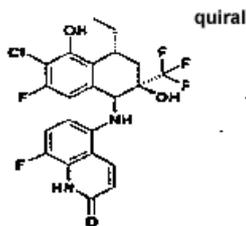


(5 α ,6 α ,8 β)-5-[(2-Etilquinazolin-5-il)amino]-2-fluoro-8-propil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

15 Análogamente al Ejemplo 31 se hacen reaccionar 112 mg (0,37 mmol) de (4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 60 mg (0,37 mmol) de 5-amino-2-etilquinazolina y 0,2 ml de tetraetilato de titanio para formar 1-[(2-etilquinazolin-5-il)imino]-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(trifluorometil)hexan-2-ol. 280 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 31 a -20°C con 2,4 ml (2,4 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. Después de una purificación mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice (con acetato de etilo), se obtienen 4 mg del producto deseado y 11 mg del compuesto 8 α (Ejemplo 49).

20 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,99 (t, 3H), 1,46 (t,3H), 1,80 (m, 1H), 2,04 (dd, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 3,08 (q, 2H), 3,42 (dddd, 1H), 5,17 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 9,64 (s, 1H).

Ejemplo 50



25 (5S,6R,8R)-8-Etil-2,3-difluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
4-(3,4-Difluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal:

30 A 20 g (153,7 mmol) de 2,3-difluorofenol en 150 ml de diclorometano y 17,5 ml de piridina se añaden gota a gota a 0°C 14 ml (161 mmol) de cloruro de ácido propiónico. Se agita la mezcla durante dos horas y se añaden 100 ml de ácido clorhídrico 2 M. Se extrae con diclorometano y se lava con agua. Después de haber secado sobre sulfato de sodio y de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 30,1 g del éster 2,3-difluorofenílico de ácido propiónico. 30,1 g (161 mmol) del éster 2,3-difluorofenílico de ácido propiónico en 16 ml de 1,2-diclorobenceno se añaden gota a gota a 21,5 g (161 mmol) de tricloruro de aluminio en 16 ml de 1,2-diclorobenceno y la mezcla se agita a continuación durante 6 horas a 100°C. Se deja enfriar, se diluye con diclorometano y se vierte con

precaución sobre una mezcla de ácido clorhídrico 2 M y de hielo. Las fases se separan, se extrae con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 10-20 %) y se obtienen 21,5 g de 1-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)propan-1-ona. 21,4 g (115 mmol) de 1-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-propan-1-ona se disuelven en 170 ml de acetona y se añaden 29,5 g de carbonato de potasio y 13 ml (209 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se hierve durante 4 horas bajo reflujo, se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente y a continuación el disolvente se elimina en una gran parte. Se vierte el residuo en agua y se extrae con dietil-éter. Se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y, después de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 21,2 g de 1-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)propan-1-ona.

31,2 g (476 mmol) de polvo de zinc y 740 mg (2,65 mmol) de cloruro de plomo(II) se suspenden en 320 ml de THF y a 0°C se añaden 30 ml (265 mmol) de dibromometano. Se agita durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente y a 0°C se añaden gota a gota 53 ml (53 mmol) de una solución 1 M de cloruro de titanio(IV) en diclorometano. El baño de refrigeración se elimina y, después de una hora, la mezcla de reacción se enfría otra vez a 0°C. Se añaden gota a gota 10,6 g (53 mmol) de 1-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-propan-1-ona en 106 ml de THF. Se agita durante una hora más a la temperatura ambiente. Se diluye con dietil-éter y la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de ácido clorhídrico 4 M y de hielo. Se separan las fases, se extrae con dietil-éter, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 20-40 %) y se obtienen 4,3 g de 2,3-difluoro-6-(1-metilenpropil)anisol.

A 23,6 g (119 mmol) de 2,3-difluoro-6-(1-metilenpropil)anisol, 31,4 ml (238 mmol) de trifluoropiruvato de etilo y 10 g de un tamiz molecular se añaden gota a gota, a 0°C, en el transcurso de 30 minutos, 2,58 g (2,98 mmol) de [Cu(R,R)-bis-*terc.*-butil-oxazolina)(H₂O)₂](SbF₆)₂, en 85 ml de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a 0°C y se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-10 %). Se obtienen 16,7 g del éster etílico de ácido (*R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico como una mezcla de *E/Z* con un exceso enantiomérico mayor que 80 %. 16,7 g (45,3 mmol) del éster etílico de ácido *E/Z*-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico se enfrían a -5°C en 600 ml de dietil-éter y en el transcurso de 10 minutos se añaden en porciones 3,44 mg (90,7 mmol) de hidruro de litio y aluminio sólido. Se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente y se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y se obtienen así 13,9 g de *E/Z*-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-hex-4-eno-1,2-diol en bruto. 16 g (49 mmol) de (*E/Z*-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-hex-4-eno-1,2-diol se disuelven en 680 ml de metanol y 9,4 ml de ácido acético y se añaden 1,07 g de paladio sobre carbón (al 10 %). La suspensión se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión normal hasta la conversión completa. La mezcla se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Después de haber eliminado el disolvente, se obtienen 16,1 g de 4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-hexano-1,2-diol en bruto en forma de una mezcla de los diastereoisómeros. A 16,1 g (49 mmol) de 4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-hexano-1,2-diol en 600 ml de diclorometano y 220 ml de DMSO se añaden 33,5 ml (242 mmol) de trietilamina y en el transcurso de 10 min se añaden en porciones 29,8 g (188 mmol) de un complejo de piridina y SO₃. Se agita durante 3 horas y se añade una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita durante otros 5 minutos, las fases se separan y se extrae con diclorometano. Se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina en vacío y después de una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 0-30 %), se obtienen 2,7 g de (*2R,4R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,75 (t, 3H), 1,55 - 1,73 (m, 2H), 2,30 (dd, 1H), 2,54 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 6,75 - 6,84 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), y 3,9 g de (*2R,4S*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ 0,71 (t, 3H), 1,50 - 1,70 (m, 2H), 2,33 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,75 - 6,86 (m, 2H), 9,69 (s, 1H),

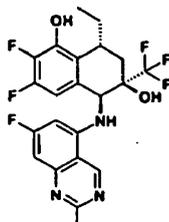
300 mg (0,92 mmol) de (*2R,4R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal y 146 mg (0,92 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina se disuelven en 20 ml de tolueno y se añaden 0,29 ml (0,92 mmol) de *terc.*-butilato de titanio y 0,1 ml de ácido acético. Se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas a 100°, después de haber enfriado, se vierte en agua y se agita enérgicamente. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Se separan las fases del material filtrado y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y se obtienen así 349 mg de (*2R,4R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-1-[(2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)hexan-2-ol como un producto en bruto. La imina en bruto se disuelve en 35 ml de CH₂Cl₂ y se enfría a -30°C. 6 ml (6 mmol) de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano se añaden gota a gota lentamente durante 5 min y se deja calentar durante 16 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte en una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo. Se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. La purificación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano e iso-propanol de 0-10 %) y una subsiguiente separación mediante una HPLC en una fase quiral estacionaria proporcionan 70 mg del producto (HPLC analítica: R_t

= 8,36 min (Chiralcel OD 5 μ , 250x4,6 mm, con una mezcla de hexano y etanol al 5 %, caudal 1 ml/min)) como el enantiómero (-).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD); δ = 0,93 (t, 3H), 1,74 (ddq, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (dd,1H), 6,77 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 9,57 (s, 1H).

5

Ejemplo 51



(5 α ,6 α ,8 β)-8-Etil-2,3-difluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

10 Análogamente al Ejemplo 50 se hacen reaccionar 137 mg (0,42 mmol) de (2*R*^{*},4*R*^{*})-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 78 mg (0,44 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina y 0,2 ml de tetraetilato de titanio para formar 5-([(2*R*^{*},4*R*^{*})-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-1-[(7-fluoro-2-metilquinolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)hexan-2-ol. 121 mg de la imina purificada mediante una cromatografía se ciclizan análogamente al Ejemplo 29 a

15 la cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y 2-propanol al 15 %) proporciona 25 mg del producto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,99 (t, 3H), 1,78 (ddq, 1H), 2,04 (dd, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 6,63 (dd,1H), 6,66 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 9,56 (s, 1H)

20 Ejemplo 51A / 51B

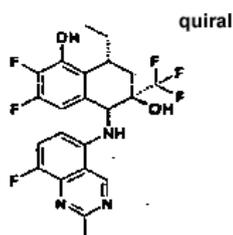
El (5 α ,6 α ,8 β)-8-Etil-2,3-difluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol se desdobra mediante una HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD-H 5 μ) en los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros:

25 Enantiómero (+): HPLC analítica: R_t = 5,14 min (Chiralcel OD-H 5 μ , 250x4,6 mm, con un gradiente de mezclas de hexano y etanol de 5 % => 20 % (20'), caudal 1 ml/min)

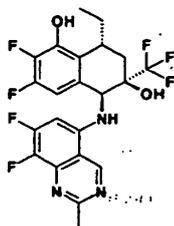
Enantiómero (-): HPLC analítica: R_t = 8,56 min (Chiralcel OD-H 5 μ , 250x4,6 mm, hexano y etanol de 5 % => 20 % (20'), caudal 1 ml/min)

30 Análogamente se pueden preparar:

Ejemplo 52

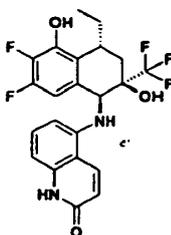


35 (5*S*,6*R*,8*R*)-8-Etil-2,3-difluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Ejemplo 53

(5S,6R,8R)-8-Etil-2,3-difluoro-5-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

5

Ejemplo 54

5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-4-Etil-6,7-difluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il]amino]quinolin-2(1H)-ona

10 Análogamente al Ejemplo 29 se hacen reaccionar 210 mg (0,64 mmol) de (2R*,4R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 132 mg (0,97 mmol) de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona y 0,27 ml de tetraetilato de titanio para formar 5-[[[(2R*,4R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]quinolin-2(1H)-ona. 234 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 29 a -40°C con 5 ml (5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 33-100 %) proporciona 25 mg del producto deseado.

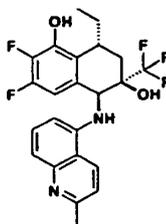
15 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,71 (ddq, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,96 (dd, 1H), 2,34 (dd, 1H), 3,28 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplo 54A / 54B

20 La 5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-4-etil-6,7-difluoro-2,5-dihidroxi-6,7-difluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-2(1H)-ona se desdobra mediante una HPLC quiral preparativa (Chiralpak OD-H 5 μ) en los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros:

25 Enantiómero (-): HPLC analítica: R_t = 7,68 min (Chiralpak IA 5 μ , 250x4,6 mm, con una mezcla de hexano y etanol de 10 %, caudal 1 ml/min)

Enantiómero (+): HPLC analítica: R_t = 9,35 min (Chiralcel IA 5 μ ; 250x4,6 mm, con una mezcla de hexano y etanol de 10 %, caudal 1 ml/min)

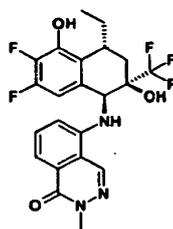
Ejemplo 55

30 (5 α ,6 α ,8 β)-8-Etil-2,3-difluoro-5-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

35 Análogamente al Ejemplo 29 se hacen reaccionar 210 mg (0,64 mmol) de (2R*,4R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 132 mg (0,97 mmol) de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona y 0,27 ml de tetraetilato de titanio para formar 5-[[[(2R*,4R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]quinolin-2(1H)-ona. 234 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 29 a -20°C con 2 ml (2 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y 2-propanol de 17 %) proporciona 15,4 mg del producto deseado.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,76 (ddq, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,56 (t, 1H), 8,46 (d, 1H).

Ejemplo 56



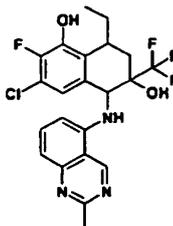
5-[[1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]ftalazin-1-ona

5 Análogamente al Ejemplo 29 se hacen reaccionar 372 mg (1,14 mmol) de (2*R**,4*R**)-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 200 mg (1,14 mmol) de 5-aminoftalazin-1-ona y 0,36 ml de tetra-*terc*-butilato de titanio para formar 5-[[2*R**,4*R**)-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]ftalazin-1-ona. 560 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 29 a -30°C con 11,8 ml (11,8 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y 2-propanol de 17 %) proporciona 249 mg del producto deseado

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,70 (ddq, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,96 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,03 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

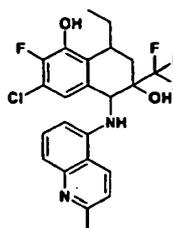
15 Análogamente, a partir de 3-cloro-2-fluorofenol se pueden preparar:

Ejemplo 57



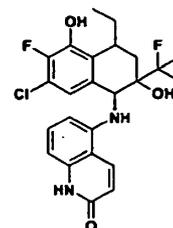
3-Cloro-8-etil-2-fluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

20 y
Ejemplo 58



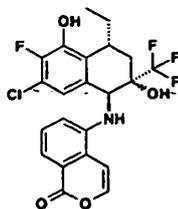
3-Cloro-8-etil-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

25 y
Ejemplo 59



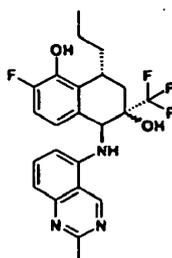
5-[(7-Cloro-4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}quinolin-2(1H)-ona

y
Ejemplo 60



5 5-[[7-Chloro-4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]isocromen-1-ona

y
Ejemplo 61



10 (5 α ,6 α ,8 β)-2-Fluoro-5-[[2-metilquinazolin-5-il]amino]-8-prop-1-il-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
4-(3-Fluoro 2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)heptanal:

A 25 g (213 mmol) de 2-fluorofenol en 150 ml de diclorometano y 24 ml de piridina se añaden gota a gota a 0°C 21 ml (210 mmol) de cloruro de ácido butírico. Se agita la mezcla durante dos horas y se añaden 100 ml de ácido clorhídrico 2 M. Se extrae con diclorometano y se lava con agua. Después de haber secado sobre sulfato de sodio y de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 40 g del éster 2-fluorofenílico de ácido butírico. 40 g (213 mmol) del éster 2-fluorofenílico de ácido butírico en 22 ml de 1,2-diclorobenceno se añaden gota a gota a 28 g (213 mmol) de tricloruro de aluminio en 25 ml de 1,2-diclorobenceno y la mezcla se agita a continuación durante 20 horas a 100°C. Se deja enfriar, se diluye con diclorometano y se vierte con precaución sobre una mezcla de ácido clorhídrico 2 M y de hielo. Las fases se separan, se extrae con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-10 %) y se obtienen 20,7 g de 1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)butan-1-ona. 20,7 g (114 mmol) de 1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)butan-1-ona se disuelven en 200 ml de acetona y se añaden 31,5 g de carbonato de potasio y 14 ml (230 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se agita durante 6 horas a 70°C, durante 12 horas a la temperatura ambiente y a continuación el disolvente se elimina en una gran parte. Se vierte el residuo en agua y se extrae con dietil-éter. Se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y, después de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 20,7 g de 1-(3-fluoro-2-metoxifenil)butan-1-ona. 31,7 g de polvo de zinc y 660 mg de cloruro de plomo(II) se suspenden en 300 ml de THF y a la temperatura ambiente se añaden 29,5 ml de dibromometano. Se agita durante otros 30 minutos y a 0°C se añaden gota a gota 56 ml (56 mmol) de una solución 1 M de cloruro de titanio(IV) en diclorometano. Se retira el baño de refrigeración y, después de 30 minutos a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 10,3 g (52,5 mmol) de 1-(3-fluoro-2-metoxifenil)butan-1-ona en 50 ml de THF. Se agita durante una hora más a la temperatura ambiente. Se diluye con dietil-éter y la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de ácido clorhídrico 4 M y de hielo. Se separan las fases, se extrae con dietil-éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 0-10 %) y se obtienen 4,26 g de 2-fluoro-6-(1-metilenbutil)anisol.

A 698 mg (2,56 mmol) de 1,1'-bi-2-naftol se añaden 2,56 ml (1,28 mmol) de una solución 0,5 M de tetraisopropilato de titanio en tolueno y se agita la solución de color rojo durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añaden 4,26 g (21,9 mmol) de 2-fluoro-6-(1-metilenbutil)anisol y 5,7 ml (44 mmol) de trifluoropiruvato de etilo y se calienta la mezcla durante 18 horas a 140°C. Después de haber enfriado, se purifica inmediatamente mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-15 %) y se obtienen 5,82 g del éster etílico de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hept-4-enoico. 2,6 g (7,1 mmol) del éster etílico de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hept-4-enoico se disuelven en 65 ml de metanol y se añaden 260 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La suspensión se agita durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión normal hasta llegar a una absorción de hidrógeno de 155 ml. La mezcla se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Después de haber eliminado el disolvente, se obtienen 2,6 g del éster etílico de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)heptanoico. 2,6 g (7,1 mmol) del éster etílico de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-

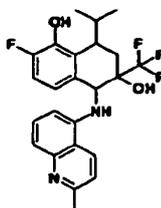
(trifluorometil)-heptanoico en 150 ml de dietil-éter se enfrían a -10°C y en el transcurso de 15 minutos se añaden en porciones 520 g (14,2 mmol) de hidruro de litio y aluminio sólido. Se agita durante 1,5 horas a -15°C, luego se añaden gota a gota acetato de etilo y agua, y se agita durante una hora más hasta que se haya formado un precipitado bien filtrable. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío. La separación por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 0-15 %) proporciona 2,1 g de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)heptanal en forma de una mezcla de diastereoisómeros.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,70 (m, 3H), 0,95-1,60 (m, 4H), 1,95 - 2,20 (m, 2H), 2,32 (dd, 0,5H), 2,48 (dd, 0,5H), 2,94 (m, 0,5H), 3,26 (m, 0,5H), 3,59 (s, 0,5H) 3,84 (s, 0,5H), 3,89 (s, 3H), 6,74 - 6,92 (m, 3H), 8,93 (s, 0,5H), 9,62 (s, 0,5H)

300 mg (0,97 mmol) de 4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)heptanal y 138 mg (0,87 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina se disuelven en 28 ml de tolueno y a esto se añaden 0,48 ml de tetraetilato de titanio. La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas a 100°C, después de haber enfriado, se vierte en agua y se agita enérgicamente. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y se obtienen así 350 mg de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1-[(2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)heptan-2-ol como un producto en bruto. La imina en bruto se disuelve en 35 ml de CH₂Cl₂ y se enfría a -20°C. Se añaden gota a gota lentamente en el transcurso de 5 min 5,8 ml (5,8 mmol) de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano y se deja calentar durante 1,5 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte en una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo. Se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. La purificación por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano e iso-propanol de 0-15 %) y una subsiguiente separación en una fase quiral estacionaria proporcionan 16 mg del producto y 26 mg del correspondiente compuesto (5α,6α,8α) (Ejemplo 62).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,00 (t, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,04 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 9,60 (s, 1H).

Ejemplo 65



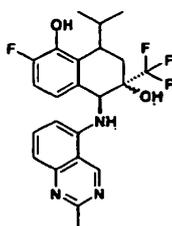
2-Fluoro-5-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-8-(prop-2-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol 4-(3-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-5-metil-2-(trifluorometil)-hexanal:

El 2-fluoro-6-(2-metil-1-metilenpropil)anisol se puede preparar análogamente al Ejemplo 61 a partir de cloruro de ácido iso-butírico y 2-fluorofenol. A 788 mg de trifluorometanosulfonato de iterbio(III) se añaden 1,8 ml de trifluoropiruvato de etilo y 2,5 g (12,9 mmol) de 2-fluoro-6-(2-metil-1-metilenpropil)anisol en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se calienta durante 16 horas a 100°C, y, después de haber enfriado, se purifica inmediatamente mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 0-8 %). Se obtienen 2,55 g del éster etílico de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-5-metil-2-(trifluorometil)hex-4-enoico, que se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 61 para dar la mezcla de diastereoisómeros del 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-5-metil-2-(trifluorometil)hexanal.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,69 (d, 1,5H), 0,72 (d, 1,5H), 0,96 (d, 1,5H), 0,98 (d, 1,5H), 1,55-2,24 (m, 3H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,78-7,08 (m, 3H), 9,05 (s, 0,5H), 9,65 (s, 0,5H).

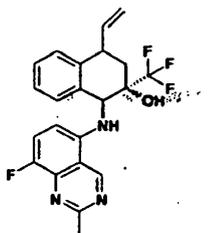
Análogamente al Ejemplo 61 se hacen reaccionar 200 mg (0,62 mmol) de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-5-metil-2-(trifluorometil)hexanal, 125 mg (0,80 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 0,3 ml de tetraetilato de titanio para formar 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1-[(2-metilquinolin-5-il)imino]-5-metil-2-(trifluorometil)hexan-2-ol. 229 mg de la imina purificada mediante una cromatografía en columna (en presencia de gel de sílice, con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-35 %), se cicliza análogamente al Ejemplo 61 a -20°C con 5 ml (5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y 2-propanol de 0-15 %) y una subsiguiente HPLC preparativa (SunFire C18, con una mezcla de agua y metanol) proporcionan 11 mg del producto.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,84 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,15 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,19 (br, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 8,16 (d, 1H).

Ejemplo 66**2-Fluoro-5-[(2-metilquinazolín-5-il)amino]-8-prop-2-il-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol**

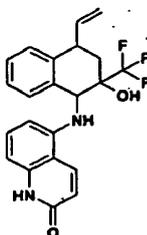
5 Análogamente al Ejemplo 61 se hacen reaccionar 280 mg (0,87 mol) de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-5-metil-2-(trifluorometil)hexanal, 175 mg (1,1 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolína y 0,45 ml de tetraetilato de titanio para formar 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1-[(2-metilquinazolín-5-il)imino]-5-metil-2-(trifluorometil)hexan-2-ol. 360 mg de la imina en bruto obtenida de esta manera se ciclizan análogamente al Ejemplo 61 a -30°C con 6 ml (6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-70 %) y una subsiguiente HPLC preparativa (SunFire C18, con una mezcla de agua y metanol) proporcionan 6 mg del producto.

10 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,82 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 2,12 (dd, 1H), 2,21 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 67**4-Etenil-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolín-5-il)amino]-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol**

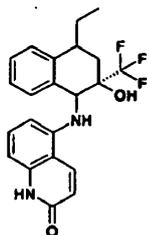
15 Análogamente al Ejemplo 30B se mezclan 50 mg (0,12 mmol) de *cis*-4'-[(8-fluoro-2-metilquinazolín-5-il)amino]-3,4'-dihidro-3'-(trifluorometil)espiro[ciclopropano-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol (documento WO 2005/034939) en 1,2 ml de diclorometano con 0,6 ml (0,6 mmol) de una solución 1 M de BBr₃. La subsiguiente puesta a reflujo durante 4 horas, después de una cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y 2-propanol de 10 %) proporciona 15 mg del producto.

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,08 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,83 (ddd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 9,32 (s, 1H).

Ejemplo 68**5-[[4-Etenil-2-hidroxi-2-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-2(1H)-ona**

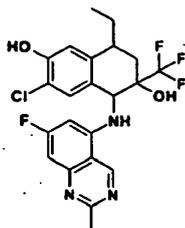
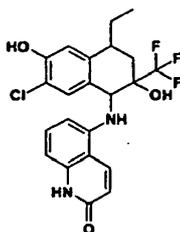
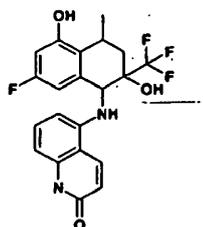
30 Análogamente al Ejemplo 30B se mezclan 50 mg (0,12 mmol) de 5-{3',4'-dihidro-3'-hidroxi-3'-(trifluorometil)espiro[ciclohexano-1,1'(2'H)-naftalen-4'-il]amino}quinolin-2(1H)-ona (documento WO 2005/034939) en 1,2 ml de diclorometano con 0,6 ml (0,6 mmol) de una solución 1 M de BBr₃. La subsiguiente puesta a reflujo durante 4 horas, después de una cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y 2-propanol al 10 %) proporciona 19 mg del producto.

35 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 2,01 (dd, 1H), 2,43 (dd, 3H), 3,91 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,82 (ddd, 1H), 6,56 (m, 3H), 7,14 - 7,37 (m, 5H), 8,07 (d, 1H).

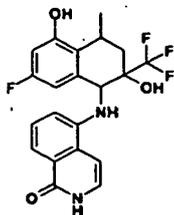
Ejemplo 695-([4-Etil-2-hidroxi-2-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)quinolin-2(1H)-ona

- 5 13,6 mg (34 μ mol) de 5-([4-etenil-2-hidroxi-2-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)quinolin-2(1H)-ona se disuelven a la TA bajo N_2 en 2 ml de metanol y se mezclan con 3 mg de Pd-C (al 10 %). La mezcla se agita durante 1,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno; (absorción de H_2 : 15 ml), se filtra, la mezcla de reacción a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con metanol, y se obtienen así 6 mg del producto. 1H -RMN (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,99 (t, 1,5H), 1,19 (t, 1,5H), 1,61 (dd, 0,5H), 1,75-2,20 (m, 2H), 1,92 (dd, 0,5H), 2,39 (dd, 0,5H), 2,60 (dd, 0,5H), 2,77 (m, 0,5H), 3,23 (m, 0,5H), 5,24 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,42 (d, 0,5H), 6,51 (d, 0,5H), 6,55 (d, 0,5H), 6,67 (d, 0,5H), 6,70 (d, 1H), 7,11 (t, 0,5H), 7,13 (t, 0,5H), 7,24-7,42 (m, 4H), 8,21 (d, 0,5H), 8,26 (d, 0,5H).

Análogamente se pueden preparar:

15 **Ejemplo 70**3-Cloro-8-etil-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2,6-diol20 **y**
Ejemplo 7125 5-([7-Cloro-2,6-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)quinolin-2(1H)-ona**y**
Ejemplo 7230 5-([2,5-Dihidroxi-7-fluoro-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)quinolin-2(1H)-ona

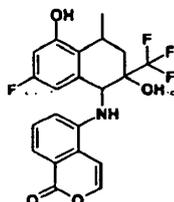
y
Ejemplo 73



5 5-([2,5-Dihidroxi-7-fluoro-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)isoquinolin-1(2H)-ona

y
Ejemplo 74

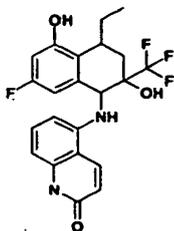
10



5-([2,5-Dihidroxi-7-fluoro-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)isocromen-1-ona

y
Ejemplo 75

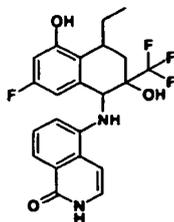
15



5-([4-Etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)quinolin-2(1H)-ona

y
Ejemplo 76

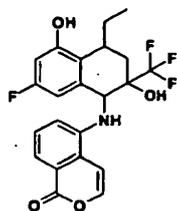
20



5-([4-Etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)isoquinolin-1(2H)-ona

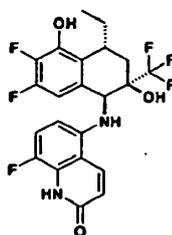
25

y
Ejemplo 77



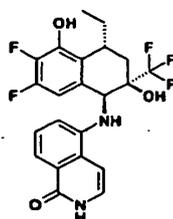
5 5-[[4-Etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]isocromen-1-ona

y
Ejemplo 78



10 5-[[1,2,3,4-tetrahidro-4-etil-6,7-difluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-2(1H)-ona

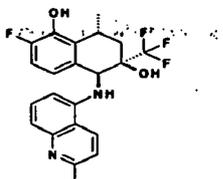
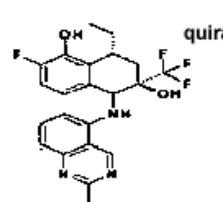
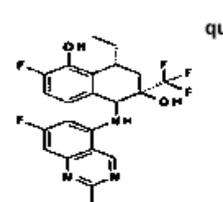
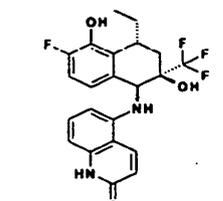
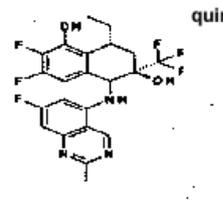
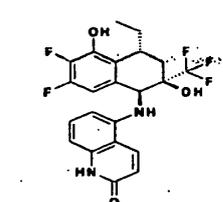
y
Ejemplo 79

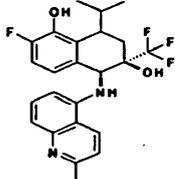
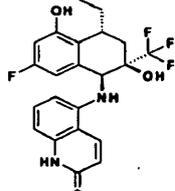
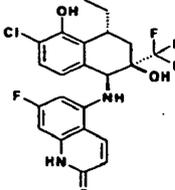
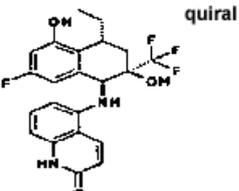
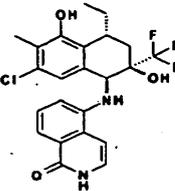


15
5-[[1,2,3,4-tetrahidro-4-etil-6,7-difluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]isoquinolin-1(2H)-ona

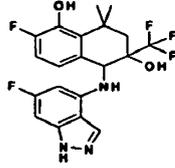
20

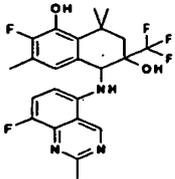
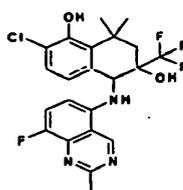
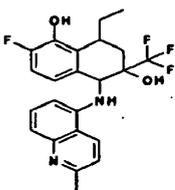
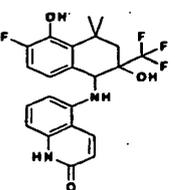
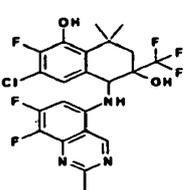
Ejemplo 80
Estereoisómeros conformes al invento

Estructura molecular	Ej. n°	IL8 IC50	IL8 ef.	TAT EC50	TAT ef.	Disoc. (TAT _{EC50} / IL8 _{IC50})
	1	22 nM	79 %	1 μM	62 %	45,5
	29A	16 nM	77 %	120 nM	95 %	7,5
	30A	6,6 nM	89 %	17 nM	95 %	2,8
	43	12 nM	88 %	43 nM	100 %	3,6
	51A	13 nM	72 %	150 nM	81 %	11,5
	54	5,7 nM	78 %	490 nM	76 %	86
	65	38 nM	58 %	1 μm	73 %	26,3

Estructura molecular	Ej. n°	IL8 IC50	IL8 ef.	TAT EC50	TAT ef.	Disoc. (TAT _{EC50} / IL8 _{IC50})
						
	75	7,1 nM	68 %	120 nM	89 %	16,9
	101	1,8 nM	92 %	74 nM	97 %	41
	104B	11 nM	73 %	300 nM	80 %	27
	121B	3,7 nM	88 %	300 nM	99 %	81

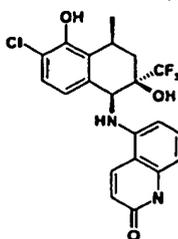
Compuestos del estado de la técnica (documento WO2005/034939)

Estructura molecular	IL8 IC50	IL8 ef.	TAT EC50	TAT ef.	Disoc. (TAT _{EC50} / IL8 _{IC50})
	20 nM	88 %	4,3 nM	100 %	0,22

Estructura molecular	IL8 IC50	IL8 ef.	TAT EC50	TAT ef.	Disoc. (TAT _{EC50} / IL8 _{IC50})
	40 nM	79 %	6,5 nM	100 %	0,16
	22 nM	73 %	3 nM	98 %	0,14
	220 nM	69 %	140 nM	88 %	0,64
	14 nM	68 %	3,8 nM	92 %	0,27
	31 nM	96 %	4,2 nM	100 %	0,14

5 Las sobresalientes propiedades de los estereoisómeros conformes al invento son expuestas convincentemente por la selección ejemplificativa de compuestos del presente invento en comparación con una selección de compuestos del estado de la técnica (documento WO 2005/034939). La disociación *in vitro* de la inhibición de IL-8 con respecto de la inhibición de TAT fue aumentada en muchos casos en por lo menos el factor 5.

Ejemplos 81A y 81B

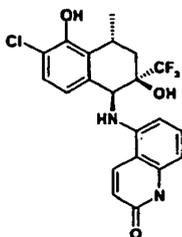


5-((1R,2S,4R)-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-1H-quinolin-2-ona y 5-((1S,2R,4S)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-1H-quinolin-2-ona

La 5-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]1H-quinolin-2-ona (554,1 mg, 1,16 mmol), preparada análogamente a procedimientos ya descritos mediante utilización del correspondiente aldehído, se disuelve en 5,8 ml de diclorometano y a 0°C se reúne gota a gota con 12,81 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas y media a 5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, con diferentes sistemas de agentes eluyentes), se obtienen 31,2 mg (5,6 %) del diastereoisómero no polar y 74,9 mg (13,3 %) del diastereoisómero polar (en cada caso como los racematos). El citado en último lugar se describe en los Ejemplos 82A y 82B.

El diastereoisómero no polar (23,9 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralcel OD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 8,4 mg (35,2 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -6,4^\circ$, MeOH) y 10,5 mg (43,9 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +8,8^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

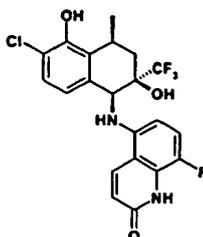
Ejemplos 82A y 82B



5-((1R,2S,4S)-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-1H-quinolin-2-ona y 5-((1S,2R,4R)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-1H-quinolin-2-ona

65,3 mg del diastereoisómero racémico polar descrito en los Ejemplos 81A y 81B se separan en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 31,9 mg (48,9 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -93,3^\circ$, MeOH) y 32,4 mg (49,6 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +97,9^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplos 83A y 83B

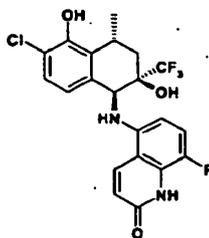


5-((1R,2S,4R)-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1H-

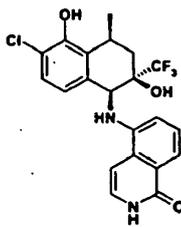
quinolin-2-ona y 5-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

La 5-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (485 mg, 1,03 mmol), preparada análogamente a procedimientos ya descritos mediante utilización del correspondiente aldehído, se disuelve en 4,8 ml de diclorometano y a 0°C se reúne gota a gota con 10,3 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a 5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, con diferentes sistemas de agentes eluyentes), se obtienen 87,7 mg (18,6 %) del diastereoisómero no polar y 62,9 mg (13,4 %) del diastereoisómero polar, ambos en forma de racematos. El desdoblamiento del racemato del citado en último lugar se describe en los Ejemplos 84A y 84B.

El diastereoisómero no polar (77 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralcel OD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 38,2 mg (49,6 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -8,5^\circ$, MeOH) y 35,9 mg (46,6 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +9,4^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplos 84A y 84B5-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 5-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

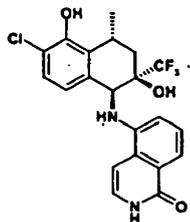
56,9 mg del diastereoisómero racémico polar descrito en los Ejemplos 83A y 83B se separan en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 26,3 mg (46,2 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -100,9^\circ$, MeOH) y 26,6 mg (46,8 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +98,7^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplos 85A y 85B5-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2H-quinolin-1-ona y 5-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2H-quinolin-1-ona

La 5-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]2H-quinolin-1-ona (590 mg, 1,3 mmol), preparada análogamente a procedimientos ya descritos mediante utilización del aldehído y de la amina correspondientes, se disuelve en 5,9 ml de diclorometano y a 0°C se reúne gota a gota con 12,8 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a 5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, con diferentes sistemas de agentes eluyentes), se obtienen 55,1 mg (9,6 %) del diastereoisómero no polar y 27,9 mg (4,9 %) del diastereoisómero polar, los dos en forma de los racematos. El desdoblamiento del racemato del citado en último lugar se describe en los siguientes Ejemplos 86A y 86B.

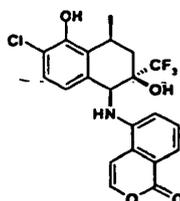
El diastereoisómero no polar (49,6 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 22,4 mg (45,2 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +96,6^\circ$, MeOH) y 20,9 mg (42,1 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -95,5^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplos 86A y 86B



5-[[*(1R,2S,4S)*]-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2H-quinolin-1-ona y 5-[[*(1S,2R,4R)*]-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2H-quinolin-1-ona 21,6 mg del diastereoisómero racémico polar descrito en los Ejemplos 85A y 85B se separan en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 9,2 mg (42,6 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -0,9^\circ$, MeOH) y 9,5 mg (44 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +2,7^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

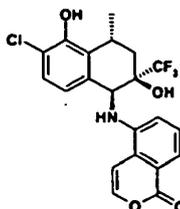
Ejemplos 87A y 87B



5-[[*(1R,2S,4R)*]-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isocromen-1-ona y 5-[[*(1S,2R,4S)*]-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isocromen-1-ona La 5-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-isocromen-1-ona (510 mg, 1,12 mmol), preparada análogamente a procedimientos ya descritos mediante utilización del aldehído y de la amina correspondientes, se disuelve en 5,1 ml de diclorometano y a 0°C se reúne gota a gota con 12,8 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a 5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, con diferentes sistemas de agentes eluyentes), se obtienen 108,7 mg (22 %) del diastereoisómero no polar y 113,9 mg (23,1 %) del diastereoisómero polar, los dos en forma de racematos. El desdoblamiento del racemato del citado en último lugar se describe en los siguientes Ejemplos 88A y 88B.

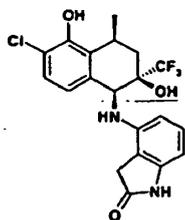
El diastereoisómero no polar (90 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 43,1 mg (47,8 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +103,3^\circ$, MeOH) y 40,4 mg (44,8 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -104,4^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplos 88A y 88B



5-[[*(1R,2S,4S)*]-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isocromen-1-ona y 5-[[*(1S,2R,4R)*]-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isocromen-1-ona 82,2 mg del diastereoisómero racémico polar descrito en los Ejemplos 87A y 87B se separan en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 37,5 mg (45,6 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -104,4^\circ$, MeOH) y 40,8 mg (49,6 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +103,3^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplos 89A y 89B



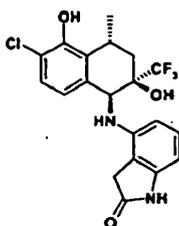
5 4-[[*(1R,2S,4R)*-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona y

4-[[*(1S,2R,4S)*-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona

La 4-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona (590 mg, 1,34 mmol), preparada análogamente a procedimientos ya descritos mediante utilización del aldehído y de la amina correspondientes, se disuelve en 5,8 ml de diclorometano y a 0°C se reúne gota a gota con 13,4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a 5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, con diferentes sistemas de agentes eluyentes) se obtienen 36,3 mg (6,4 %) del diastereoisómero no polar y 60,7 mg (10,6 %) del diastereoisómero polar, los dos en forma de racematos. El desdoblamiento del racemato del citado en último lugar se describe en los siguientes Ejemplos 90A y 90B.

El diastereoisómero no polar (30,8 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de metanol y etanol). Se obtienen 15,2 mg (49,4 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -1,7^\circ$, MeOH), una solución coloreada más intensamente que en el caso del enantiómero (+) y 14,3 mg (46,4 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +6,5^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

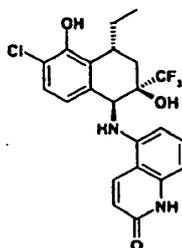
Ejemplos 90A y 90B



30 4-[[*(1R,2S,4S)*-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona y

4-[[*(1S,2R,4R)*-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona

46,2 mg del diastereoisómero racémico polar descrito en los Ejemplos 89A y 89B se separan en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 22,5 mg (48,7 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -94,1^\circ$, MeOH) y 17,4 mg (37,7 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +110,9^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 92

5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona

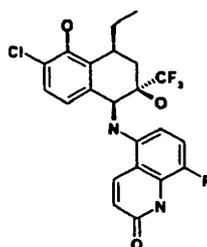
La síntesis de este compuesto se describió en el Ejemplo 91. Se aislaron 62,9 mg (15,8 %) del compuesto deseado.

Ejemplos 92A y 92B

5-[[[(1 R ,2 S ,4 S)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona y

5-[[[(1 S ,2 R ,4 R)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona

El diastereoisómero polar (58 mg) expuesto en el Ejemplo 92 se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 28,1 mg (48,5 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -97,3^\circ$, MeOH) y 23,6 mg (40,7 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +110,2^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 93

5-[[[(1 α ,2 α ,4 α)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

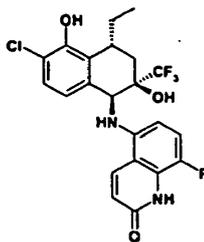
La 5-[[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (490 mg, 1,01 mmol), preparada a partir del aldehído descrito en el Ejemplo 91 y de 5-amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 4,4 ml de diclorometano y a 0°C se reúne gota a gota con 10,1 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a una temperatura entre 0 y 5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, con diferentes sistemas de agentes eluyentes) se obtienen 53,9 mg (11,3 %) del diastereoisómero no polar y 63 mg (13,2 %) del diastereoisómero polar (la caracterización se efectúa en el Ejemplo 94) (en cada caso como un racemato).

Ejemplos 93A y 93B

5-[[[(1 R ,2 S ,4 R)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona y

5-[[[(1 S ,2 R ,4 S)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

El diastereoisómero no polar descrito en el Ejemplo 93 (41,2 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak IB 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 18 mg (43,7 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -21,2^\circ$, MeOH) y 18,7 mg (45,4 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +22,3^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 94

5-[(1 α ,2 α ,4 β)-6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

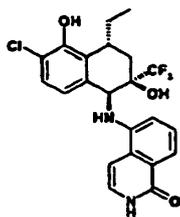
5 La síntesis de este compuesto se describió en el Ejemplo 93. Se aislaron 63 mg (13,2 %) del compuesto deseado.

Ejemplos 94A y 94B

5-[(1R,2S,4S)-6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona y

10 5-[(1S,2R,4R)-6-cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

15 El diastereoisómero polar expuesto en el Ejemplo 94 (53 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak IB 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 22,7 mg (42,9 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +109,3^\circ$, MeOH) y 24,5 mg (46,3 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -111,8^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 96

20 5-[(1 α ,2 α ,4 β)-6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino-2H-quinolin-1-ona

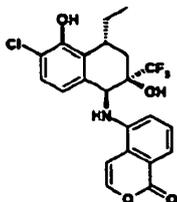
La síntesis de este compuesto se describió en el Ejemplo 95. Se aislaron 104,6 mg (18,3 %) del compuesto deseado.

Ejemplos 96A y 96B

5-[(1R,2S,4S)-6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino-2H-quinolin-1-ona y

25 5-[(1S,2R,4R)-6-cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino-2H-quinolin-1-ona

30 El diastereoisómero polar (94,4 mg) expuesto en el Ejemplo 96 se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 40,4 mg (42,8 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -14,2^\circ$, MeOH) y 48,6 mg (48,6 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +14,1^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 98

35 5-[(1 α ,2 α ,4 β)-6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]aminoisocromen-1-ona

La síntesis de este compuesto se describió en el Ejemplo 97. Se aislaron 214,1 mg (34 %) del compuesto deseado.

Ejemplos 98A y 98B

5-[(1R,2S,4S)-6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino-isocromen-1-ona y

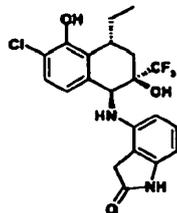
40 5-[(1S,2R,4R)-6-cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino-isocromen-1-ona

El diastereoisómero polar (189 mg) expuesto en el Ejemplo 98 se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 87,6 mg (46,4 %) del

enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -25,4^\circ$, MeOH) y 86,9 mg (46,0 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +29,4^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 100

5



4-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona
La síntesis de este compuesto se describió en el Ejemplo 99. Se aislaron 125,5 mg (24,2 %) del compuesto deseado.

10

Ejemplos 100A y 100B

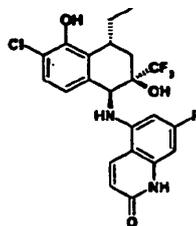
4-[[[(1 R ,2 S ,4 S)-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona y

4-[[[(1 S ,2 R ,4 R)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona

El diastereoisómero polar (115,6 mg) expuesto en el Ejemplo 100 se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quirál (Chiralpak IB 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 46,8 mg (40,5 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +110,8^\circ$, MeOH) y 54,6 mg (47,2 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -84,7^\circ$, MeOH). Los poderes rotatorios, que difieren fuertemente, se pueden explicar por medio de la diferente coloración de las soluciones de medición. Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

20

Ejemplo 102



5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

La síntesis de este compuesto se describió en el Ejemplo 101. Se aislaron 70,1 mg (18,5 %) del compuesto deseado.

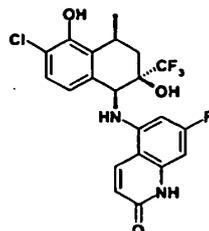
Ejemplos 102A y 102B

(1 R ,2 S ,4 S)-5-[[[6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y

5-[[[(1 S ,2 R ,4 R)-6-cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

El diastereoisómero (120 mg) descrito en el Ejemplo 102 se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quirál (Chiralpak IB 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 53,3 mg (44,3 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +78,2^\circ$, MeOH) y 52,7 mg (43,8 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -79,3^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 103

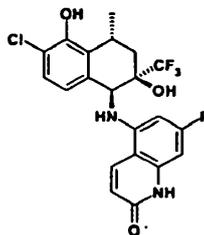


5-[[1 α ,2 α ,4 α]-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

La 5-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (382 mg, 0,81 mmol), preparada a partir del correspondiente aldehído y la 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se disuelven en 8,1 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (en el transcurso de 20 minutos). Después de haber agitado durante tres horas a -40°C, durante dos horas a una temperatura entre -40 y 0°C, durante una hora a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente, y durante 18 horas a la temperatura ambiente, la tanga se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 150 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan dos veces con agua (en cada caso con 40 ml) y una vez con salmuera (40 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de haber cromatografiado en un Flashmaster (agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol), se obtienen 330,7 mg de una mezcla de diastereoisómeros, que se compone del compuesto deseado y del compuesto epímero en la posición 4. Los diastereoisómeros se separan mediante una HPLC (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 191,8 mg (51,8 %) del compuesto deseado y 95,9 mg (24,9 %) del compuesto epímero en la posición 4 (la caracterización se efectúa en el Ejemplo 104), en cada caso como un racemato.

Ejemplos 103A y 103B5-[[1R,2S,4R]-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y5-[[1S,2R,4S]-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

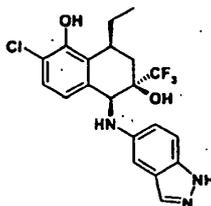
El diastereoisómero (160 mg) descrito en el Ejemplo 103 se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralcel OD-H, agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 81 mg (50,6 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +25,8^\circ$, MeOH) y 79,6 mg (49,8 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -28,4^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 1045-[[1 α ,2 α ,4 β]-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

La síntesis de este compuesto se describió en el Ejemplo 103. Se aislaron 95,9 mg (24,9 %) del compuesto deseado.

Ejemplos 104A y 104B5-[[1R,2S,4S]-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y5-[[1S,2R,4R]-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

El diastereoisómero (80 mg) descrito en el Ejemplo 104 se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralcel OD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 40,1 mg (50,1 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +70,2^\circ$, MeOH) y 39,2 mg (49 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -67,2^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

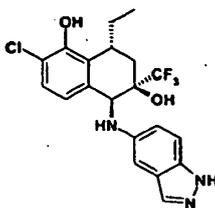
Ejemplo 106(5 α ,6 α ,8 α)-2-Cloro-8-etil-5-[(indazol-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

El 1,1,1-trifluoro-2-[(indazol-5-ilimino)metil]-4-(3-cloro-2-metoxifenil)hexan-2-ol (760 mg, 1,73 mmol), preparado a partir del correspondiente aldehído y de 5-amino-indazol, se disuelve en 7,6 ml de diclorometano y a -50°C se reúne

gota a gota con 17,28 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (en el intervalo de 20 minutos). Después de haber agitado durante tres horas a -40°C , durante dos horas a una temperatura entre -40 y 0°C , durante una hora a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente, y durante 18 horas a la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 150 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan dos veces con agua (en cada caso con 40 ml) y una vez con salmuera (40 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces en un Flashmaster (agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol), se obtienen 74,3 mg (10,1 %) del compuesto deseado y 236,4 mg (32,1 %) del compuesto epímero en la posición 4 (en cada caso como un racemato). La caracterización del compuesto citado en último lugar se realiza en el Ejemplo 107.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD); $\delta = 1,06$ (3H), 1,86 (1H), 1,95-2,11 (2H), 2,32 (1H), 3,05 (1H), 4,80 (1H), 6,75 (1H), 6,95-7,07 (3H), 7,32 (1H), 7,80 (1H).

15 Ejemplo 107

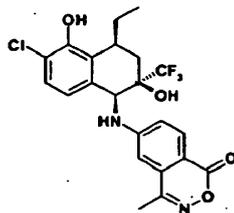


(5 α ,6 α ,8 β)-2-Cloro-8-etil-5-[(indazol-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

La síntesis del compuesto se describió en el Ejemplo 106. Se obtuvieron 236,4 mg (32,1 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD); $\delta = 0,92$ (3H), 1,73 (1H), 1,87-2,051 (2H), 2,32 (1H), 3,33 (1H), 4,80 (1H), 6,75 (1H), 6,91 (2H), 7,06 (1H), 7,34 (1H), 7,74 (1H).

20

Ejemplo 108



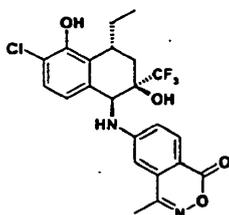
6-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-4-metilbenzo[d][1,2]oxazin-1-ona

La 6-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]4-metilbenzo[d][1,2]oxazin-1-ona (170 mg, 0,35 mmol), preparada a partir del aldehído descrito en el Ejemplo 91 y de 6-amino-4-metilbenzo[d][1,2]oxazin-1-ona, se disuelve en 3,5 ml de diclorometano y se reúne gota a gota a -50°C con 3,52 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (en el transcurso de 20 minutos). Después de haber agitado durante dos horas a -40°C , durante una hora a una temperatura entre -40 y -20°C , durante una hora a una temperatura entre -20 y -10°C , y durante una hora a una temperatura entre -10°C y 0°C , la tanda se vierte en una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan dos veces con agua (en cada caso con 20 ml) y una vez con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de haber cromatografiado en un Flashmaster (Isolute NH_2 , agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol), se obtienen 10,2 mg (6,2 %) del compuesto deseado (ligeramente impurificado) y 26,4 mg (16 %) del compuesto epímero en la posición 4 (en cada caso como el racemato). La caracterización del compuesto citado en último lugar se realiza en el Ejemplo 109.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD); $\delta = 1,13$ (3H), 1,75-2,28 (3H), 2,38 (1H), 2,49 (1H), 3,11 (1H) 5,24 (1H), 6,78 (1H), 7,06 (1H), 7,15 (1H), 7,30 (1H), 8,05 (1H).

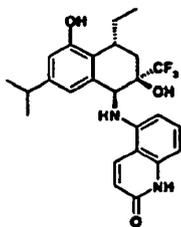
40

Ejemplo 109



6-((1 α ,2 α ,4 β)-6-Cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-4-metilbenzo[d]-[1,2]oxazin-1-ona

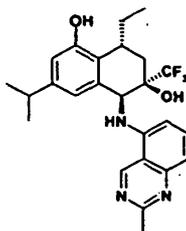
La síntesis del compuesto se describió en el Ejemplo 108. Se obtuvieron 26,4 mg (16 %). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,99 (3H), 1,78 (1H), 1,98-2,15 (2H), 2,36-2,51 (4H), 3,37 (1H, está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 5,22 (1H), 6,81 (1H), 7,02 (1H), 7,15 (1H), 7,25 (1H), 8,08 (1H).

Ejemplo 1115-((1 α ,2 α ,4 β)-7-Isopropil-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-1H-quinolin-2-ona
5-[[4-(4-Isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona

La mezcla de 4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal y de 4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)-pentanal (600 mg, 1,8 mmol), de 5-amino-1H-quinolin-2-ona (287,4 mg, 1,79 mmol) y de 2,67 ml de ácido acético se agita durante 11 días a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae tres veces con tolueno y el residuo se cromatografía (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de acetato de etilo y hexano). Se aíslan 554,1 mg (65,1 %) de la imina deseada y ciertamente como una mezcla de 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona y de 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona.

La mezcla de 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona y de 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona (554,1 mg, 1,16 mmol) se disuelve en 5,1 ml de diclorometano y a -20°C se reúne gota a gota con 11,68 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas y media en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -20 y 0°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, con diferentes sistemas de agentes eluyentes), se obtienen 30,1 mg (11,25 %) del compuesto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,91 (3H), 1,00-1,09 (6H), 1,69 (1H), 1,88-2,04 (2H), 2,33 (1H), 2,62 (1H), 3,24 (1H, está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 4,99 (1H), 6,44-6,51 (2H), 6,58 (1H), 6,60-6,70 (2H), 7,32 (1H), 8,20 (1H).

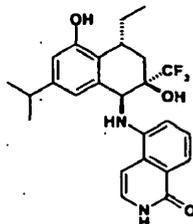
Ejemplo 112(5 α ,6 α ,8 β)-8-Etil-3-isopropil-5-[2-metilquinazolin-5-ilamino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

La mezcla de 1,1,1-trifluoro-2-[(2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-hexan-2-ol y de 1,1,1-trifluoro-3-metil-2-[(2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-pentan-2-ol (558,2 mg, 1,18 mmol), preparada a partir de la mezcla de los aldehídos descritos en el Ejemplo 110 y de 5-amino-2-metilquinazolina, se disuelve en 5,1 ml de diclorometano y a -20°C se reúne gota a gota con 11,79 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas y media en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -20 y +5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, en presencia de diferentes fases, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol), se obtienen 30,5 mg (11,3 %) del compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 0,92 (3H), 1,00-1,08 (6H), 1,70 (1H), 1,91-2,08 (2H), 2,38 (1H), 2,60 (1H), 3,29 (1H,

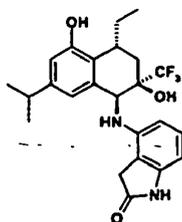
está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 5,12 (1H), 6,55-6,65 (2H), 6,78 (1H), 7,13 (1H), 7,74 (1H), 9,59 (1H).

Ejemplo 113



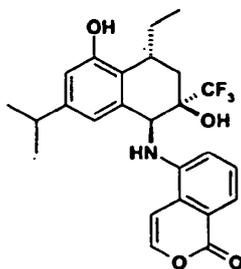
5 5-((1 α ,2 α ,4 β)-7-isopropil-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-quinolin-1-ona
 La mezcla de 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-2H-quinolin-1-ona y de
 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-2H-quinolin-1-ona (500,8 mg,
 10 1,06 mmol), preparada a partir de la mezcla de los aldehídos descritos en el Ejemplo 110 y de 5-amino-2H-quinolin-
 1-ona, se disuelve en 4,6 ml de diclorometano y a -20°C se reúne gota a gota con 10,6 ml de una solución 1 M de
 tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas y media en el intervalo de
 15 temperaturas comprendidas entre -20 y +5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de
 hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita
 enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más
 con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se
 20 secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces
 en un Flashmaster (en presencia de una fase de NH₂, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol), se
 obtienen 29,1 mg (12 %) del compuesto deseado.
 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,91 (3H), 0,96-1,08 (6H), 1,69 (1H), 1,91-2,04 (2H), 2,33 (1H), 2,60 (1H), 3,25
 (1H, está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 4,98 (1H), 6,58 (1H), 6,62 (1H), 6,81-6,93 (2H), 7,13
 (1H), 7,32 (1H), 7,62 (1H).

Ejemplo 114



25 4-(((1 α ,2 α ,4 β)-7-isopropil-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)-1,3-dihidroindol-2-ona
 La mezcla de 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona y de
 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona (578,6 mg,
 30 1,26 mmol), preparada a partir de la mezcla de los aldehídos descritos en el Ejemplo 110 y de 4-amino-1,3-
 dihidroindol-2-ona, se disuelve en 5,5 ml de diclorometano y a -20°C se reúne gota a gota con 12,5 ml de una
 solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas y media en el
 intervalo de temperaturas comprendidas entre -20 y +5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada
 35 de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita
 enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más
 con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se
 secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces
 en un Flashmaster (en presencia de una fase de NH₂, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol), se
 40 obtienen 38,6 mg (13,8 %) del compuesto deseado.
 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 0,90 (3H), 1,03-1,11 (6H), 1,68 (1H), 1,83-2,00 (2H), 2,30 (1H), 2,65 (1H), 3,19-
 3,40 (3H, están situadas parcialmente bajo la señal del agua), 4,89 (1H), 6,29, (1H), 6,35 (1H), 6,55 (1H), 6,69 (1H),
 7,03 (1H).

Ejemplo 115

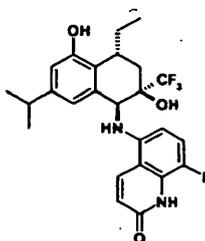


5-((1 α ,2 α ,4 β)-7-Isopropil-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-isocromen-1-ona

La mezcla de 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-isocromen-1-ona y de 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-isocromen-1-ona (678,4 mg, 1,42 mmol), preparada a partir de la mezcla de los aldehídos descritos en el Ejemplo 110 y de 5-amino-isocromen-1-ona, se disuelve en 6,22 ml de diclorometano y a -20°C se reúne gota a gota con 14,3 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas y media en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -20 y +5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces en un Flashmaster (en presencia de una fase de NH₂, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol), se obtienen 9,2 mg (2,8 %) del compuesto deseado.

1H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 0,91 (3H), 0,98-1,11 (6H), 1,67 (1H), 1,99-2,05 (2H), 2,32 (1H), 2,62 (1H), 3,25 (1H, está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 4,97 (1H), 6,56- 6,62 (2H), 6,87 (1H), 7,02 (1H), 7,31-7,45 (2H), 7,58 (1H).

Ejemplo 116

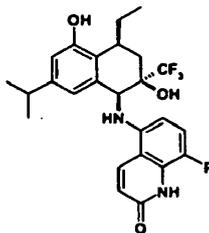


5-((1 α ,2 α ,4 β)-7-Isopropil-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

La mezcla de 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona y de 5-[[4-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (680 mg, 1,38 mmol), preparada a partir de la mezcla de los aldehídos descritos en el Ejemplo 110 y de 5-amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 6,8 ml de diclorometano y a -10°C se reúne gota a gota con 13,81 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas y media en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -10 y +5°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces inclusive una HPLC (en presencia de diferentes fases, con diversos agentes eluyentes), se obtienen 31 mg (9,4 %) del compuesto deseado y 9,9 mg (3 %) del compuesto epímero en la posición 4 (la caracterización se efectúa en el Ejemplo 117).

1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,91 (3H), 1,00-1,10 (6H), 1,68 (1H), 1,88-2,03 (2H), 2,32 (1H), 2,62 (1H), 3,25 (1H, está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 4,92 (1H), 6,39 (1H), 6,49-6,63 (3H), 7,19 (1H), 8,19 (1H).

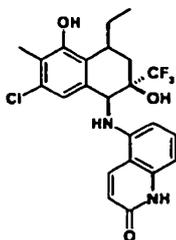
Ejemplo 117



5-[[1 α ,2 α ,4 β]-7-Isopropil-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

- 5 La síntesis del compuesto se describió en el Ejemplo 116. Se obtienen 9,9 mg (3 %) del compuesto deseado. 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,05-1,18 (9H), 1,91 (1H), 2,04-2,20 (2H), 2,40 (1H), 2,67 (1H), 2,99 (1H), 4,99 (1H), 6,50-6,69 (4H), 7,28 (1H), 8,20 (1H).

Ejemplo 118

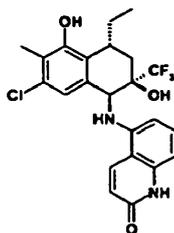


- 10 5-[[1 α ,2 α ,4 α]-7-Cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona

- 15 4-(4-Cloro-3-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal
 1 g (2,93 mmol) de 4-(4-cloro-3-metil-2-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-hexano-1,2-diol (preparado análogamente a la secuencia descrita en el Ejemplo 110: acetilación del correspondiente fenol, desplazamiento de Fries del grupo acetilo, eterificación del fenol, reacción de Wittig, reacción de eno, reducción del éster para dar el alcohol) se hacen reaccionar de una manera usual con un complejo de SO₃ y piridina. Después de haber agitado durante tres horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de una solución saturada de NH₄Cl y de hielo. Se extrae tres veces con metil-*terc.*-butil-éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavan dos veces con salmuera y se secan (sobre Na₂SO₄). Después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, se purifica el residuo mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, agente eluyente: una mezcla de hexano y acetato de etilo). Se obtienen 290 mg (29,2 %) del aldehído deseado en forma de una mezcla de los diastereoisómeros (en cada caso como un racemato).

- 25 5-[[4-(4-Cloro-3-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona
 4-(4-Cloro-3-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal (290 mg, 0,86 mmol), 5-amino-1H-quinolin-2-ona (137,4 mg, 0,86 mmol) y 3 ml de ácido acético se agitan durante dos días a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae dos veces con tolueno y diclorometano y el residuo se cromatografía (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). Se aíslan 327,8 mg (79,5 %) de la imina deseada, 5-[[4-(4-cloro-3-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona en forma de una mezcla de los dos diastereoisómeros (en cada caso como un racemato). La imina descrita en el apartado anterior, 5-[[4-(4-cloro-3-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona (327,8 mg (0,68 mmol) se dispone previamente en 3,2 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 6,82 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -40 y +10°C ya no está presente ningún material de partida más. La mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla a base de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y el residuo se cromatografía después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (con diferentes sistemas, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol), se aíslan 9,3 mg (2,9 %) del compuesto deseado (impurificado) y 39,2 mg (12,3 %) del compuesto epímero en la posición 4 (véase el Ejemplo 119).
 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,08 (3H), 1,85-2,10 (3H), 2,22 (3H), 2,40 (1H), 3,01 (1H), 5,08 (1H), 6,48 (1H), 6,59 (1H), 6,68 (1H), 6,82 (1H), 7,38 (1H), 8,19 (1H).

45

Ejemplo 119

5-(((1 α ,2 α ,4 β)-7-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-1H-quinolin-2-ona

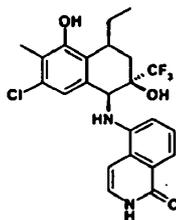
5 Se obtuvieron 39,2 mg (12,3 %) del compuesto mencionado en el título (véase el Ejemplo 118), y ciertamente en forma de un racemato. El desdoblamiento del racemato se describe en el siguiente ejemplo.

Ejemplos 119A y 11 9B

5-(((1R,2S,4S)-7-cloro-2,5-dihidroxi-6-metil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-1H-quinolin-2-ona y

10 5-(((1S,2R,4R)-7-cloro-2,5-dihidroxi-6-metil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-1H-quinolin-2-ona

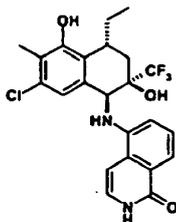
15 El compuesto expuesto en el Ejemplo 119 (104 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μ , agente eluyente una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 43,2 mg (41,5 %) de uno de los enantiómeros (período de tiempo de retención: 10,5-12,7 minutos) y 40,7 mg (45,2 %) del otro enantiómero (período de tiempo de retención: 15,1-18 minutos). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 120

20 5-(((1 α ,2 α ,4 α)-7-cloro-2,5-dihidroxi-6-metil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-2H-quinolin-1-ona

25 La 5-[[4-(4-cloro-3-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-2H-quinolin-1-ona (366 mg, 0,76 mmol), preparada a partir del aldehído descrito en el Ejemplo 118 y de 5-amino-2H-quinolin-1-ona, se disuelve en 3,7 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 7,62 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -40 y +10°C ya no está presente ningún material de partida más. La mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y el residuo se cromatografía después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria. Se aíslan 10,5 mg (3 %) del compuesto deseado (un poco impurificado) y 12,7 mg (3,6 %) del compuesto epímero en la posición 4 (véase el Ejemplo 121).

30 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,09 (3H), 1,82-2,11 (3H), 2,22 (3H), 2,39 (1H), 3,02 (1H), 5,03 (1H), 6,79-6,83 (2H), 7,07 (1H), 7,13 (1H), 7,38 (1H), 7,69 (1H).

Ejemplo 121

5-(((1 α ,2 α ,4 β)-7-cloro-2,5-dihidroxi-6-metil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-2H-quinolin-1-ona

40 Se obtuvieron 12,7 mg (3,6 %) del compuesto mencionado en el título (véase el Ejemplo 120), y ciertamente como un racemato. El desdoblamiento del racemato se describe en el siguiente Ejemplo.

Ejemplos 121A y 121B

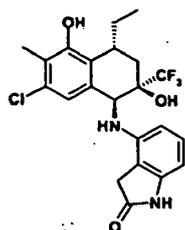
5-[[*(1R,2S,4S)*-7-Cloro-2,5-dihidroxi-6-metil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2H-quinolin-1-ona y

5 5-[[*(1S,2R,4R)*-7-cloro-2,5-dihidroxi-6-metil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2H-quinolin-1-ona

10 El compuesto racémico (64 mg) expuesto en el Ejemplo 121 se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 28,1 mg (43,9 %) de uno de los enantiómeros (período de tiempo de retención: 13,8-16 minutos) y 33,3 mg (52 %) del otro enantiómero (período de tiempo de retención: 16-20 minutos, éste contiene todavía 13,6 % de una impureza y 1,6 % del enantiómero con el más corto período de tiempo de retención). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 123

15

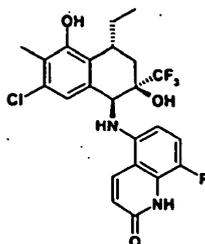


4-[[*(1\alpha,2\alpha,4\beta)*-7-Cloro-2,5-dihidroxi-6-metil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona

20 La 5-[[4-(4-cloro-3-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona (295,8 mg, 0,63 mmol), preparada a partir del aldehído descrito en el Ejemplo 118 y de 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona, se disuelve en 3 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 6,3 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -40 y +10°C, ya no está presente ningún material de partida más. La mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y el residuo se cromatografía múltiples veces después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria. Se aíslan 19,1 mg (6,6 %) del compuesto del título.

25 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,90 (3H), 1,69 (1H), 1,80-2,00 (2H), 2,22 (3H), 2,30 (1H), 3,25-3,43. (3H, las señales están situadas parcialmente bajo la señal del disolvente), 4,89 (1H), 6,28-6,32 (2H), 6,89 (1H), 7,05 (1H).

30

Ejemplo 124

5-[[*(1\alpha,2\alpha,4\beta)*-7-Cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

35 La 5-[[4-(4-cloro-3-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (628,8 mg, 1,26 mmol), preparada a partir del aldehído descrito en el Ejemplo 118 y de 5-amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 7,3 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 7,3 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -40 y +10°C, ya no está presente ningún material de partida más. La mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía dos veces (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). Se aíslan 52,8 mg (8,6 %) del compuesto deseado.

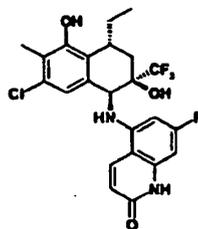
Ejemplos 124A y 124B

5-[[*(1R,2S,4S)*-7-Cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona y

5-[[*(1S,2R,4R)*-7-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

El compuesto racémico expuesto en el Ejemplo 124 (35,4 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μ , agente eluyente una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 14,5 mg (41 %) de uno de los enantiómeros (período de tiempo de retención: 9,1-10,4 minutos) y 17,5 mg (49,4 %) del otro enantiómero (período de tiempo de retención: 10,9-13,2 minutos). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 127



5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-7-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

Se obtuvieron 38,7 mg (36,9 %) del compuesto mencionado en el título (véase el Ejemplo 126), y ciertamente como un racemato. El desdoblamiento del racemato se describe en el siguiente ejemplo.

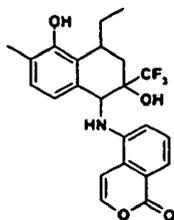
Ejemplos 127A y 127B

5-[[[(1 R ,2 S ,4 S)-7-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y

5-[[[(1 S ,2 R ,4 R)-7-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

27,2 mg del compuesto expuesto en el Ejemplo 127 se separan en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 7,7 mg (28,3 %) de uno de los enantiómeros (período de tiempo de retención: 11,2-14,5 minutos) y 10,4 mg (38,2 %) del otro enantiómero (período de tiempo de retención: 14,5-17,9 minutos). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

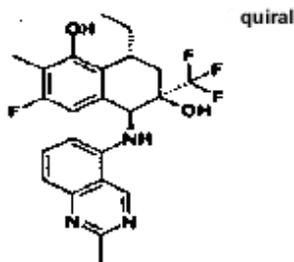
Ejemplo 129



5-[[[4-Etil]-2,5-dihidroxi-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]isocromen-1-ona

La 5-[[[4-(4-cloro-3-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]isocromen-1-ona (408,6 mg, 0,85 mmol), preparada a partir del aldehído descrito en el Ejemplo 118 y de 5-amino-isocromen-1-ona, se dispone previamente en 4 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 8,48 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -40 y +10°C, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Después de haber lavado los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se seca (sobre Na₂SO₄) y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, en presencia de diferentes fases, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol), se obtienen 13,3 mg (3,6 %) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. Este compuesto desclorado se ha formado durante la preparación del aldehído, probablemente en una de las etapas de reducción.

Ejemplo 130



(5S,6R,8R)-8-Etil-2,3-difluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
4-(4-Fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal:

- 5 A 18,6 g (147 mmol) de 3-fluoro-2-metilfenol (Lock y colaboradores *Chem. Ber.* **1936**, 69, 2253-55) en 150 ml de diclorometano y 16,6 ml de piridina se añaden gota a gota a 0°C 13,5 ml (155 mmol) de cloruro de ácido propiónico. Se agita la mezcla durante dos horas y se añaden 100 ml de un ácido clorhídrico 2 M. Se extrae con diclorometano y se lava con agua. Después de haber secado sobre sulfato de sodio y de haber eliminado el disolvente en vacío, se
- 10 obtienen 20,6 g del éster 3-fluoro-2-metilfenílico de ácido propiónico. 20,6 g (113 mmol) del éster 3-fluoro-2-metilfenílico de ácido propiónico en 12 ml de 1,2-diclorobenceno se añaden gota a gota a 15,1 g (113 mmol) de tricloruro de aluminio en 12 ml de 1,2-diclorobenceno, y la mezcla se agita a continuación durante 6 horas a 100°C. Se deja enfriar, se diluye con diclorometano y se vierte con precaución sobre una mezcla de ácido clorhídrico 2 M y de hielo. Las fases se separan, se extrae con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 10-20 %) y se obtienen 19 g de 1-(4-fluoro-2-hidroxi-3-metilfenil)propan-1-ona. 7,96 g (43,8 mmol) de 1-(4-fluoro-2-hidroxi-3-metilfenil)-propan-1-ona se disuelven en 65 ml de acetona y se añaden 11,3 g de carbonato de potasio y 4,96 ml (79 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se hierve a reflujo durante 20 horas, añadiéndose posteriormente después de 16 horas otros 3 g de carbonato de potasio y 1,5 ml (22 mmol) de yoduro de metilo. El disolvente se elimina en una gran parte, se vierte el residuo en agua y se extrae con dietil-éter. Se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y después de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 7,9 g de 1-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)propan-1-ona. 27,3 g (416 mmol) de polvo de zinc y 570 mg (2,05 mmol) de cloruro de plomo(II) se suspenden en 211 ml de THF y a la temperatura ambiente se añaden 25,4 ml (364 mmol) de dibromometano. Se agita durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente y se añaden gota a gota a 0°C 49 ml (49 mmol) de una solución 1 M de cloruro de titanio(IV) en diclorometano. El baño de refrigeración se elimina y después de una hora se enfría otra vez la mezcla de reacción a 0°C. Se añaden gota a gota 9,5 g (48 mmol) de 1-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)propan-1-ona en 28 ml de THF. Se agita durante otras dos horas a la temperatura ambiente. Se diluye con dietil-éter y la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de ácido clorhídrico 4 M y de hielo. Se separan las fases, se extrae con dietil-éter, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 0-20 %) y se obtienen 5,7 g de 3-fluoro-2-metil-6-(1-metilenpropil)anisol.
- 25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,01 (t, 3H), 2,20 (d, 1H), 2,47 (qdd, 2H), 3,68 (s, 1H), 5,02 (ddd, 1H), 5,14 (ddd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H).
- 30 A 5,7 g (29,3 mmol) de 3-fluoro-2-metil-6-(1-metilenpropil)anisol, 7,7 ml (170 mmol) de trifluoropiruvato de etilo y 15 g de un tamiz molecular se añaden gota a gota durante 30 minutos 0,76 g (0,88 mmol) de [Cu(R,R)-2,2-bis(4,5-dihidro-4-terc-butiloxazolin-2-il)propan](H₂O)₂[(SbF₆)₂] en 38 ml de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a 0°C y esta mezcla de reacción se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-20 %). Se obtienen 8,7 g del éster etílico de ácido (R)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico como una mezcla de E/Z con un exceso enantiomérico de mayor que 80 %, y de esta manera se obtienen 13,9 g de E/Z-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-(trifluorometil)-hex-4-eno-1,2-diol en bruto. 4,0 g (11 mmol) del éster etílico de ácido (2R,4E/Z)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico se disuelven en 180 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y se añaden 400 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La suspensión se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a 100 bares hasta la conversión completa. La mezcla se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. El producto en bruto concentrado se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 15 %) y se obtienen 3,7 g (10 mmol) del éster etílico de ácido (2R,4R/S)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanoico como una mezcla de diastereoisómeros. 3,7 g (10 mmol) del éster etílico de ácido (2R,4R/S)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanoico se enfrían en 132 ml de dietil-éter a -15°C y en el transcurso de 10 minutos se añaden en porciones 1,03 g (27,3 mmol) de hidruro de litio y aluminio sólido. Se agita durante 3 horas a -10°C y se añaden con precaución acetato de etilo y agua. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de haber eliminado el disolvente, se obtienen 3,4 g de 4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal en bruto como
- 55

una mezcla de los diastereoisómeros. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 0-30 %) proporciona 1,04 g de (2*R*,4*R*)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,82 (t, 3H), 1,55 - 1,73 (m, 2H), 2,33 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,20 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 8,89 (s, 1H)

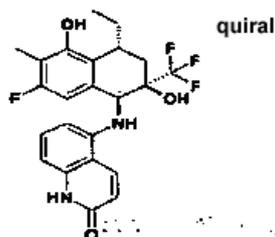
y 1,13 g de (2*R*,4*S*)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal.

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ = 0,71 (t, 3H), 1,50 - 1,70 (m, 2H); 2,34 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,93 (dd, 2H), 9,69 (s, 1H).

300 mg (0,93 mmol) de (2*R*,4*R*)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal y 165 mg (1,04 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina se disuelven en 20 ml de tolueno y se añaden 0,56 ml (1,86 mmol) de terc.-butilato de titanio y 0,11 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas a 100°, después de haber enfriado se vierte en agua y se agita enérgicamente. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y se obtienen 530 mg de (2*R*,4*R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-1-[(2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)hexan-2-ol como un producto en bruto. La purificación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-50 %) proporciona 250 mg de la imina pura, que se disuelven en 22 ml de CH₂Cl₂ y se enfrían a -30°C. 4,3 ml (4,3 mmol) de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano se añaden gota a gota lentamente en el transcurso de 5 min y se deja calentar en el transcurso de 22 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte en una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo. Se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. La purificación por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-100 %) proporciona 147 mg del producto.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,68 (ddq, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H), 2,08 (d, 3H), 2,35 (dd, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 9,57 (s, 1H):

Ejemplo 131

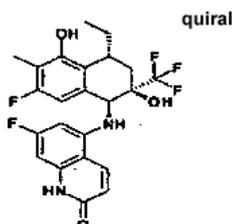


5-[[[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-Etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-2(1*H*)-ona

Análogamente al Ejemplo 130 se hacen reaccionar 300 mg (0,93 mmol) de (2*R*,4*R*)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 149 mg (0,93 mmol) de 5-aminoquinolin-2(1*H*)-ona y 0,27 ml de terc.-butilato de titanio para formar 5-[[[(2*R*,4*R*)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden)amino]quinolin-2(1*H*)-ona. 210 mg de la imina purificada por cromatografía (en presencia de gel de sílice, con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-80 %) se ciclizan análogamente al Ejemplo 130 a -30°C con 3,6 ml (3,6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-100 %) proporciona 203 mg del producto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,90 (t, 3H), 1,66 (ddq, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,08 (d, 3H), 2,32 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,19 (d, 1H).

Ejemplo 132



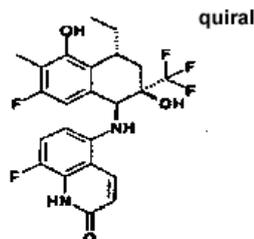
5-[[[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-Etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoroquinolin-2(1*H*)-ona

Análogamente al Ejemplo 130 se hacen reaccionar 271 mg (0,51 mmol) de (2*R*,4*R*)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 90 mg (0,51 mmol) de 5-amino-7-fluoroquinolin-2(1*H*)-ona y 0,32 ml

(1,02 mmol) de *terc.*-butilato de titanio para formar 7-fluoro-5-[[*(2R,4R)*-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]quinolin-2(*1H*)-ona. 320 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 130 a -30°C con 4,1 ml (4,1 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 50 %) proporciona 165 mg del producto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,91 (t, 3H), 1,68 (ddq, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,33 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 133

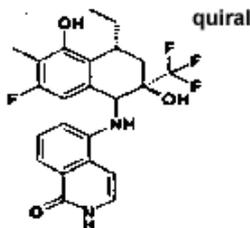


5-[[*(1S,2R,4R)*-4-Etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoroquinolin-2(*1H*)-ona

Análogamente al Ejemplo 130 se hacen reaccionar 300 mg (0,93 mmol) de (*2R,4R*)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 165 mg (0,93 mmol) de 5-amino-8-fluoroquinolin-2(*1H*)-ona y 0,58 ml de *terc.*-butilato de titanio para formar 8-fluoro-5-[[*(2R,4R)*-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]quinolin-2(*1H*)-ona. 280 mg de la imina purificada mediante una cromatografía (en presencia de gel de sílice, con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-75 %) se ciclizan análogamente al Ejemplo 130 a -30°C con 4,6 ml (4,6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-100 %) proporciona 230 mg del producto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 0,90 (t, 3H), 1,67 (ddq, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,97 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,31 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H); 4,89 (s, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplo 134

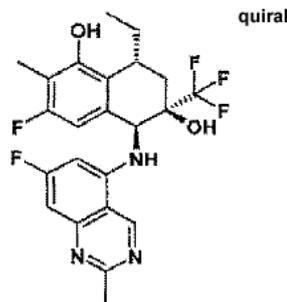


5-[[*(1S,2R,4R)*-4-Etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]isoquinolin-1(*2H*)-ona

Análogamente al Ejemplo 130 se hacen reaccionar 200 mg (0,62 mmol) de (*2R,4R*)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 100 mg (0,62 mmol) de 5-aminoisoquinolin-1(*2H*)-ona y 0,39 ml (1,25 mmol) de *terc.*-butilato de titanio para formar 5-[[*(2R,4R)*-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]isoquinolin-1(*2H*)-ona. 460 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 130 a -30°C con 7,9 ml (7,9 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 50-100 %) proporciona 223 mg del producto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,91 (t, 3H), 1,69 (ddq, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,32 (dd, 1H), 3,31 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,65 (d, 1H).

Ejemplo 135

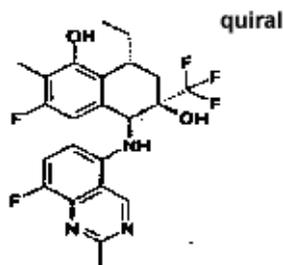


5 (5S,6R,8R)-8-Etil-3-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metil-6-trifluorometil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

10 Análogamente al Ejemplo 130 se hacen reaccionar 300 mg (0,93 mmol) de (2R,4R)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 183 mg (1,03 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina y 0,58 ml (1,86 mmol) de *terc.*-butilato de titanio para formar 5-[[[(2R,4R)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)hexan-2-ol. 460 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 130 a -30°C con 7,6 ml (7,6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-65 %) proporciona 135 mg del producto deseado.

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,90 (t, 3H), 1,64 (ddq, 1H), 1,87 (ddq, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,03 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 6,19 (d,1H), 6,34 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 9,31 (s, 1H).

Ejemplo 136

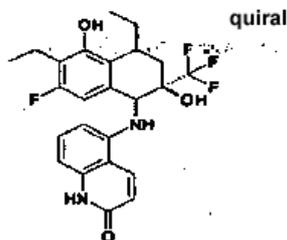


20 (5S,6R,8R)-8-Etil-3-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

25 Análogamente al Ejemplo 130 se hacen reaccionar 300 mg (0,93 mmol) de (2R,4R)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 183 mg (1,03 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina y 0,58 ml (1,86 mmol) de *terc.*-butilato de titanio para formar 5-[[[(2R,4R)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)hexan-2-ol. 450 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 130 a -30°C con 7,6 ml (7,6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-65 %) proporciona 77 mg del producto deseado.

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,88 (t, 3H), 1,62 (ddq, 1H), 1,86 (ddq, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,02 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,83 (d,1H), 6,49 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 9,44 (s, 1H).

Ejemplo 137



5-[[*(1S,2R,4S)*-4,6-Dietil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-2(1H)-ona

4-(3-Etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal:

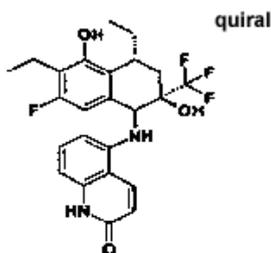
A 615 mg (4 mmol) de 2'-fluoro-6-hidroxiacetofenona en di(etilenglicol) se añaden 224 mg (4 mmol) de hidróxido de potasio y 240 mg (4,8 mmol) de hidrato de hidrazina y se calienta durante 3 horas a 160°C. A continuación, se aumenta la temperatura del baño durante 3 horas a 210°C habiendo sido cerrado el recipiente de reacción seguidamente con un puente de destilación. Después de haber enfriado, se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae con dietil-éter, se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de haber eliminado el disolvente, se obtienen 600 mg de 2-etil-3-fluorofenol en bruto. A 600 mg (4 mmol) de 2-etil-3-fluorofenol en 10 ml de diclorometano y 0,64 ml de piridina se añaden gota a gota a 0°C 0,48 ml (5,5 mmol) de cloruro de ácido propiónico. Se agita la mezcla durante 4 horas y se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 2 M. Se extrae con diclorometano y se lava con agua. Después de haber secado sobre sulfato de sodio, de haber eliminado el disolvente en vacío y de haber cromatografiado en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo de 25 %), se obtienen 580 mg del éster 2-etil-3-fluorofenílico de ácido propiónico. 580 mg (3 mmol) del éster 2-etil-3-fluorofenílico de ácido propiónico en 2 ml de 1,2-diclorobenceno se añaden gota a gota a 0,4 g (3 mmol) de tricloruro de aluminio en 3 ml de 1,2-diclorobenceno y la mezcla se agita a continuación durante 3 horas a 100°C y durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se deja enfriar, se diluye con diclorometano y se vierte con precaución sobre una mezcla de ácido clorhídrico 2 M y de hielo. Las fases se separan, se extrae con diclorometano, se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 10 %) y se obtienen 580 mg de 1-(3-etil-4-fluoro-2-hidroxifenil)propan-1-ona. 580 mg (3 mmol) de 1-(3-etil-4-fluoro-2-hidroxifenil)propan-1-ona se disuelven en 4,6 ml de acetona y se añaden 0,77 g (5,4 mmol) de carbonato de potasio y 0,33 ml (5,4 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se calienta durante 4 horas a 70°C, se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente y a continuación el disolvente se elimina en una gran parte. Se vierte el residuo en agua y se extrae con dietil-éter. Se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y, después de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 700 mg de 1-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)propan-1-ona como un producto en bruto. 2,66 g (40 mmol) de polvo de zinc y 56 mg (0,2 mmol) de cloruro de plomo(II) se suspenden en 20 ml de THF y a 0°C se añaden 2,5 ml (35 mmol) de dibromometano. Se agita durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente y se añaden gota a gota a 0°C 4,7 ml (4,7 mmol) de una solución 1 M de cloruro de titanio(IV) en diclorometano. Se retira el baño de refrigeración y, después de una hora, la mezcla de reacción se enfría otra vez a 0°C. Se añaden gota a gota 700 mg (3,3 mmol) de 1-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)propan-1-ona en 3 ml de THF. Se agita todavía durante una hora más a la temperatura ambiente. Se diluye con dietil-éter y la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de ácido clorhídrico 4 M y de hielo, no subiendo la temperatura por encima de 5°C. Se separan las fases, se extrae con dietil-éter, se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 0-20 %) y se obtienen 650 mg de 2-etil-3-fluoro-6-(1-metilenpropil)anisol. A 650 mg (3,2 mmol) de 2-etil-3-fluoro-6-(1-metilenpropil)anisol, 1,3 ml (9,6 mmol) de trifluoropiruvato de etilo y 2 g de un tamiz molecular se añaden gota a gota a 0°C, en el transcurso de 30 minutos, 23 mg (0,026 mmol) de [Cu(R,R)-2,2-bis(4,5-dihidro-4-terc.-butiloxazolin-2-il)propan](H₂O)₂((SbF₆)₂) en 85 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 0°C y esta mezcla de reacción se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-10 %). Se obtienen 600 mg del éster etílico de ácido (R)-4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hex-4-enoico como una mezcla de E/Z con un exceso enantiomérico de más que 80 % en peso. 200 mg (0,53 mmol) del éster etílico de ácido E/Z-4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico se enfrían en 8 ml de dietil-éter a -5°C y se añaden en porciones 40 mg (1,06 mmol) de hidruro de litio y aluminio sólido. Se agita durante una hora a la temperatura ambiente y se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y se extrae múltiples veces con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y, después de haber cromatografiado en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y diisopropil-éter al 25 %), se obtiene (2R,4E/Z)-4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hex-4-enal. 102 mg de (2R,4E/Z)-4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hex-4-enal se disuelven en 5 ml de trifluoroetanol y se añaden 50 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La suspensión se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión normal hasta la conversión completa. La mezcla se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Después de haber

eliminado el disolvente, se obtienen 16,1 88 mg de (2*R*,4*R*/*S*)-4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal en bruto como una mezcla de los diastereoisómeros.

45 mg (0,13 mmol) de (2*R*,4*R*/*S*)-4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal y 21,4 mg (0,13 mmol) de 5-aminoquinolin-2(1*H*)-ona se disuelven en 20 ml de tolueno y se añaden 0,56 ml (1,86 mmol) de *terc.*-butilato de titanio y 0,11 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas a 100°, después de haber enfriado, se vierte en agua y se agita enérgicamente. La suspensión se filtra a través de Celite lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y se obtienen 80 mg de (5-[(2*R*,4*R*/*S*)-4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino)quinolin-2(1*H*)-ona como un producto en bruto. La imina se disuelve en 4,4 ml de CH₂Cl₂ y se enfría a -30°C. 1,5 ml (1,5 mmol) de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano se añaden gota a gota lentamente en el transcurso de 15 min y se deja calentar en el transcurso de 22 horas hasta la temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte en una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo. Se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. La purificación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano e iso-propanol al 16 %) y una subsiguiente cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de una fase amínica (Merck NH₂F₂₅₄, con una mezcla acetato de etilo y trietilamina al 2 %) proporcionan 8 mg del compuesto del título y 6 mg del correspondiente diastereoisómero 8*R*.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,07 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,03 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,62 (q, 2H), 2,99 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,47 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

Ejemplo 138

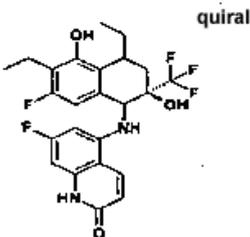


5-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4,6-Dietil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}quinolin-2(1*H*)-ona

Se obtienen 6 mg del producto deseado tal como se describe en el Ejemplo 137 después de una cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice y de una fase amínica.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,91 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 1,67 (ddq, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,00 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,63 (q, 2H), 3,32 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,447 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,19 (d, 1H).

Ejemplo 139



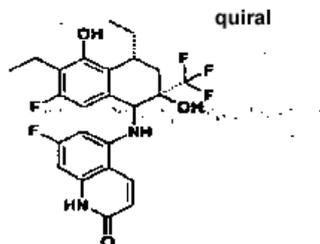
5-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4,6-Dietil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-7-fluoroquinolin-2(1*H*)-ona

Análogamente al Ejemplo 137 se hacen reaccionar 45 mg (0,13 mmol) de (2*R*,4*R*/*S*)-4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 23 mg (0,13 mmol) de 5-amino-7-fluoroquinolin-2(1*H*)-ona y 0,09 ml (0,27 mmol) de *terc.*-butilato de titanio para formar 5-[(2*R*,4*R*/*S*)-4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino}-7-fluoroquinolin-2(1*H*)-ona. 80 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 137 a -30°C con 1,3 ml (1,3 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro. La purificación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano e iso-propanol de 16 %) y una subsiguiente cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de una fase amínica (Merck NH₂F₂₅₄, con una mezcla de acetato de etilo y trietilamina al 2 %) proporcionan 7 mg del compuesto del título y 5 mg del correspondiente diastereoisómero (8*R*).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,07 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,06 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,63 (q, 2H),

2,99 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 6,38 (d, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Ejemplo 140

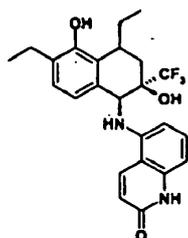


5 5-[[[(1S,2R,4R)-4,6-Dietil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona

Se obtienen 5 mg del producto deseado tal como se describe en el Ejemplo 139 después de haber realizado una cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice y de una fase amónica.

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,91 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,67 (ddq, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,64 (q, 2H), 3,31 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 141



15 5-[[[(1 α ,2 α ,4 α)-4,6-Dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona

4-(3-Etil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal

2,28 (7,12 mmol) de una mezcla de 4-(3-etil-2-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-hexano-1,2-diol y de 4-(3-etil-2-metoxifenil)-3-metil-2-(trifluorometil)-pentano-1,2-diol (preparado análogamente a la secuencia descrita en el Ejemplo 110: acetilación del correspondiente fenol, desplazamiento de Fries del grupo acetilo, eterificación del fenol, reacción de Wittig, reacción de eno, reducción del éster para dar el alcohol) se hacen reaccionar de una manera usual con un complejo de SO_3 y piridina (3,4 g, 21,35 mmol). Después de haber agitado durante tres horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de una solución saturada de NH_4Cl y de hielo. Se extrae tres veces con dietil-éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavan dos veces con salmuera y se secan (sobre Na_2SO_4). Después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, se purifica mediante una cromatografía (en presencia de gel de sílice, agente eluyente: una mezcla de hexano y acetato de etilo). Se obtienen 2,07 g (91,4 %) de una mezcla de los dos aldehídos.

5-[[4-(3-etil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona

30 La mezcla de 4-(3-etil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal y de 4-(3-etil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)-pentanal (690 mg, 2,16 mmol), de 5-amino-1H-quinolin-2-ona (347,2 mg, 2,17 mmol) y de 3 ml de ácido acético se agita durante dos días a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae dos veces con tolueno y diclorometano y el residuo se cromatografía (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). Se aíslan 709,7 mg (71,1 %) de una mezcla de las dos iminas.

35 La mezcla, descrita en el apartado anterior, de 5-[[4-(3-etil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona y de 5-[[4-(3-etil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona (709,7 mg, 1,54 mmol) se dispone previamente en diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 15,31 ml de una solución 1 M de BBr_3 en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -40 y $+10^\circ\text{C}$, ya no está presente ningún material de partida más. La mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO_3 y de hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía (NH_2 Flash, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso, se obtiene una mezcla del compuesto deseado y del correspondiente derivado de 3,4-dimetiltetrahidronaftaleno, que se separa en los isómeros de constitución mediante una HPLC (Kromasil 18 $5\ \mu$, agente eluyente: una mezcla de agua y metanol). Se aíslan 83,6 mg (33,6 %) del compuesto del título. Se obtiene otra mezcla adicional, que se compone del derivado de etilo epímero en la

posición 4 y de un derivado adicional de 3,4-dimetilo. El derivado de etilo epímero se describe en el Ejemplo 142.

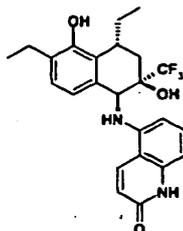
Ejemplos 141A y 141B

5- $\{[(1R,2S,4R)$ -4,6-Dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-1H-quinolin-2-ona y

5- $\{[(1S,2R,4S)$ -4,6-dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-1H-quinolin-2-ona

66,4 mg del racemato descrito en el Ejemplo 141 se separan en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se aíslan 32,4 mg (48,5 %) de uno de los enantiómeros (período de tiempo de retención 8,6-9,8 minutos) y 32,4 mg (48,5 %) del otro enantiómero (período de tiempo de retención 11,3 - 12,8 minutos). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la configuración absoluta.

Ejemplo 142



5- $\{[(1\alpha,2\alpha,4\beta)$ -4,6-Dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-1H-quinolin-2-ona

La mezcla (160 mg) descrita en el Ejemplo 141, del derivado de etilo epímero y del derivado de 3,4-dimetilo se separa mediante una HPLC (Kromasil 18 5 μ , agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo). Se obtienen 75,8 mg (47,4 %) del compuesto del título y 65,9 mg (41,2 %) del correspondiente derivado de 3,4-dimetiltetrahidronaftaleno.

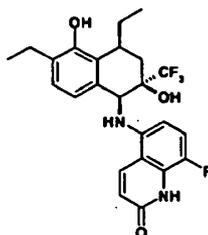
Ejemplos 142A y 142B

5- $\{[(1R,2S,4S)$ -4,6-Dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-1H-quinolin-2-ona y

5- $\{[(1S,2R,4R)$ -4,6-dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-1H-quinolin-2-ona

53,9 mg del racemato descrito en el Ejemplo 142 se separan en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se aíslan 29 mg (> 50 %) de uno de los enantiómeros (período de tiempo de retención 10,6-12,2 minutos) y 28 mg (> 50 %) del otro enantiómero (período de tiempo de retención 13,5 -15,7 minutos). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la configuración absoluta.

Ejemplo 143



5- $\{[(1\alpha,2\alpha,4\alpha)$ -4,6-Dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

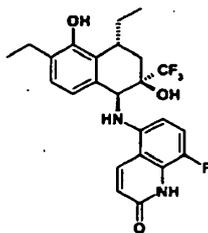
La mezcla de 5- $\{[4$ -(3-etil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino}-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona y de 5- $\{[4$ -(3-etil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (721,6 mg, 1,5 mmol), preparada a partir de la mezcla descrita en el Ejemplo 142 de los dos aldehídos y de 5-amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se dispone previamente en 7,2 ml de diclorometano y a -40°C se añaden gota a gota 15,1 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -40 y +10°C ya no está presente ningún material de partida más. La mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía (NH₂ Flash, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso se obtiene una mezcla del compuesto deseado y del correspondiente derivado de 3,4-dimetiltetrahidronaftaleno, que se separa en los isómeros de constitución mediante una HPLC (Kromasil 18 5 μ , agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo). Se aíslan 98,9 mg (36,2 %) del compuesto del título. Se obtiene otra mezcla, que se compone de un derivado de etilo epímero en la posición 4, y de otro derivado adicional de 3,4-dimetilo. El derivado de etilo epímero se describe en el Ejemplo 145.

Ejemplos 143A y 143B

5-(((1*R*,2*S*,4*R*)-4,6-Dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona y

5-(((1*S*,2*R*,4*S*)-4,6-dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

81,4 mg del racemato descrito en el Ejemplo 143 se separan en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se aíslan 40 mg (49,4 %) de uno de los enantiómeros (período de tiempo de retención 9,4-10,8 minutos) y 40 mg (49,4 %) del otro enantiómero (período de tiempo de retención 13,3-15,8 minutos). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la configuración absoluta.

Ejemplo 144

5-(((1 α ,2 α ,4 β)-4,6-Dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

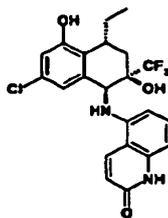
La mezcla (200 mg) descrita en el Ejemplo 143 del derivado de etilo epímero y del derivado de 3,4-dimetilo se separa mediante una HPLC (Kromasil 18 5 μ , agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo). Se obtienen 72,7 mg (36 %) del compuesto del título.

Ejemplos 144A y 144B

5-(((1*R*,2*S*,4*S*)-4,6-Dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona y

5-(((1*S*,2*R*,4*R*)-4,6-dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

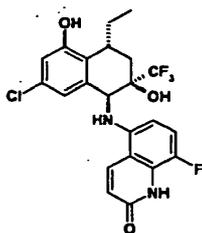
59 mg del racemato descrito en el Ejemplo 144 se separan en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se aíslan 26 mg (44,1 %) de uno de los enantiómeros (período de tiempo de retención 7,8-8,8 minutos) y 26 mg (44,1 %) del otro enantiómero (período de tiempo de retención 16,5-18 minutos). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la configuración absoluta.

Ejemplo 146

5-(((1 α ,2 α ,4 β)-7-Cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl]amino)-1*H*-quinolin-2-ona

La mezcla de 5-[[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1*H*-quinolin-2-ona y de 5-[[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-1*H*-quinolin-2-ona (448,7 mg, 0,96 mmol), preparada a partir de la reacción de la mezcla de los correspondientes aldehídos con 5-amino-1*H*-quinolin-2-ona, se dispone previamente en 4,5 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano. Después de haber agitado durante cuatro horas en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -40°C y la temperatura ambiente ya no está presente ningún material de partida más. La mezcla de reacción se añade con precaución a una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y, después de haber separado el disolvente mediante evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía (NH₂ Flash, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso se obtiene una mezcla del compuesto deseado y del correspondiente derivado de 3,4-dimetiltetrahidronaftaleno, que se separa en los isómeros de constitución mediante una HPLC (Kromasil 18 5 μ , agente eluyente: una mezcla de agua y metanol). Se aíslan 7 mg (3,2 %) del compuesto del título. 1*H*-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 0,84 (3H), 1,60 (1H), 1,80-1,91 (2H), 2,29 (1H), 3,20 (1H, la señal está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 4,90 (1H), 6,38 (1H), 6,43 (1H), 6,58-6,67 (3H), 7,28 (1H), 8,12 (1H).

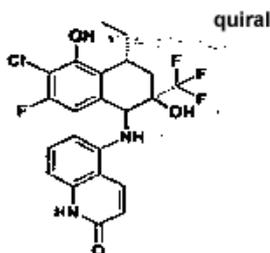
Ejemplo 147



5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-7-Cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

La mezcla de 5-[[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona y de 5-[[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (467,6 mg, 0,96 mmol), preparada a partir de la reacción de la mezcla de los correspondientes aldehídos con 5-amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se dispone previamente en 4,8 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 9,6 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano. Después de haber agitado durante cuatro horas en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -40°C y la temperatura ambiente, ya no está presente ningún material de partida más. La mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía (NH₂ Flash, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso, se obtiene una mezcla del compuesto deseado y del correspondiente derivado de 3,4-dimetiltetrahidronaftaleno, que se separa en los isómeros de constitución mediante una HPLC (Kromasil 18 5 μ , agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo). Se aíslan 9,7 mg (4,3 %) del compuesto del título. 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (3H), 1,69 (1H), 1,88-2,00 (2H), 2,34 (1H), 3,27 (1H, la señal está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 4,91 (1H), 6,37 (1H), 6,55 (1H), 6,68-6,73 (2H), 7,19 (1H), 8,18 (1H).

Ejemplo 148



5-[[[(1S,2R,4R)-6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}quinolin-2(1H)-ona

4-(3-Cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal:

A 21,5 g (146,7 mmol) de 2-cloro-3-fluorofenol (R. Sanz y colaboradores J. Org. Chem. 2005, 70, 6548-51) en 97 ml de diclorometano y 16,5 ml de piridina se añaden gota a gota a 0°C 14 ml (161 mmol) de cloruro de ácido propiónico. La mezcla se agita durante 16 horas y se añaden 100 ml de un ácido clorhídrico 2 M. Se extrae con diclorometano y se lava con agua. Después de haber secado sobre sulfato de sodio y de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 27,1 g del éster 2-cloro-3-fluorofenílico de ácido propiónico. 30,1 g (133,7 mmol) del éster 2-cloro-3-fluorofenílico de ácido propiónico en 42 ml de 1,2-diclorobenceno se añaden gota a gota a 19,6 g (133 mmol) de tricloruro de aluminio en 42 ml de 1,2-diclorobenceno y la mezcla se agita seguidamente durante 18 horas a 100°C. Se deja enfriar, se diluye con diclorometano y se vierte con precaución sobre una mezcla de ácido clorhídrico 2 M y de hielo. Las fases se separan, se extrae con diclorometano, se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-10 %) y se obtienen 22,8 g de 1-(3-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)propan-1-ona. 22,8 g (112 mmol) de 1-(3-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)propan-1-ona se disuelven en 170 ml de acetona y se añaden 28,4 g (205 mmol) de carbonato de potasio y 12,3 ml (198 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se hierve a reflujo durante 4 horas, se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente y a continuación el disolvente se elimina en una gran parte. Se vierte el residuo en agua y se extrae con dietil-éter. Se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y, después de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 24,4 g de 1-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)propan-1-ona. 63,3 g (969 mmol) de polvo de zinc y 1,33 g (4,77 mmol) de cloruro de plomo(II) se suspenden en 490 ml de THF y a 0°C se añaden 59 ml (846 mmol) de dibromometano. Se agita durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente y a 0°C se añaden gota a gota 113 ml (113 mmol) de una solución 1 M de cloruro de titanio(IV) en diclorometano. Se retira el baño de refrigeración y, después de una hora, la mezcla de reacción se enfría otra vez a 0°C. Se añaden gota a gota 124,4 g (113 mmol) de 1-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)propan-1-ona en 65 ml de THF. Se agita durante una hora más a la

temperatura ambiente. Se diluye con dietil-éter y la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de ácido clorhídrico 4 M y de hielo, no sobrepasando la temperatura los 5°C. Se separan las fases, se extrae con dietil-éter, se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 0-20 %) y se obtienen 12,7 g de 2-cloro-3-fluoro-6-(1-metilenpropil)anisol.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,01 (t, 3H), 2,46 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,05 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H).

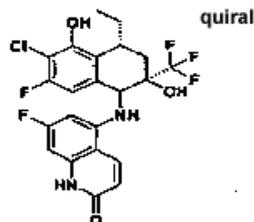
A 2 g (9,3 mmol) de 2-cloro-3-fluoro-6-(1-metilenpropil)anisol, 2,46 ml (18,6 mmol) de trifluoropiruvato de etilo y 5 g de un tamiz molecular se añaden gota a gota a 0°C, en el transcurso de 30 minutos, 440 mg (0,5 mmol) de [Cu(R,R)-2,2-bis(4,5-dihidro-4-*terc.*-butiloxazolin-2-il)propan)(H₂O)₂](SbF₆)₂, en 12 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 0°C y se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y diisopropil-éter al 20 %). Se obtienen 1,04 g del éster etílico de ácido (R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico como una mezcla de E/Z con un exceso enantiomérico de mayor que 80 %. 1,14g (1,09 mmol) de (S)-(S)-(3,5-Me-4-MeOPh)₂PPhFc-CH(CH₃)-P(3,5-CF₃Ph)₂ y 389 mg (104 mmol) de (Rh(nbd)₂]BF₄ se disuelven bajo argón en 60 ml de 2,2,2-trifluoroetanol desgasificado y se agita durante 10 minutos. La solución de catalizador preparada de esta manera y una solución de 10 g (26 mmol) del éster etílico de ácido (2R,4E/Z)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico en 340 ml de 2,2,2-trifluoroetanol desgasificado se transfiere a un autoclave de acero y se somete durante 20 horas a 80°C a una presión de hidrógeno de 80 bares. Después de haber enfriado, la mezcla de reacción se concentra por evaporación y se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-15 %). Se obtienen 9,2 g del éster etílico de ácido 4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanoico. 9,2 g (24 mmol) del éster etílico de ácido 4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanoico se enfrían en 315 ml de dietil-éter a -10°C y en el transcurso de 10 minutos se añaden en porciones 2,46 g (38 mmol) de hidruro de litio y aluminio sólido. Se agita durante 2 horas, calentándose la mezcla de reacción a 0°C, se añaden 5 ml de acetato de etilo y se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio y de hielo. La suspensión se filtra a través de Celite lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y, después de una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y diisopropil-éter de 0-30 %), se obtienen 1,3 g de (2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,75 (t, 3H), 1,55-1,73 (m, 2H), 2,30 (dd, 1H), 2,54 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 6,75-6,84 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).

y 2,3 g de (2R,4R/S)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal

300 mg (0,88 mmol) de (2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal y 140 mg (0,88 mmol) de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona se disuelven en 19 ml de tolueno y se añaden 0,55 ml (1,75 mmol) de *terc.*-butilato de titanio y 0,1 ml de ácido acético. Se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas a 100°C, después de haber enfriado se vierte en agua y se agita enérgicamente. La suspensión se filtra a través de Celite lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y se obtienen 539 mg de (5-[(2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino)quinolin-2(1H)-ona como un producto en bruto. La imina se disuelve en 44 ml de CH₂Cl₂ y se enfría a -30°C. 8,9 ml (8,9 mmol) de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano se añaden gota a gota lentamente en el transcurso de 15 min y se deja calentar hasta la temperatura ambiente en el transcurso de 22 horas. La solución de reacción se vierte en una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo. Se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. La purificación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-100 %) proporciona 134 mg del compuesto del título.

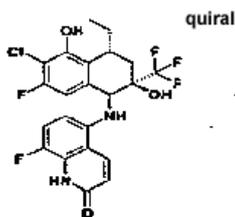
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,70 (ddq, 1H), 1,19 (ddq, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplo 149

5-((1S,2R,4R)-6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona

- 5 Análogamente al Ejemplo 148 se hacen reaccionar 173 mg (0,51 mmol) de (2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 90 mg (0,51 mmol) de 5-amino-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona y 0,32 ml de *terc.*-butilato de titanio para formar 5-((2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexiliden)amino-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona. 270 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 148 a -30°C con 7,6 ml (7,6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-70 %) proporciona 26 mg del producto deseado.

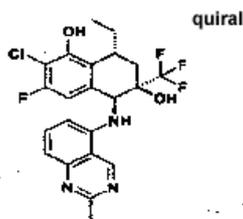
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,69 (ddq, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 3,31 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,60 (d,1H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 150

5-((1S,2R,4R)-6-Cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

- 20 Análogamente al Ejemplo 148 se hacen reaccionar 300 mg (0,88 mmol) de (2R, 4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 156 mg (0,88 mmol) de 5-amino-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona y 0,55 ml de *terc.*-butilato de titanio para formar 5-((2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexiliden)amino-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona. 480 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 148 a -30°C con 7,6 ml (7,6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-70 %) proporciona 119 mg del producto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,91 (t, 3H), 1,69 (ddq, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,98 (dd, 1H), 2,35 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H).

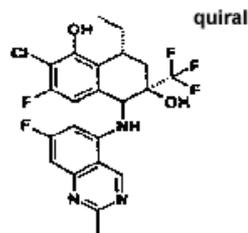
Ejemplo 151

- 30 (5S,6R,8R)-2-Cloro-8-etil-3-fluoro-5-((2-metilquinazolin-5-il)amino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
Análogamente al Ejemplo 48 se hacen reaccionar 100 mg (0,29 mmol) de (2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 52 mg (0,33 mmol) de 5-aminoquinazolina y 0,27 ml de *terc.*-butilato de titanio para formar 5-((2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-1-[(2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)hexan-2-ol. 130 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 148 a -30°C con 5 ml (5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice (con una mezcla de hexano y acetato de etilo al 50 %) proporciona 19 mg del producto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,92 (t, 3H), 1,69 (ddq, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,04 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,91 (s, 3H),

3,34 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 9,57 (s, 1H).

Ejemplo 152

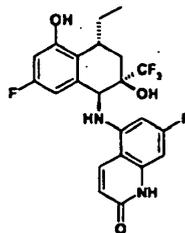


5 (5S,6R,8R)-2-Cloro-8-etil-3-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Análogamente al Ejemplo 148 se hacen reaccionar 300 mg (0,88 mmol) de (2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 172 mg (0,97 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina y 0,55 ml de *tert.*-butilato de titanio para formar 5-[[[(2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)hexan-2-ol. 450 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 148 a -30°C con 2,5 ml (2,5 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-50 %) proporciona 56 mg del producto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,93 (t, 3H), 1,71 (ddq, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,63 (d, 1H); 6,78 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

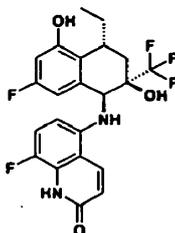
Ejemplo 153



20 5-[[[(1α,2α,4β)-7-Fluoro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

La 5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (163,1 mg, 0,35 mmol), preparada a partir del aldehído descrito en el Ejemplo 148 y de 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se dispone previamente en 3,5 ml de diclorometano y a -20°C se reúne gota a gota con 3,5 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas en el intervalo de temperaturas comprendidas entre -20 y +10°C, ya no está presente ningún material de partida más. La mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía múltiples veces (NH₂ Flash, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso, se obtienen 12,6 mg (8 %) del compuesto del título.

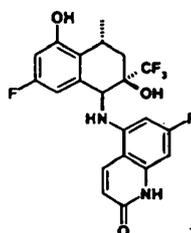
30 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,93 (3H), 1,68 (1H), 1,89-2,06 (2H), 2,35 (1H), 3,25 (1H, la señal está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 4,96 (1H), 6,22 (1H), 6,32-6,50 (4H), 8,13 (1H).

Ejemplo 154

5-[[[(5S,6R,8R)-8-Etil-3-fluoro-1,6-dihidroxi-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-il]amino]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

5 Se aísla como un producto adicional junto al Ejemplo 150.

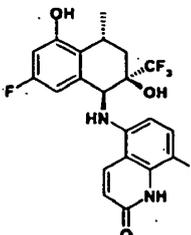
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,90 (t, 3H), 1,67 (ddq, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,95 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H).

10 Ejemplo 155

5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-7-Fluoro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

15 La 5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (241 mg, 0,53 mmol), preparada a partir del aldehído sintetizado de una manera usual y de 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se dispone previamente en 3 ml de diclorometano, y a -40°C se reúne gota a gota con 5,31 ml de una solución 1 M de BBr_3 en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C , se permite que la tanda llegue a la temperatura ambiente. Después de haber agitado durante una noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO_3 y de hielo, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía (NH_2 Flash, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso, se obtienen 82,4 g (35,2 %) del compuesto del título.

25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,45 (3H), 1,91 (1H), 2,47 (1H), 3,30 (1H, la señal está situada prácticamente bajo la señal del disolvente), 5,11 (1H), 6,33-6,52 (5H), 8,18 (1H).

Ejemplo 156

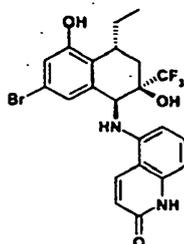
5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-7-Fluoro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

30 La 5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (481,6 mg, 1,06 mmol), preparada a partir del aldehído sintetizado de una manera usual y de 5-amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se dispone previamente en 5 ml de diclorometano y se reúne gota a gota a -40°C con 10,6 ml de una solución 1 M de BBr_3 en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C se deja llegar la tanda hasta la temperatura ambiente. Después de haber agitado durante una noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte con precaución sobre una mezcla de una solución saturada de NaHCO_3 y de hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía (Flash, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso se obtienen 196,7 g (42,1 %) del compuesto del título.

40

1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,39 (3H), 1,82 (1H), 2,39 (1H), 3,30 (1H, la señal está situada prácticamente bajo la señal del disolvente), 5,01 (1H), 6,38-6,50 (3H), 6,53 (1H), 7,19 (1H), 8,17 (1H).

Ejemplo 157

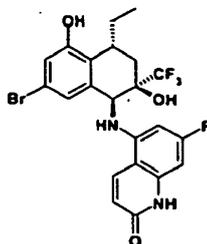


5-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona

La 5-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona (530 mg, 1,04 mmol), preparada a partir del aldehído sintetizado de una manera análoga a la del Ejemplo 91 y de 5-amino-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 10 ml de diclorometano y a -50°C se reúne gota a gota con 10,4 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C, durante dos horas a una temperatura entre -40°C y 0°C, durante una hora a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente, y durante 18 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo. Después de haber añadido 150 ml de acetato de etilo, se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (dos veces en cada caso con 40 ml) y con salmuera (una vez con 40 ml), se secan sobre Na₂SO₄ y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía (Flash, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso, se obtienen 216,6 g (42 %) del compuesto del título.

1H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 0,90 (3H), 1,70 (1H), 1,89-2,02 (2H), 2,35 (1H), 3,26 (1H, la señal está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 4,98 (1H), 6,45 (1H), 6,49 (1H), 6,69 (1H), 6,87 (2H), 7,33 (1H), 8,19 (1H).

Ejemplo 158



5-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

La 5-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (500 mg, 0,94 mmol), preparada a partir del aldehído sintetizado de manera análoga a la del Ejemplo 91 y de 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 9,1 ml de diclorometano y a -50°C se reúne gota a gota con 9,45 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C, durante dos horas a una temperatura entre -40°C y 0°C, durante una hora a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente, y durante 18 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo. Después de haber añadido 150 ml de acetato de etilo, se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (dos veces, en cada caso con 40 ml) y con salmuera (una vez con 40 ml), se secan sobre Na₂SO₄ y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía (Flash, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso, se obtienen 171,7 g (35,3 %) del compuesto del título.

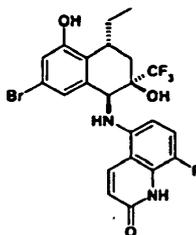
Ejemplos 158A y 158B

5-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y

5-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

El racemato descrito en el Ejemplo 158 se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5μ, agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 85,2 mg del enantiómero (+) ([α]_D = +93,7°, MeOH) y 79 mg del enantiómero (-) ([α]_D = -95,9°, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

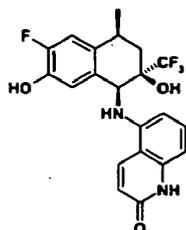
Ejemplo 159



5-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

- 5 La 5-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (550 mg, 1,04 mmol), preparada a partir del aldehído sintetizado de una manera análoga a la del Ejemplo 91 y de 5-amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 10 ml de diclorometano y a -50°C se reúne gota a gota con 10,4 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C, durante dos horas a una temperatura entre -40°C y 0°C, durante una hora a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente, y durante 18 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo. Después de haber añadido 150 ml de acetato de etilo, se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (dos veces, en cada caso con 40 ml) y con salmuera (una vez con 40 ml), se secan sobre Na₂SO₄ y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía (NH₂ Flash, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso se obtienen 209,4 g (39,1 %) del compuesto del título. 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (3H), 1,69 (1H), 1,86-2,01 (2H), 2,33 (1H), 3,25 (1H, la señal está situada parcialmente bajo la señal del disolvente), 4,92 (1H), 6,36 (1H), 6,53 (1H), 6,86 (2H), 7,19 (1H), 8,19 (1H).

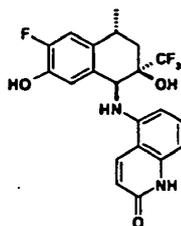
Ejemplo 160



5-[[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona

- 25 La 5-[[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona (160 mg, 0,37 mmol), preparada a partir del correspondiente aldehído y de 5-amino-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 3,5 ml de diclorometano y a -20°C se reúne gota a gota con 3,7 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a una temperatura entre -20 y +5°C, la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y de hielo. Después de haber añadido 100 ml de acetato de etilo, se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan sobre Na₂SO₄ y, después de haber separado el disolvente por evaporación rotatoria, el residuo se cromatografía (Isolute NH₂, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). En este caso, se obtiene una mezcla de diastereoisómeros (145 mg), que se separa en los diastereoisómeros puros mediante una HPLC (Kromasil C18, 5 μ, agente eluyente: una mezcla de agua y metanol). Se obtienen 55,3 mg (35,7 %) del compuesto del título y 89,4 mg (57,7 %) del compuesto epímero en la posición 4, que se describe en el Ejemplo 162. 1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (3H), 1,80 (1H), 2,18 (1H), 3,09 (1H), 5,28 (1H), 6,10 (1H), 6,25 (1H), 6,39 (1H), 6,55-6,63 (2H), 6,82 (1H), 7,10 (1H), 7,28 (1H), 8,18 (1H), 9,57 (1H), 11,53 (1H).

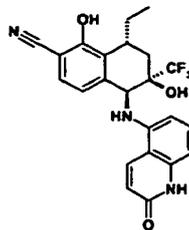
Ejemplo 161



- 40 5-[[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona
Después de la separación de los diastereoisómeros, que se describe en el Ejemplo 160, se obtienen 89,4 mg (57,7%) del compuesto del título.

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,39 (3H), 1,59 (1H), 2,39 (1H), 2,93 (1H), 4,90 (1H), 6,10 (1H), 6,12 (1H), 6,35-6,48 (2H), 6,59,(1H), 6,80 (1H), 7,06 (1H), 7,22 (1H), 8,23 (1H), 9,52 (1H), 11,58 (1H).

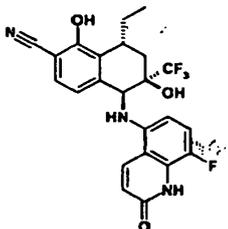
Ejemplo 162



5 (5 α ,6 α ,8 β)-8-Etil-1,6-dihidroxi-5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

La 5-[[*(1 α ,2 α ,4 β)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona, descrita en los Ejemplos 92A y 92B, (16,7 mg, 0,037 mmol), cianuro de sodio (3,6 mg, 0,074 mmol) y bromuro de níquel(I) (8,17 mg, 0,037 mmol) se añaden a 0,33 ml de N-metil-pirrolidona y se hacen reaccionar en un horno de microondas a una presión de 20 bares y a una temperatura de 200°C. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con 5 ml de acetato de etilo. Después de haber añadido 2 ml de agua, se agita enérgicamente durante 15 minutos. Se añaden otros 50 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se extrae dos veces con agua (en cada caso con 10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). Después de haber secado sobre Na₂SO₄, el disolvente se separa por evaporación rotatoria y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). Se aíslan 7,7 mg (47,7 %) del compuesto deseado.
IR (diamante): 2.225 cm⁻¹.*

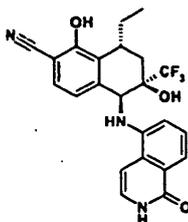
Ejemplo 163



20 ((5 α ,6 α ,8 β)-8-Etil-1,6-dihidroxi-5-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

La 5-[[*(1 α ,2 α ,4 β)-6-cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, que se describe en los Ejemplos 94A y 94B, (13,8 mg, 0,029 mmol), cianuro de sodio (2,87 mg, 0,059 mmol) y bromuro de níquel(I) (6,4 mg, 0,029 mmol) se vierten en 0,26 ml de N-metil-pirrolidona, y se hacen reaccionar en un horno de microondas a una presión de 20 bares y a una temperatura de 200°C. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con cinco ml de acetato de etilo. Después de haber añadido dos ml de agua, se agita enérgicamente durante 15 minutos. Se añaden otros 50 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se extrae dos veces con agua (en cada caso con 10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). Después de haber secado sobre Na₂SO₄, el disolvente se separa por evaporación rotatoria, y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). Se aíslan 10,8 mg (79,9 %) del compuesto deseado.
IR (diamante): 2.230 cm⁻¹.*

Ejemplo 164

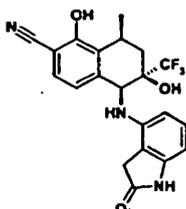


35 (5 α ,6 α ,8 β)-8-Etil-1,6-dihidroxi-5-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

La 5-[[*(1 α ,2 α ,4 β)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2H-quinolin-1-ona, que se describe en los Ejemplos 96A y 96B, (34,8 mg, 0,077 mmol), cianuro de sodio (7,53 mg, 0,15 mmol) y bromuro de níquel(I) (16,8 mg, 0,077 mmol) se vierten en 0,68 ml de N-metil-pirrolidona y se hacen reaccionar en un*

horno de microondas a una presión de 20 bares y a una temperatura de 200°C. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con cinco ml de acetato de etilo. Después de haber añadido dos ml de agua, se agita enérgicamente durante 15 minutos. Se añaden otros 50 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se extrae dos veces con agua (en cada caso con 10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). Después de haber secado sobre Na₂SO₄, el disolvente se separa por evaporación rotatoria y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). Se aíslan 18,8 mg (55,2 %) del compuesto deseado. IR (diamante): 2.230 cm⁻¹.

Ejemplo 165

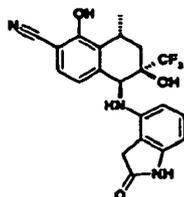


(5α,6α,8α)-8-Metil-1,6-dihidroxi-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

La 4-[[6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona (70 mg, 0,16 mmol), que se describe en los Ejemplos 89A y 89B, y ciertamente una fracción, que contiene los diastereoisómeros en forma de un racemato, cianuro de sodio (16,1 mg, 0,33 mmol) y bromuro de níquel(I) (35,8 mg, 0,16 mmol) se vierten en 1,45 ml de N-metil-pirrolidona y se hacen reaccionar en un horno de microondas a una presión de 20 bares y a una temperatura de 200°C. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con cinco ml de acetato de etilo. Después de haber añadido dos ml de agua, se agita enérgicamente durante 15 minutos. Se añaden otros 50 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se extrae dos veces con agua (en cada caso con 10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). Después de haber secado sobre Na₂SO₄, el disolvente se separa por evaporación rotatoria y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). Se aíslan 15,9 mg (23,2 %) del compuesto del título y 9,1 mg (13,3 %) del compuesto epímero en la posición 8, que es caracterizado en el Ejemplo 167.

IR (diamante): 2.225 cm⁻¹.

Ejemplo 166

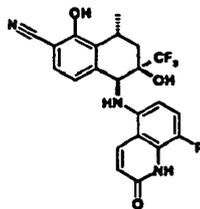


(5α,6α,8β)-1,6-Dihidroxi-8-metil-5-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

Se obtienen 9,1 mg del compuesto del título después de hacer reaccionar y cromatografiar, tal como se describe en el Ejemplo 165.

IR (KBr): 2.225 cm⁻¹.

Ejemplo 168

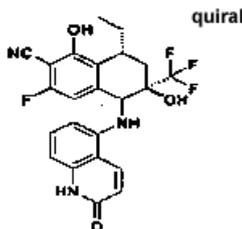


(5α,6α,8β)-5-[(8-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)amino]-1,6-dihidroxi-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

La 5-[[[(1α,2α,4β)-6-cloro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, que se describe en los Ejemplos 84A y 84B, (21,4 mg, 0,047 mmol), cianuro de sodio (4,6 mg, 0,094 mmol) y bromuro de níquel(I) (10,2 mg, 0,047 mmol) se vierten en 0,41 ml de N-metil-pirrolidona y se hacen reaccionar en un horno de microondas a una presión de 20 bares y a una temperatura de 200°C. Después de la elaboración, que ya se ha descrito múltiples veces, y de la cromatografía en condiciones idénticas, se obtienen 15,4 mg (73,5 %) del compuesto deseado.

IR (diamante): 2.230 cm⁻¹.

Ejemplo 169



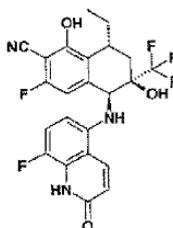
5-[[[(5S,6R,8R)-8-Etil-1,6-dihidroxi-3-fluoro-5-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo]

5 20 mg (0,04 mmol) de 5-[[[(5S,6R,8R)-2-cloro-8-etil-3-fluoro-1,6-dihidroxi-2,6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-il]amino]quinolin-2(1H)-ona, 4,2 mg (0,08 mmol) de cianuro de sodio y 9,3 mg (0,04 mmol) de bromuro de níquel (II) se irradian en 1,4 ml de N-metil-2-pirrolidinona en el transcurso de 20 min con microondas (CEM Discover®, temperatura máx. 200°C, energía 120 W, presión máx. 20 bares). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y se agita enérgicamente. Se separan las fases y se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio. Después de haber secado sobre sulfato de sodio y de haber eliminado el disolvente, la cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de una fase amínica (Merck NH₂F₂₅₄, con una mezcla de acetato de etilo, metanol y trietilamina 15 : 3 : 1) proporciona 7 mg del producto deseado.

10 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,90 (t, 3H), 1,66 (ddq, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,98 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 3,28 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

15

Ejemplo 170



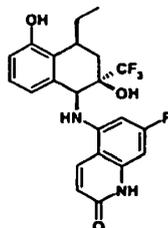
(5α,6α,8β)-8-Etil-1,6-dihidroxi-3-fluoro-5-[(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

20 15 mg (0,03 mmol) de 5-[[[(5S,6R,8R)-2-cloro-8-etil-3-fluoro-1,6-dihidroxi-2,6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-il]amino]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona, 3,0 mg (0,06 mmol) de cianuro de sodio y 6,7 mg (0,03 mmol) de bromuro de níquel (II) se irradian en 1 ml de N-metil-2-pirrolidinona en el transcurso de 20 min con microondas (CEM Discover®, temperatura máx. 200°C, energía 120 W, presión máx. 20 bares). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y se agita enérgicamente. Se separan las fases y se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio. Después de haber secado sobre sulfato de sodio y de haber eliminado el disolvente, la cromatografía preparativa en capa delgada en presencia de gel de sílice (con acetato de etilo) proporciona 8 mg del producto deseado.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,90 (t, 3H), 1,66 (ddq, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,98 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 3,28 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

30

Ejemplo 171



5-[[[(1α,2α,4α)-2,5-Dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-fluoro-1H-quinolin-2-ona

35 La 5-[[4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (670 mg, 1,49 mmol), preparada a partir de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal (sintetizado análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 91) y de 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 14,9 ml de diclorometano y a -50°C se reúne gota a gota con 14,87 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante dos horas a -40°C, durante una hora a una temperatura entre -40 y -20°C, durante otra hora a una temperatura entre -20 y -10°C y durante otra hora más a una temperatura entre -10°C y la temperatura ambiente, se agita posteriormente durante 18 horas a la temperatura ambiente. La tanda se vierte en una mezcla de

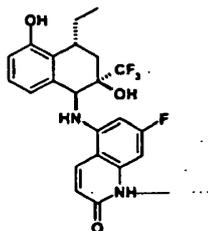
40

una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 150 ml de acetato de etilo y a continuación se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (en cada caso con 40 ml) y una vez con salmuera (40 ml), se secan y el disolvente se elimina por evaporación rotatoria. Después

5 de haber cromatografiado múltiples veces (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol) se obtienen 97,4 mg del compuesto del título y 178,4 mg del diastereoisómero epímero en la posición 4 (caracterización en el Ejemplo 172) (en cada caso como un racemato). Por lo demás se obtiene una fracción ligeramente impurificada del compuesto del título (118,6 mg).

10 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 1,09 (3H), 1,89 (1H), 2,02-2,13 (2H), 2,39 (1H), 3,00 (1H), 5,07 (1H), 6,32-6,42 (3H), 6,55-6,73 (2H), 6,96 (1H), 8,13 (1H).

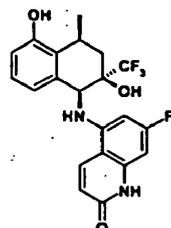
Ejemplo 172



5-(((1α,2α,4β)-2,5-Dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

15 Se aíslan 178,4 mg del compuesto descrito en el título, cuya preparación se había descrito en el Ejemplo 171. 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 0,93 (3H), 1,70 (1H), 1,92-2,05 (2H), 2,37 (1H), 3,30 (1H, la señal está situada prácticamente bajo la señal del disolvente), 4,99 (1H), 6,22 (1H), 6,37 (1H), 6,42 (1H), 6,69 (2H), 6,95 (1H), 8,12 (1H).

20 Ejemplo 173



5-(((1α,2α,4β)-2,5-Dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

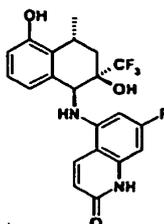
25 La 5-[[4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (290 mg, 0,66 mmol), preparada a partir de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal y de 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona según el procedimiento con titanato, se disuelve en 6,6 ml de diclorometano y a -50°C se reúne gota a gota con 6,65 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de la realización de la reacción (con un programa de temperaturas) y la elaboración descritas en el Ejemplo 172, el residuo se cromatografía múltiples veces (en un Flashmaster fase de NH₂, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). Se obtienen 37,8 mg (13,5 %) del compuesto del título y 79,3 mg (28,3 %) del diastereoisómero epímero en la posición 4 (caracterización en el Ejemplo 175) (en cada caso como un racemato).

Ejemplos 173A y 173B

5-(((1R,2S,4R)-2,5-Dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 5-(((1S,2R,4S)-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

35 El diastereoisómero descrito en el Ejemplo 173 (69,5 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralcel OD 5 μ, agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 13,9 mg (20 %) del enantiómero (-) ([α]_D = -46,6° MeOH) y 14,1 mg (20,3 %) del enantiómero (+) ([α]_D = +46,9°, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

40

Ejemplo 174

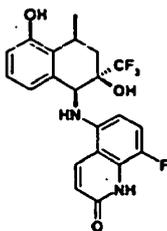
5-(((1 α ,2 α ,4 β)-2,5-Dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
Se obtienen 79,3 mg (28,3 %) del compuesto del título a partir de la reacción descrita en el Ejemplo 174.

5

Ejemplos 174A y 174B

5-(((1R,2S,4S)-2,5-Dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
y 5-(((1S,2R,4R)-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

10 El diastereoisómero descrito en el Ejemplo 174 (67,4 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralcel OD 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 33,1 mg (49,1 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +39,9^\circ$, MeOH) y 27,2 mg (40,4 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -48,7^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 175

5-(((1 α ,2 α ,4 α)-2,5-Dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona
La 5-[[4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentiliden]amino)-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (455 mg, 1,04 mmol), preparada a partir de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal y de 5-amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona según el procedimiento con ácido acético glacial, se disuelve en 10,4 ml de diclorometano y a -50°C se reúne gota a gota con 10,4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de la realización de la reacción descrita en el Ejemplo 172 (programa de temperaturas) y de la elaboración, el residuo se cromatografía (en un Flashmaster fase de NH₂, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol). Se obtienen 88,3 mg (20,1 %) del compuesto del título y 223,1 mg (50,7 %) del diastereoisómero epímero en la posición 4 (caracterización en el Ejemplo 177) (en cada caso como un racemato).

20

25

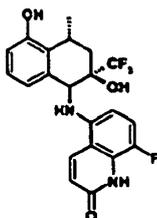
Ejemplos 175A y 175B

5-(((1R,2S,4R)-2,5-Dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona
y 5-(((1S,2R,4S)-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

30

35

El diastereoisómero descrito en el Ejemplo 176 (71,8 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quiral (Chiralcel OD-H 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 35,5 mg (49,4 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -27,2^\circ$, MeOH) y 35,6 mg (49,6 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +26,5^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 176

5-(((1 α ,2 α ,4 β)-2,5-Dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona
Se obtienen 223,1 mg (50,7 %) del compuesto del título a partir de la reacción descrita en el Ejemplo 175.

40

Ejemplos 176A y 176B

5-[[1*R*,2*S*,4*S*)-2,5-Dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-8-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 y 5-[[1*S*,2*R*,4*R*)-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-8-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5 El diastereoisómero descrito en el Ejemplo 177 (192,7 mg) se separa en sus enantiómeros mediante una HPLC quirral (Chiralcel OD 5 μ , agente eluyente: una mezcla de hexano y etanol). Se obtienen 97,9 mg (50,8 %) del enantiómero (+) ($[\alpha]_D = +74,6^\circ$, MeOH) y 104,1 mg (54,1 %) del enantiómero (-) ($[\alpha]_D = -78,6^\circ$, MeOH). Por supuesto que no se puede realizar ninguna afirmación acerca de la estereoquímica absoluta.

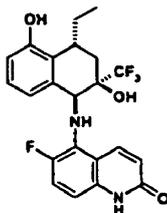
Ejemplo 177

5-[[1*α*,2*α*,4*α*)-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-6-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

15 La 5-[[4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-6-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona (271 mg, 0,6 mmol), preparada a partir de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanal (que se sintetiza análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 91) y de 5-amino-6-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona según el método con titanato modificado (con la adición de ácido acético glacial y dioxano), se disuelve en 6 ml de diclorometano, y a -50°C se reúne gota a gota con 6 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante dos horas a -40°C, durante una hora a una temperatura entre -40 y -20°C, durante una hora más a una temperatura entre -20 y -10°C, y durante una hora más a una temperatura entre -10°C y la temperatura ambiente, se agita posteriormente durante 18 horas a la temperatura ambiente. La tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y a continuación, se agita enérgicamente durante 20 minutos. La fase de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan dos veces con agua (en cada caso con 20 ml) y una vez con salmuera (20 ml), se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol) se obtienen 28,6 mg (10,9 %) del compuesto del título y 59,8 mg (22,8 %) del diastereoisómero epímero en la posición 4 (caracterización en el Ejemplo 178) (en cada caso como un racemato).

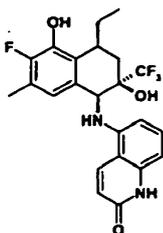
1*H*-RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,04$ (3H), 1,88 (1H), 2,05 (1H), 2,23 (1H), 2,43 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 6,19 (1H), 6,42 (1H), 6,62-6,80 (2H), 6,85 (1H), 6,99 (1H), 7,28 (1H), 8,19 (1H), 9,44 (1H), 11,65 (1H).

30

Ejemplo 178

5-[[1*α*,2*α*,4*β*)-4-Etil]-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-6-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

35 Se obtienen 59,8 mg (22,8 %) del compuesto del título (descrito en el Ejemplo 177).
 1*H*-RMN (400 MHz, CD₃OD); $\delta = 0,89$ (3H), 1,69 (1H), 1,82-1,99 (2H), 2,30 (1H), 3,32 (1H, la señal está situada prácticamente bajo la señal del disolvente), 5,30 (1H), 6,49 (1H), 6.66-6,74 (2H), 7,02 (1H), 7,10 (1H), 7,25 (1H), 8,15 (1H).

Ejemplo 179

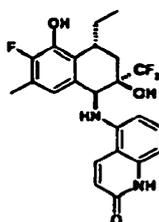
40 5-[[1*α*,2*α*,4*α*)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-1*H*-quinolin-2-ona

Una mezcla de 5-[[4-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1*H*-quinolin-2-ona y de

5-{{(4-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino)-1H-quinolin-2-ona (676,4 mg, 1,46 mmol), preparada a partir de la mezcla de los correspondientes aldehídos y de 5-amino-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 7 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 7,3 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C, se permite que la reacción llegue lentamente a la temperatura ambiente. Después de haber agitado durante una noche a la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía realizada dos veces (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol) y de una subsiguiente HPLC (XBridge C18, 5μ, agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo) se obtienen 23,1 mg (7,1 %) del compuesto del título (que contiene todavía 11 % de un derivado de dimetilo) y 30,1 mg (9,2 %) del diastereoisómero epímero en la posición 4 (caracterización en el Ejemplo 180) (en cada caso como un racemato).

1H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 1,08 (3H), 1,90 (1H), 1,98-2,13 (5H), 2,35 (1H), 2,98 (1H), 5,02 (1H), 6,45 (1H), 6,50-6,70 (3H), 7,34 (1H), 8,19 (1H).

Ejemplo 180

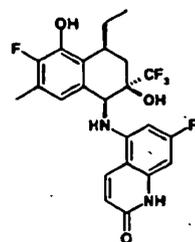


5-((1α,2α,4β)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-1H-quinolin-2-ona

Se obtienen 30,1 mg (9,2 %) del compuesto del título a partir de la reacción descrita en el Ejemplo 179.

1H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 0,90 (3H), 1,71 (1H), 1,89-2,00 (2H), 2,08 (1H), 2,32 (1H), 3,30 (1H, la señal está situada prácticamente bajo la señal del disolvente), 4,93 (1H), 6,40-6,50 (2H), 6,56 (1H), 6,65 (1H), 7,32 (1H), 8,18 (1H).

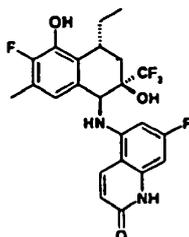
Ejemplo 181



5-((1α,2α,4α)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

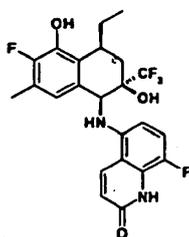
Una mezcla de 5-[[4-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y de 5-[[4-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (307,5 mg, 0,64 mmol), preparada a partir de la mezcla de los correspondientes aldehídos y de 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 4 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 6,4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C, se permite que la reacción llegue lentamente a la temperatura ambiente. Después de haber agitado durante una noche a la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de haber cromatografiado dos veces (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol) y de una subsiguiente HPLC (XBridge C18, 5μ, agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo), se obtienen 20 mg (13,4 %) del compuesto del título (que contiene todavía un diastereoisómero del compuesto de dimetilo) y 38,3 mg (25,7 %) del diastereoisómero epímero en la posición 4 (que contiene todavía un diastereoisómero del compuesto de dimetilo; caracterización en el Ejemplo 182) (en cada caso como un racemato).

1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,12 (3H), 1,93 (1H), 2,05-2,20 (5H), 2,39 (1H), 3,04 (1H), 5,05 (1H), 6,38-6,51 (3H), 6,61 (1H), 8,18 (1H).

Ejemplo 182

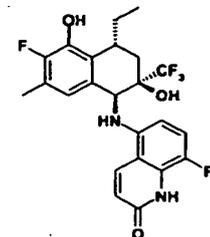
5-((1 α ,2 α ,4 β)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

- 5 Se obtienen 38,3 mg (25,7 %) del compuesto del título a partir de la reacción descrita en el Ejemplo 181. 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,98 (3H), 1,79 (1H), 1,95-2,05 (2H), 2,18 (3H), 2,40 (1H), 3,32 (1H, la señal está situada prácticamente bajo la señal del disolvente), 4,99 (1H), 6,29 (1H), 6,42 (1H), 6,48 (1H), 6,60 (1H), 8,19 (1H).

Ejemplo 183

10 5-((1 α ,2 α ,4 α)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

- 15 Una mezcla de 5-([4-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino)-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona y de 5-([4-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino)-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (867,4 mg, 1,8 mmol), preparada a partir de la mezcla de los correspondientes aldehídos y de 5-amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 9 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 18 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C se permite que la reacción llegue lentamente a la temperatura ambiente. Después de haber agitado durante una noche a la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de haber cromatografiado (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol) y de una subsiguiente HPLC (XBridge C18, 5 μ , agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo) se obtienen 10,7 mg (2,5 %) del compuesto del título y 18,8 mg (4,5 %) del diastereoisómero epímero en la posición 4 (caracterización en el Ejemplo 184) (en cada caso como un racemato).
- 25 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,12 (3H), 1,93 (1H), 2,05-2,19 (5H), 2,39 (1H), 3,04 (1H), 5,00 (1H), 6,51-6,68 (3H), 7,25 (1H), 8,21 (1H).

Ejemplo 184

30 5-((1 α ,2 α ,4 β)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

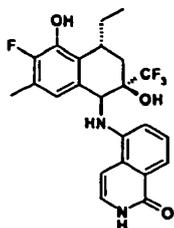
- 35 Se obtienen 18,8 mg (4,2 %) del compuesto del título a partir de la reacción descrita en el Ejemplo 183. 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,98 (3H), 1,78 (1H), 1,93-2,05 (2H), 2,12 (3H), 2,39 (1H), 3,32 (1H, la señal está situada prácticamente bajo la señal del disolvente), 4,95 (1H), 6,40 (1H), 6,53-6,65 (2H), 7,22 (1H), 8,20 (1H).

Ejemplo 185

5-((1 α ,2 α ,4 α)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)-2H-quinolin-1-ona

- 5 Una mezcla de 5-[[4-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-2H-quinolin-1-ona y de 5-[[4-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-2H-quinolin-1-ona (845,2 mg, 1,84.mmol), preparada a partir de la mezcla de los correspondientes aldehídos y de 5-amino-2H-quinolin-1-ona, se disuelve en 9 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 9,1 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C se permite que la reacción llegue lentamente a la temperatura ambiente. Después de haber agitado durante una noche a la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de haber cromatografiado (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol) y de una subsiguiente HPLC (XBridge C18, 5 μ , agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo) se obtienen 66,5 mg (16,2 %) del compuesto del título y 51,4 mg (12,5 %) del compuesto epímero en la posición 4 (caracterización en el Ejemplo 186) (en cada caso como un racemato). 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 1,06 (3H), 1,90 (1H), 1,99-2.11 (5H), 2,36 (1H), 3,01 (1H), 5,00 (1H), 6,54 (1H), 6,78 (1H), 7,06-7,13 (2H), 7,35 (1H), 7,68 (1H).

20 **Ejemplo 186**



5-((1 α ,2 α ,4 β)-4-Etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)-2H-quinolin-1-ona

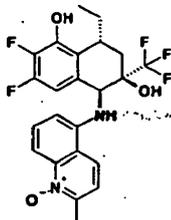
- 25 Se obtienen 51,4 mg (12,5 %) del compuesto del título a partir de la reacción descrita en el Ejemplo 185. 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (3H), 1,72 (1H), 1,89-2,00 (2H), 2,07 (3H), 2,32 (1H), 3,31 (1H), 4,93 (1H), 6,56 (1H), 6,81 (1H), 6,88 (1H), 7,13 (1H), 7,32 (1H), 7,62 (1H).

Ejemplo 187

- 30 (5 α ,6 α ,8 β)-8-Etil-2-fluoro-3-metil-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
La mezcla de 1,1,1-trifluoro-2-[(2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-hexan-2-ol y de 1,1,1-trifluoro-3-metil-2-[(2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-pentan-2-ol (536,4 mg, 1,16 mmol), preparada a partir de la mezcla de los correspondientes aldehídos y de 5-amino-2-metilquinazolina, se disuelve en 7 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 11,6 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C, se permite que la reacción llegue lentamente a la temperatura ambiente. Después de haber agitado durante una noche a la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol), se obtienen 4,1 mg (1,6 %) del compuesto del título como un racemato (impurificado con el correspondiente compuesto de dimetilo).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,98 (3H), 1,80 (1H), 1,95-2,10 (2H), 2,11 (3H), 2,42 (1H), 2,83 (3H), 3,39 (1H, la señal está situada prácticamente bajo la señal del disolvente), 5,15 (1H), 6,62 (1H), 6,81 (1H), 7,20 (1H), 7,80 (1H), 9,62 (1H).

5 Ejemplo 188

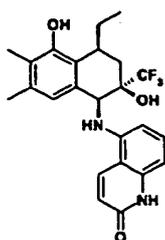


(5S,6R,8R)-8-Etil-2,3-difluoro-5-[(2-metil-1-oxiquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

A 91 mg (0,2 mmol) de (5S,6R,8R)-8-etil-2,3-difluoro-5-[(2-metil-quinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol en 20 ml de diclorometano se añaden 85 mg (0,49 mmol) de ácido 3-cloroperoxibenzoico. Se agita durante dos horas a la temperatura ambiente y se añade una solución saturada de NaHCO₃. Después de 15 minutos se diluye con agua, se extrae múltiples veces con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-100 %, y luego con una mezcla de acetato de etilo y acetona al 25 %) proporciona 51 mg del producto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,93 (t, 3H), 1,73 (ddq, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,71 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

Ejemplo 189

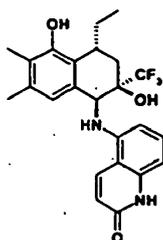


5-[(1α,2α,4α)-4-Etil-2,5-dihidroxi-6,7-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla de 5-[[4-(3,4-dimetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona y de 5-[[4-(3,4-dimetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-1H-quinolin-2-ona (543,5 mg, 1,18 mmol), preparada a partir de la mezcla de los correspondientes aldehídos y de 5-amino-1H-quinolin-2-ona, se disuelve en 7 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 11,8 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C, se permite que la reacción llegue lentamente a la temperatura ambiente. Después de haber agitado durante una noche a la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo (200 ml). Después de haber añadido 150 ml de acetato de etilo se agita enérgicamente. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo (en cada caso con 150 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con 100 ml de salmuera, se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces, (en un Flashmaster, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol) y de una subsiguiente HPLC (XBridge C18, 5μ, agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo) se aíslan 7,6 mg (1,5 %) del compuesto del título. Se obtienen asimismo 20 mg (3,8 %) del compuesto epímero en la posición 4 (caracterización en el Ejemplo 190) (en cada caso como un racemato).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,02 (3H), 1,82-2,14 (9H), 2,25 (1H), 2,95 (1H), 5,12 (1H), 5,92 (1H), 6,05 (1H), 6,38 (1H), 6,45-6,61 (3H), 7,23 (1H), 8,12 (1H), 8,22 (1H), 11,54 (1H).

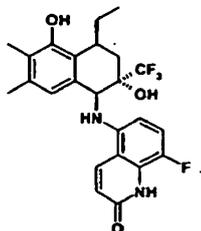
Ejemplo 190



5-[(1α,2α,4β)-2,5-Dihidroxi-6,7-dimetil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona
Se obtienen 20 mg (3,8 %) del compuesto del título a partir de la reacción descrita en el Ejemplo 189.

1H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ = 0,82 (3H), 1,52 (1H), 1,69-1,91 (2H), 1,95-2,10 (6H), 2,18 (1H), 3,19 (1H), 4,98 (1H), 5,85 (1H), 6,05 (1H), 6,30-6,41 (2H), 6,48 (1H), 6,52 (1H), 7,19(1H), 8,04(1H), 8,12(1H), 11,53(1H).

Ejemplo 191

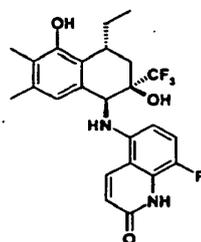


5 5-[[4-(3,4-dimetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla de 5-[[4-(3,4-dimetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona y de 5-[[4-(3,4-dimetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona (703,5 mg, 1,47 mmol), preparada a partir de la mezcla de los correspondientes aldehídos y de 5-amino-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona, se disuelve 8 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 14,7 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C, se permite que la reacción llegue lentamente a la temperatura ambiente. Después de haber agitado durante una noche, la tanda se vierte en una mezcla de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo (250 ml). Después de haber añadido 200 ml de acetato de etilo, se agita enérgicamente. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo (en cada caso con 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con 100 ml de salmuera, se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida múltiples veces (en un Flashmaster, en presencia de diferentes fases, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol) y de una subsiguiente HPLC (XBridge C18, 5 μ , agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo), se aíslan 18,7 mg (2,7 %) del compuesto del título. Se obtienen también 39,6 mg (5,8 %) del compuesto epímero en la posición 4 (caracterización en el Ejemplo 193) (en cada caso como un racemato).

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,02 (3H), 1,80-2,18 (9H), 2,22 (1H), 2,94 (1H), 5,08 (1H), 5,89 (1H), 5,92 (1H), 6,40-6,50 (2H), 6,53 (1H), 7,20 (1H), 8,13 (1H), 8,25(1H), 11,45 (1H).

25 **Ejemplo 192**

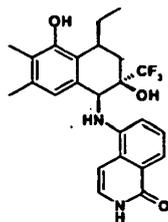


30 5-[[4-(3,4-dimetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona

Se obtienen 39,6 mg (5,8 %) del compuesto del título a partir de la reacción descrita en el Ejemplo 191.

1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,90 (3H), 1,68 (1H), 1,80-2,00 (2H), 2,03-2,16 (6H), 2,30 (1H), 3,30 (1H, la señal está situada prácticamente bajo la señal del disolvente), 4,89 (1H), 6,32 (1H), 6,52 (1H), 6,61 (1H), 7,18 (1H), 8,19 (1H).

Ejemplo 193



35 5-[[4-(3,4-dimetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2H-quinolin-1-ona

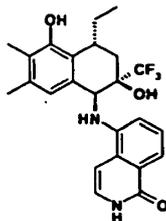
Una mezcla de 5-[[4-(3,4-dimetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino]-2H-quinolin-1-ona y de 5-[[4-(3,4-dimetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-2H-quinolin-1-ona (1,08 g, 2,35 mmol), preparada a partir de la mezcla de los correspondientes aldehídos y de 5-amino-2H-quinolin-1-ona, se disuelve en 13 ml de diclorometano y a -40°C se reúne gota a gota con 23,5 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de haber agitado durante tres horas a -40°C, se permite que la reacción llegue

lentamente a la temperatura ambiente. Después de haber agitado durante una noche a la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo (350 ml). La mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 250 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con 200 ml de salmuera, se secan y el disolvente se separa por evaporación rotatoria. Después de una cromatografía repetida

5 múltiples veces (en un Flashmaster, en presencia de diferentes fases, agente eluyente: una mezcla de diclorometano y metanol) y de una subsiguiente HPLC (XBridge C18, 5 μ , agente eluyente: una mezcla de agua y acetonitrilo) se aíslan 22,4 mg (2,1 %) del compuesto del título. Se obtienen asimismo 23,2 mg (2,2 %) del compuesto epímero en la posición 4 (caracterización en Ejemplo 195) (en cada caso como un racemato).

10 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 1,08 (3H), 1,82-2,18 (9H), 2,38 (1H), 3,02 (1H), 5,00 (1H), 6,59 (1H), 6,78 (1H), 7,07-7,14 (2H), 7,36 (1H), 7,68 (1H).

Ejemplo 194

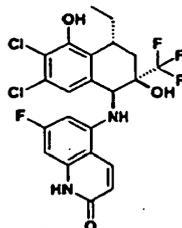


5-[(1 α ,2 α ,4 β)-2,5-Dihidroxi-6,7-dimetil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino-2H-quinolin-1-ona

15 Se obtienen 23,2 mg (2,2 %) del compuesto del título a partir de la reacción descrita en el Ejemplo 193.

1H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,98 (3H), 1,75 (1H), 1,89-2,19 (8H), 2,37 (1H), 3,38 (1H, la señal está situada prácticamente bajo la señal del disolvente), 5,01 (1H), 6,68 (1H), 6;85-6,95 (2H), 7,19 (1H), 7,39 (1H), 7,69 (1H).

Ejemplo 195



5-[(5S,6R,8R)-2-Cloro-8-etil-1,6-dihidroxi-3-fluoro-2,6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-il]aminoquinolin-2(1H)-ona

4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal:

A 20 g (122,7 mmol) de 2,3-diclorofenol en 122 ml de diclorometano y 13,8 ml de piridina se añaden gota a gota a 0°C 11,3 ml (128 mmol) de cloruro de ácido propiónico. Se agita la mezcla durante 16 horas y se añaden gota a gota 100 ml de ácido clorhídrico 2 M. Se extrae con diclorometano y se lava con agua. Después de haber secado sobre sulfato de sodio y de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 25,2 g del éster 2,3-diclorofenílico de ácido propiónico. 25,2 g (115,2 mmol) del éster 2,3-diclorofenílico de ácido propiónico en 12 ml de 1,2-diclorobenceno se añaden gota a gota a 15,4 g (115,2 mmol) de tricloruro de aluminio en 12 ml de 1,2-diclorobenceno y la mezcla se agita a continuación durante 5 horas a 100°C. Se deja enfriar, se diluye con diclorometano y se vierte con precaución sobre una mezcla de ácido clorhídrico 2 M y de hielo. Las fases se separan, se extrae con diclorometano, se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 10-25 %) y se obtienen 22,1g de 1-(3,4-dicloro-2-hidroxifenil)propan-1-ona. 22,1 g (101 mmol) de 1-(3,4-dicloro-2-hidroxifenil)propan-1-ona se disuelven en 150 ml de acetona y se añaden 25,9 g (187 mmol) de carbonato de potasio y 11,4 ml (183 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se hierve a reflujo durante 16 horas y a continuación el disolvente se elimina en una gran parte. El residuo se vierte en una solución saturada de cloruro de sodio y se extrae con dietil-éter. Se seca sobre sulfato de sodio y, después de haber eliminado el disolvente en vacío, se obtienen 23,2 g de 1-(3,4-dicloro-2-metoxifenil)propan-1-ona. 29 g (444 mmol) de polvo de zinc y 0,69 g (2,5 mmol) de cloruro de plomo(II) se suspenden en 296 ml de THF y a 0°C se añaden 27,8 ml (174 mmol) de dibromometano. Se agita durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente y se añaden gota a 0°C 49 ml (49 mmol) de una solución 1 M de cloruro de titanio(IV) en diclorometano. Se retira el baño de refrigeración y, después de una hora, la mezcla de reacción se enfría otra vez a 0°C. Se añaden gota a gota 11,5 g (49 mmol) de 1-(3,4-dicloro-2-metoxifenil)propan-1-ona en 65 ml de THF. Se agita durante una hora más a la temperatura ambiente. Se diluye con dietil-éter y la mezcla de reacción se añade con precaución a una mezcla de ácido clorhídrico 4 M y de hielo, no sobrepasándose la temperatura de 5°C. Se separan las fases, se extrae con dietil-éter, se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-30 %) y se obtienen 5,8 g de 2,3-dicloro-6-

(1-metilenpropil)anisol.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,01 (t, 3H), 2,47 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 1H).

5 A 5,8 g (25 mmol) de 2,3-dicloro-6-(1-metilenpropil)anisol, 6,6 ml (50 mmol) de trifluoropiruvato de etilo y 12 g de un tamiz molecular se añaden gota a gota a 0°C , en el transcurso de 30 minutos, 652 mg (0,75 mmol) de $[\text{Cu}(\text{R,R})\text{-2,2-bis(4,5-dihidro-4-terc-butiloxazolin-2-il)propano}(\text{H}_2\text{O})_2][(\text{SbF}_6)_2]$, en 32 ml de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a 0°C y esta mezcla de reacción se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 10-20 %). Se obtienen 7,23 g del éster etílico de ácido (R)-4-(3,4-dicloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico como una mezcla de E/Z con un exceso enantiomérico de más que 80 %. 383 mg (0,37 mmol) de (S)-(S)-(3,5-Me-4-MeOPh) $_2$ PPhFc-CH(CH $_3$)-P(3,5-CF $_3$ Ph) $_2$ y 130 mg (0,35 mmol) de $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ se disuelven bajo argón en 25 ml de 2,2,2-trifluoroetanol desgasificado y se agita durante 10 minutos. La solución de catalizador preparada de esta manera y una solución de 3,5 g (26 mmol) del éster etílico de ácido (2R,4E/Z)-4-(3,4-dicloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hex-4-enoico en 115 ml de 2,2,2-trifluoroetanol desgasificado se transfieren bajo argón a un autoclave de acero y en el transcurso de 20 horas a 80°C se someten a una presión de hidrógeno de 80 bares. Después de haber enfriado, la mezcla de reacción se concentra por evaporación y se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 10-30 %). Se obtienen 3,0 g del éster etílico de ácido 4-(3,4-dicloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanoico. 1,0 g (2,5 mmol) del éster etílico de ácido 4-(3,4-dicloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-hexanoico se enfrían en 26 ml de dietil-éter a -20°C , y en el transcurso de 10 minutos se añaden en porciones 188 mg (5,0 mmol) de hidruro de litio y aluminio sólido. Se agita durante una hora, calentándose la mezcla de reacción a -5°C , se añaden 2 ml de acetato de etilo y se vierte en una mezcla de una solución saturada de cloruro de amonio y de hielo. Las fases se separan y se extrae múltiples veces con dietil-éter. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y, después de una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-30 %), se obtienen así 370 mg de (2R,4R)-4-(3,4-dicloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal.

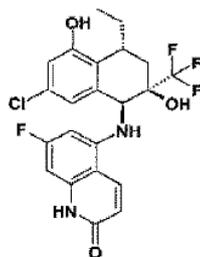
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 0,80 (t, 3H), 1,55-1,73 (m, 2H), 2,32 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 9,04 (s, 1H).

30 En una mezcla con (2R,4R)-4-(3/4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal.

300 mg (0,88 mmol) de (2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal y 140 mg (0,88 mmol) de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona se disuelven en 19 ml de tolueno y se añaden 0,55 ml (1,75 mmol) de terc-butilato de titanio y 0,1 ml de ácido acético. Se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas a 100°C , después de haber enfriado, ésta se vierte en agua y se agita enérgicamente. La suspensión se filtra a través de Celite, lavándose posteriormente a fondo con acetato de etilo. Las fases del material filtrado se separan y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío y se obtienen 539 mg de 5-(((2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexiliden]amino)quinolin-2(1H)-ona como un producto en bruto. La imina se disuelve en 44 ml de CH_2Cl_2 y se enfría a -30°C . En el transcurso de 15 min se añaden gota a gota lentamente 8,9 ml (8,9 mmol) de una solución 1 M de BBr_3 en diclorometano y se deja calentar durante 22 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte en una mezcla de una solución saturada de NaHCO_3 y de hielo. Se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 . La purificación mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-100 %) proporciona 134 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,70 (ddq, 1H), 1,19 (ddq, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

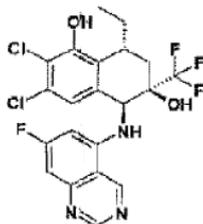
Ejemplo 196



50 5-(((2S,6R,8R)-3-Cloro-8-etil-1,6-dihidroxi-2-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-il]amino)-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona

Se aísla como un producto adicional junto al Ejemplo 195.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,91 (t, 3H), 1,68 (ddq, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,35 (dd, 1H), 3,24 (m, 1H), 4,97 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 8,14 (d, 1H).

Ejemplo 197

(5S,6R,8R)-2,3-Dicloro-8-etil-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

- 5 Análogamente al Ejemplo 195 se hacen reaccionar 300 mg (0,93 mmol) de (2R,4R)-4-(3,4-dicloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)hexanal, 183 mg (1,03 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina y 0,58 ml (1,86 mmol) de *terc.*-butilato de titanio para formar 5-[[[(2R,4R)-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)imino]-2-(trifluorometil)hexan-2-ol. 460 mg de la imina en bruto se ciclizan análogamente al Ejemplo 130 a -30°C con 7,6 ml (7,6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro para dar el producto deseado. La cromatografía en columna en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de hexano y acetato de etilo de 0-65 %) proporciona 135 mg del producto deseado.

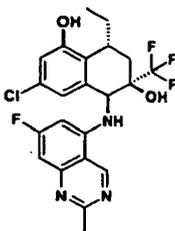
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,94 (t, 3H), 1,71 (ddq, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).

15 **Ejemplo 198**

(5S,6R,8R)-2-Cloro-8-etil-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

Se aísla como un producto adicional junto al Ejemplo 197.

- 20 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,93 (t, 3H), 1,72 (ddq, 1H), 2,00 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H), 3,36 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 9,49 (s, 1H).

Ejemplo 199

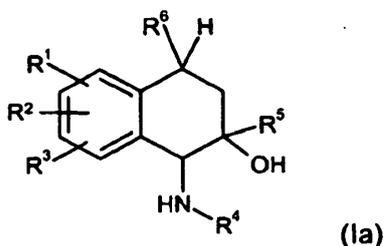
(5S,6R,8R)-3-Cloro-8-etil-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

- 25 Se aísla como producto adicional junto al Ejemplo 197.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,69 (ddq, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,38 (dd, 1H), 3,25 (m, 1H), 5,13(s, 1H), 6,61(d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (Ia),



5

en la que

I) los radicales R^1 , R^2 y R^3 se escogen independientemente uno de otro entre el conjunto que se compone de -OH, O-CH₃, Cl, F, H,

10

II) el radical R^4 se escoge entre el conjunto que se compone

2-metil-quinolin-5-ilo
 2-metilquinazolin-5-ilo
 2-etilquinazolin-5-ilo
 7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilo,
 8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilo,
 7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilo,
 quinolin-2(1H)-on-5-ilo,
 7-fluoroquinolin-2(1H)-on-5-ilo,
 8-fluoro-quinolin-2(1H)-on-5-ilo,
 isocromen-1-on-5-ilo
 2-metil-ftalazin-1-on-5-ilo,
 isoquinolin-2(1H)-on-5-ilo,

15

20

25

III) el radical R^5 representa -CF₃ y

IV) radical R^6 se escoge entre -CH₃, -CH₂-CH₃, -(CH₂)₂-CH₃, o -CH=CH₂,

30

caracterizado porque los compuestos se presentan en la configuración 1α , 2α , 4β de la estructura fundamental de 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol o porque los compuestos se presentan en la configuración 5α , 6α , 8β de la estructura fundamental de 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol.

35

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** los compuestos tienen como configuración absoluta

(1S,2R,4R) o (1S,2R,4S) junto a la estructura fundamental de 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

o (5S,6R,8R) o (5S,6R,8S) junto a la estructura fundamental de 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol.

40

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que se escoge entre el conjunto que se compone de

(5 α ,6 α ,8 β)-2-fluoro-8-metil-5-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

45

(+)-(5 α ,6 α ,8 β)-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

(-)-(5 α ,6 α ,8 β)-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

(5 α ,6 α ,8 β)-2-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

50

(5 α ,6 α ,8 β)-5-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-fluoro-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

(5 α ,6 α ,8 β)-2-fluoro-8-metil-5-[-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol

5-[[5 α ,6 α ,8 β)-1,6-dihidroxi-2-fluoro-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-il]amino]quinolin-2(1H)-ona

8-fluoro-5-[[1 α ,2 α ,4 β)-6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-

55

quinolin-2(1H)-ona

(+)-5-[[1 α ,2 α ,4 β)-6-fluoro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

- (-)-5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -6-fluoro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona
- 5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -6-fluoro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2-metilftalazin-1-ona
- 5 ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-3-cloro-2-fluoro-8-metil-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-3-cloro-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-1-metoksi-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-6-ol
- ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-3-cloro-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- 10 ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-3-cloro-2-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-1-metoksi-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-6-ol
- ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-3-cloro-2-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- 15 ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-3-cloro-5-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-fluoro-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-3-cloro-2-fluoro-8-metil-5-[-2-metilquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- (+)-5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -7-cloro-2,5-dihidroxi-6-fluoro-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-amino]-quinolin-2(1H)-ona
- 20 (-)-5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -7-cloro-2,5-dihidroxi-6-fluoro-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-amino]-quinolin-2(1H)-ona
- 5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -7-cloro-2,5-dihidroxi-6-fluoro-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-amino]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona
- ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-8-metil-5-[-2-metilquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- 25 ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-8-etil-5-[2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- (+)-($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-8-etil-2-fluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- (-)-($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-8-etil-2-fluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- (5S,6R,8R)-8-etil-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- 30 (+)-($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-8-etil-2-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- (-)-($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-8-etil-2-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-5-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-etil-2-fluoro-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- 35 5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-quinolin-2(1H)-ona
- 5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona
- (+)-5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona
- 40 (-)-5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona
- 5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2-metilftalazin-1-ona
- 5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-isoquinolin-(2H)-ona
- 45 5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]isocromen-1-ona
- ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-5-[(2-etilquinazolin-5-il)amino]-2-fluoro-8-propil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- (5S,6R,8R)-8-etil-2,3-difluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- (+)-($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-8-etil-2,3-difluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- 50 (-)-($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-8-etil-2,3-difluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- (5S,6R,8R)-8-etil-2,3-difluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- (5S,6R,8R)-8-etil-2,3-difluoro-5-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- 55 (+)-5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6,7-difluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-2(1H)-ona
- (-)-5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6,7-difluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-2(1H)-ona
- 60 ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-8-etil-2,3-difluoro-5-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- 5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6,7-difluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]ftalazin-1-ona
- ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-2-fluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-prop-1-il-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- ($5\alpha, 6\alpha, 8\beta$)-2-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-8-prop-1-il-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
- 65 5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6,7-difluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-2(1H)-ona
- 5-[[$(1\alpha, 2\alpha, 4\beta)$ -4-etil-6,7-difluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]isoquinolin-1(2H)-

- quinolin-2-ona
 (5*S*,6*R*,8*R*)-8-etil-2,3-difluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
 5-[[*(1S,2R,4R)*-4-etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-
 2(1*H*)-ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-4-etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-
 fluoroquinolin-2(1*H*)-ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-4-etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-
 fluoroquinolin-2(1*H*)-ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-4-etil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]isoquinolin-
 1(2*H*)-ona
 (5*S*,6*R*,8*R*)-8-etil-3-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-
 tetrahidronaftaleno-1,6-diol
 (5*S*,6*R*,8*R*)-8-etil-3-fluoro-5-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-
 tetrahidronaftaleno-1,6-diol
 5-[[*(1S,2R,4S)*-4,6-dietil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-2(1*H*)-
 ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-4,6-dietil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-2(1*H*)-
 ona
 5-[[*(1S,2R,4S)*-4,6-dietil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoroquinolin-
 2(1*H*)-ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-4,6-dietil-7-fluoro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoroquinolin-
 2(1*H*)-ona
 5-[[*(1S,2R,4S)*-4,6-dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-4,6-dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[*(1S,2R,4S)*-4,6-dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1*H*-quinolin-2-
 ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-4,6-dietil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1*H*-quinolin-2-
 ona
 (5*S*,6*R*,8*S*)-2,8-dietil-5-[2-metilquinazolin-5-ilamino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
 5-[[*(1α,2α,4β)*-7-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[*(1α,2α,4β)*-7-cloro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1*H*-quinolin-2-
 ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-6-cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]quinolin-
 2(1*H*)-ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-6-cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-
 fluoroquinolin-2(1*H*)-ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-6-cloro-4-etil-2,5-dihidroxi-7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-
 fluoroquinolin-2(1*H*)-ona
 (5*S*,6*R*,8*R*)-2-cloro-8-etil-3-fluoro-5-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
 (5*S*,6*R*,8*R*)-2-cloro-8-etil-3-fluoro-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-
 tetrahidronaftaleno-1,6-diol
 5-[[*(1α,2α,4β)*-7-fluoro-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-
 2-ona
 5-[[*(5S,6R,8R)*-8-etil-3-fluoro-1,6-dihidroxi-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-il]amino]-8-fluoroquinolin-
 2(1*H*)-ona
 5-[[*(1α,2α,4β)*-7-fluoro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1*H*-
 quinolin-2-ona
 5-[[*(1α,2α,4β)*-7-fluoro-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1*H*-
 quinolin-2-ona
 5-[[*(1α,2α,4β)*-7-bromo-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[*(1S,2R,4R)*-7-bromo-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1*H*-
 quinolin-2-ona
 5-[[*(1α,2α,4β)*-7-bromo-2,5-dihidroxi-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1*H*-
 quinolin-2-ona
 5-[[*(1α,2α,4β)*-6-fluoro-2,7-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1*H*-quinolin-2-ona
 (5*α*,6*α*,8*β*)-8-etil-1,6-dihidroxi-5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-
 carbonitrilo
 (5*α*,6*α*,8*β*)-8-etil-1,6-dihidroxi-5-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-
 tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo
 (5*α*,6*α*,8*β*)-8-etil-1,6-dihidroxi-5-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-
 2-carbonitrilo
 (5*α*,6*α*,8*β*)-1,6-dihidroxi-8-metil-5-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-
 2-carbonitrilo
 (5*α*,6*α*,8*β*)-5-[(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)amino]-1,6-dihidroxi-8-metil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-
 tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo
 5-[[*(5S,6R,8R)*-8-etil-1,6-dihidroxi-3-fluoro-5-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-

- tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo
(5 α ,6 α ,8 β)-8-etil-1,6-dihidroxi-3-fluoro-5-[(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo
- 5-5-[[[(1S,2R,4S)-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-5-[[[(1S,2R,4R)-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-5-[[[(1S,2R,4S)-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-5-[[[(1S,2R,4R)-2,5-dihidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-4-etil-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-6-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona
5-5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-4-etil-6-fluoro-2,5-dihidroxi-7-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2H-quinolin-1-ona
(5 α ,6 α ,8 β)-8-etil-2-fluoro-3-metil-5-[2-metilquinazolin-5-ilamino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
(5S,6R,8R)-8-etil-2,3-difluoro-5-[(2-metil-1-oxiquinolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
5-5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-2,5-dihidroxi-6,7-dimetil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-1H-quinolin-2-ona
5-5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-2,5-dihidroxi-6,7-dimetil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-8-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-5-[[[(1 α ,2 α ,4 β)-2,5-dihidroxi-6,7-dimetil-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-2H-quinolin-1-ona
5-5-[[[(5S,6R,8R)-2-cloro-8-etil-1,6-dihidroxi-3-fluoro-2-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-il]amino]quinolin-2(1H)-ona
5-5-[[[(5S,6R,8R)-3-cloro-8-etil-1,6-dihidroxi-2-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-il]amino]-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona
(5S,6R,8R)-2,3-dicloro-8-etil-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
(5S,6R,8R)-2-cloro-8-etil-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol
o
(5S,6R,8R)-3-cloro-8-etil-5-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1,6-diol.
4. Utilización de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 para la preparación de medicamentos.
5. Utilización de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades inflamatorias.