

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 012**

51 Int. Cl.:
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09716535 .1**
96 Fecha de presentación: **02.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2268644**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2011**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRIDINA TRICÍCLICOS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN A ESTOS COMPUESTOS, SU USO Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN.**

30 Prioridad:
05.03.2008 EP 08152288
29.07.2008 EP 08161366

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.01.2012

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:
WAGNER, Holger;
BERTA, Daniela;
GIOVANNINI, Riccardo;
MAZZACANI, Alessandro;
STREICHER, Ruediger y
FUCHS, Klaus

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 012 T3

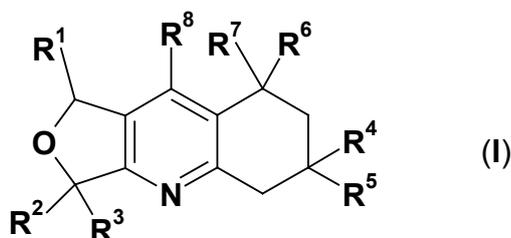
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 piridina tricíclicos, medicamentos que contienen a estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación

Campo de la solicitud de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina obtenidos a partir de la siguiente estructura química que se ha definido estructuralmente por la fórmula I



- 10 en la que los grupos R1 a R8 son como se definen a continuación en la presente memoria, incluyendo los tautómeros, los estereoisómeros, la mezclas de los mismos y las sales de los mismos. Estos compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de acuerdo con la invención, así como al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. Además, la invención se refiere a procesos para preparar compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

15 Antecedentes técnicos conocidos

En la bibliografía, se proponen compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre la enzima proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares, en particular hipolipoproteinemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis.

- 20 En la bibliografía se describen compuestos de diversas clases químicas como inhibidores de CETP (documentos WO 98/35937, WO 00/017164, WO 05/100298, US2002120011, US2002177708 y WO 00/18724). Además, se han descrito derivados de tetrahydroquinolina sustituidos (documento WO 06/063828), sin embargo, aún no se han descrito derivados de 1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina sustituidos definidos por la fórmula I para la inhibición de CETP.

Objetivo de la invención

- 25 El propósito de la presente invención es descubrir nuevos derivados de 1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina, particularmente los que son activos con respecto a la enzima CETP. Un propósito adicional de la presente invención es descubrir derivados de 1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina que tengan un efecto inhibitor sobre la enzima CETP *in vitro* y/o *in vivo* y posean propiedades farmacológicas y farmacocinéticas adecuadas para usarlos como medicamentos.

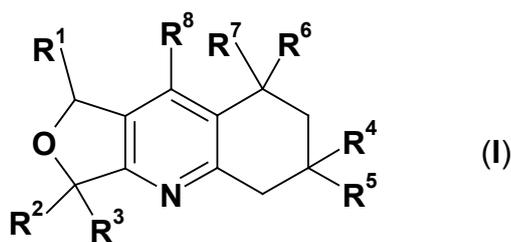
- 30 Un propósito adicional de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas que sean adecuadas para la prevención y/o tratamiento de trastornos cardiovasculares, particularmente hipolipoproteinemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis.

Otros objetivos de la presente invención serán evidentes para los expertos como resultado directo de los comentarios anteriores y siguientes.

35 Descripción de la invención

Ahora se ha descubierto que los compuestos que se describen con más detalle a continuación tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

Por lo tanto, la invención se refiere en un primer aspecto (aspecto A) a compuestos de fórmula I



en la que

- 5 R^1 es fenilo sustituido con R^{11} y/o R^{12} y/o R^{13} o piridilo sustituido con R^{11} y/o R^{12} y/o R^{13} , donde
- R^{11} es halógeno, ciano, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquil C3-7-alcoxi C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor
- R^{12} es halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor
- 10 R^{13} es halógeno,
- R^2 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- R^3 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- o R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcano C3-7, estando dicho anillo cicloalcano C3-7 opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor
- 15 R^4 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- R^5 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- o R^4 y R^5 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcano C3-7, estando dicho anillo cicloalcano C3-7 opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor
- 20 R^6 es hidroxilo, halógeno, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor
- R^7 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- o R^6 y R^7 tomados juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo ($>C=O$) u oxima ($>C=N-OH$),
- 25 R^8 es alquilo C1-9, R^{80} o R^{80} -alquilo C1-4, donde
- R^{80} es cicloalquilo C3-7, cicloalquenilo C3-7, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde dicho R^{80} está opcionalmente sustituido con R^{81} y/o R^{82} , donde
- 30 R^{81} es halógeno, ciano, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, alquilcarbonilo C1-4, alcoxycarbonilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor, donde cada uno de dichos alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilcarbonilo C1-4 y alcoxycarbonilo C1-4 puede estar opcionalmente sustituido con R^{810} , donde
- 35 R^{810} es cicloalquilo C3-7, cicloalquenilo C3-7, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde dicho R^{810} está opcionalmente sustituido con R^{811} y/o R^{812} , donde
- R^{811} es halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor

R⁸¹² es halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor

R⁸² es halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor

5 los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales de los mismos.

La invención también se refiere en un segundo aspecto (aspecto B), que es una realización del aspecto A, a compuestos de fórmula I

en la que

R¹ es fenilo sustituido con R¹¹ y/o R¹² y/o R¹³ o piridilo sustituido con R¹¹ y/o R¹² y/o R¹³, donde

10 R¹¹ es halógeno, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con flúor,

R¹² es halógeno, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con flúor,

R¹³ es halógeno,

15 R² es hidrógeno o alquilo C1-4,

R³ es hidrógeno o alquilo C1-4,

o R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcano C3-7,

R⁴ es hidrógeno o alquilo C1-4,

R⁵ es hidrógeno o alquilo C1-4,

20 o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcano C3-7,

R⁶ es hidroxilo, halógeno, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con flúor,

R⁷ es hidrógeno o alquilo C1-4,

o R⁶ y R⁷ tomados juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo (>C=O) u oxima (>C=N-OH),

25 R⁸ es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7 o fenilo sustituido con R⁸¹ y/o R⁸², donde

R⁸¹ es halógeno, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con flúor,

R⁸² es halógeno, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con flúor,

30 sus tautómeros, sus estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales de los mismos.

Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, particularmente un efecto inhibitor sobre la enzima conocida como proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP).

35 La presente invención también se refiere a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

40 Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención o una de las sales fisiológicamente aceptables del mismo para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones que pueden influenciarse por la inhibición de la enzima conocida como proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP), tales como, por ejemplo, las

enfermedades y afecciones mencionadas en la presente memoria.

Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención o una de las sales fisiológicamente aceptables del mismo para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares.

- 5 Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención o una de las sales fisiológicamente aceptables del mismo para preparar una composición farmacéutica para inhibir la enzima conocida como proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP).

- 10 Esta invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención que es adecuado para el uso en terapia y/o profilaxis, por ejemplo para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones que pueden influenciarse por la inhibición de la enzima conocida como proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), por ejemplo trastornos cardiovasculares y/o relacionados, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades y afecciones mencionadas en la presente memoria.

Esta invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención que es adecuado para inhibir la enzima conocida como proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP).

- 15 La invención se refiere además a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, que comprende incorporar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, o una de las sales fisiológicamente aceptables del mismo, en uno o más vehículos y/o diluyentes inertes, preferiblemente por un método no químico.

- 20 La presente invención también se refiere a un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o afección que puede influenciarse por la inhibición la enzima conocida como proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), por ejemplo un trastorno cardiovascular o relacionado, tal como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas en la presente memoria, en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que lo necesita un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención o una de la sales fisiológicamente aceptables del mismo.

- 25 La presente invención también se refiere a un proceso para preparar los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención.

La presente invención también se refiere a intermedios que son útiles para sintetizar compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención.

- 30 Ahora se definirán de forma más rigurosa algunas expresiones y términos usados anteriormente y a continuación, para describir los compuestos de acuerdo la invención.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos de hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena lineal y ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono, tales como, por ejemplo:

- 35 Alquilo C1-9 dentro del significado de esta invención es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 9 átomos de carbono. Son ejemplos isómeros nonil-, octil-, heptil- (tal como, por ejemplo, isoheptilo (5-metilhexilo) o similares), hexil- (tal como, por ejemplo, isohexilo (4-metilpentilo), neohexilo (3,3-dimetilbutilo) o similares) y pentil- (tal como, por ejemplo, isopentilo (3-metilbutilo), neopentilo (2,2-dimetilpropilo) o similares) así como los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopropilo, propilo, etilo y metilo.

- 40 Alquilo C1-4 dentro del significado de esta invención es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

Halógeno dentro del significado de la presente invención se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, de los cuales son más dignos de mención flúor, cloro y bromo.

- 45 Acoxi C1-4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi, de los cuales son más dignos de mención propoxi, isopropoxi, y, particularmente, etoxi y metoxi.

- 50 El término "cicloalquilo" o "cicloalcano" solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático, saturado, monocíclico, que tiene el número especificado de átomos de carbono en el anillo, tal como, por ejemplo:

Cicloalquilo C3-7 representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los que son más dignos de mención ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un anillo cicloalcano C3-7 representa un anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano, de los que son más dignos de mención ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

- 5 Cicloalcoxi C3-7 representa ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi y cicloheptoxi, de los que son más dignos de mención ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexoxi.

10 Cicloalquil C3-7-alquilo C1-4 representa uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente que está sustituido con uno de los radicales cicloalquilo C3-7 mencionados anteriormente, tal como, por ejemplo, cicloalquil C3-7-metilo o 2-(cicloalquil C3-7)-etilo. Son ejemplos que pueden mencionarse radicales ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 2-ciclohexiletilo.

Cicloalquil C3-7-alcoxi C1-4 representa uno de los radicales alcoxi C1-4 mencionados anteriormente que está sustituido con uno de los radicales cicloalquilo C3-7 mencionados anteriormente, tal como, por ejemplo, cicloalquil C3-7-metoxi o 2-(cicloalquil C3-7)-etoxi. Son ejemplos que pueden mencionarse los radicales ciclopropilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y 2-ciclohexiletoxi.

- 15 Cicloalquenilo C3-7 se refiere a un grupo de hidrocarburo insaturado, monocíclico, pero no aromático, que tiene el número especificado de átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de cicloalquenilo C3-7 incluyen, sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo y 1,4-ciclohexadienilo.

20 Alcoxicarbonilo C1-4 representa un radical que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los radicales alcoxi C1-4 mencionados anteriormente. Son ejemplos que pueden mencionarse los radicales metoxicarbonilo, etoxicarbonilo e isopropoxicarbonilo.

Alquilcarbonilo C1-4 representa un radical que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente. Son ejemplos que pueden mencionarse los radicales metilcarbonilo (es decir, acetilo), etilcarbonilo e isopropilcarbonilo.

- 25 Alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor, solo o como parte de otro grupo es, por ejemplo, el radical 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, perfluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo y difluorometilo, así como el radical 2-fluoroetilo y 2,2-difluoroetilo, de los que debe enfatizarse el radical trifluorometilo.

30 Alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con flúor es, por ejemplo, el radical 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi, de los que deben enfatizarse los radicales difluorometoxi y, particularmente, trifluorometoxi. "Principalmente" en este contexto se refiere a que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los grupos alcoxi C1-4 se reemplazan por átomos de flúor.

35 El término grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo heterociclo monocíclico, aromático, de 5 ó 6 miembros de anillo, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo monocíclico de 5 miembros representativos pueden incluir, sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), tiadiazolilo (incluyendo 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo) y tetrazolilo. Los grupos heteroarilo monocíclico de 6 miembros representativos pueden incluir, sin limitación, piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo, así como N-oxi-piridilo.

40 El término heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo monocíclico completamente saturado de 3 a 7 miembros de anillo, que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros representativos pueden incluir, sin limitación, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxi-tiomorfolinilo, S,S-dioxi-tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, S-oxi-tetrahidrotiopiranilo, S,S-dioxi-tetrahidrotiopiranilo, homopiperidinilo y homopiperazinilo.

50 El término heterocicloalquenilo de 3 a 7 miembros, como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo monocíclico insaturado, pero no aromático, de 3 a 7 miembros de anillo, que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Un grupo heterocicloalquenilo de 6 miembros representativo puede ser, sin limitación, piranilo, por ejemplo, 2- o 4-piranilo.

El término R^{80} -alquilo C1-4, como se usa en la presente memoria, representa uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente que está sustituido con el radical R^{80} . Un ejemplo de R^{80} -alquilo C1-4 más digno de mención es el radical R^{80} -metilo (es decir, R^{80} -CH₂-).

5 En general, a menos que se mencione otra cosa, los radicales heterocíclicos mencionados en la presente memoria incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, por ejemplo, el término piridilo incluye piridina-2-ilo, piridina-3-ilo y piridina-4-ilo.

Además, los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se ha indicado en la presente memoria, pueden estar sustituidos, a menos que se indique otra cosa, en cualquier posición posible.

10 Además, a menos que se indique otra cosa, los radicales carbocíclicos mencionados en la presente memoria pueden estar sustituidos por sus sustituyentes o grupos moleculares parentales dados en cualquier posición posible.

Además, los grupos heterocíclicos mencionados en la presente memoria pueden estar sustituidos por sus sustituyentes o grupos moleculares parentales dados, a menos que se indique otra cosa, en cualquier posición posible, tal como, por ejemplo, en cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno del anillo sustituible.

15 Además, a menos que se indique otra cosa, los anillos que contienen átomos de nitrógeno del anillo de tipo amino o imino cuaternizables (-N=) pueden estar preferiblemente no cuaternizados sobre estos átomos de nitrógeno del anillo de tipo amino o imino.

Si los restos, sustituyentes o grupos aparecen varias veces en un compuesto, pueden tener el mismo significado o significados diferentes.

20 A menos que se indique otra cosa, los grupos, restos y sustituyentes, particularmente R^1 a R^8 , R^{11} a R^{13} , R^{81} y R^{82} , R^{810} a R^{812} y R^{80} se definen como se ha hecho anteriormente y se hace a continuación.

Los sustituyentes R^{11} , R^{12} y R^{13} así como R^{81} y R^{82} así como R^{811} y R^{812} pueden unirse en la posición orto, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenilo se enlaza con el sistema estructural de anillos, por lo que se da énfasis a la unión en la posición meta o en la posición para.

25 Las sales de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención incluyen - dependiendo de su naturaleza - todas las sales de adición de ácidos y todas las sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales con bases farmacéuticamente aceptables. Se hace mención particular de las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y de bases fisiológicamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Las sales incluyen sales insolubles en agua y, particularmente, solubles en agua.

30 Los ácidos inorgánicos para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares. Los ácidos orgánicos adecuados para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico y similares.

35 Por lo tanto, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos, tartratos, metanosulfonatos (mesilatos) y similares.

También se incluyen sales que son inadecuadas para usos farmacéuticas pero que pueden emplearse, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos libres de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Las sales que no son farmacéuticamente aceptables, que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos de proceso durante la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención a escala industrial, se convierten en sales farmacéuticamente aceptables por procesos conocidos para el especialista en la técnica.

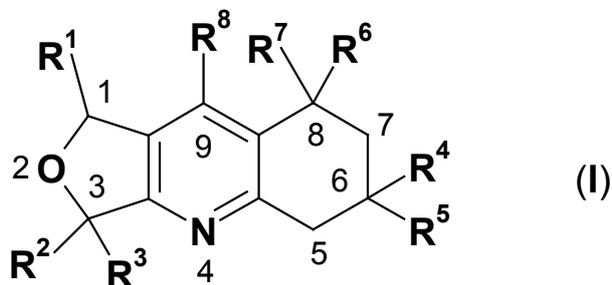
45 Todas las formas isoméricas (especialmente todas las formas regio- y estereoisoméricas, por ejemplo todas las formas quirales, enantioméricas, diastereoméricas, racémicas, tautoméricas y todas las formas isoméricas geométricas) de un compuesto de fórmula I se incluyen dentro de esta invención, a menos que la forma isomérica específica se indique específicamente. Obviamente, se prefiere el isómero que sea más activo farmacológicamente, y esté exento en mayor medida de efectos secundarios.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención contienen al menos un átomo de carbono asimétricamente sustituido, y que pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas.

Los compuestos de fórmula I son compuestos quirales que tienen centros quirales al menos en la posición 1 así

como, dependiendo de los significados de R^2 y R^3 , en la posición 3, dependiendo de los significados de R^4 y R^5 , en la posición 6 y, dependiendo de los significados de R^6 y R^7 , en la posición 8.

Numeración:

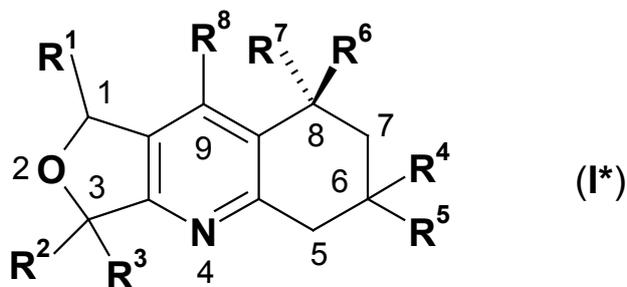


5 La invención incluye todos los estereoisómeros concebibles tales como, por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros, en forma sustancialmente pura, en forma enriquecida (por ejemplo, sustancialmente libre de cualquier otro diastereómero y/o enantiómero) así como en cualquier proporción de mezcla, incluyendo formas racémicas, así como sus sales.

10 En algunos casos, la cantidad de un estereoisómero indeseado establecida usando métodos analíticos convencionales puede ser menor de 50%, 40%, 30%, 20% o 10%, por ejemplo, 8%, 6%, 4%, 2%, 1%, 0,5% o incluso menos. La cantidad de un estereoisómero deseado establecida usando métodos analíticos convencionales puede ser mayor de 50%, 60%, 70%, 80% o 90%, por ejemplo, 92%, 94%, 96%, 98%, 99%, 99,5% o incluso más.

15 Cada uno de los centros estereogénicos presentes en dichos estereoisómeros puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog). Por consiguiente, los estereoisómeros (1R,3R,6R,8R), (1R,3R,6R,8S), (1R,3R,6S,8R), (1R,3S,6R,8R), (1S,3R,6R,8R), (1S,3S,6R,8R), (1S,3R,6S,8R), (1S,3R,6R,8S), (1S,3S,6S,8S), (1S,3S,6S,8R), (1S,3S,6R,8S), (1S,3R,6S,8S), (1R,3R,6S,8S), (1R,3S,6R,8S) y (1R,3S,6S,8R), en los que los números se refieren a los átomos indicados en la fórmula I anterior, y las sales de los mismos, son parte de la invención.

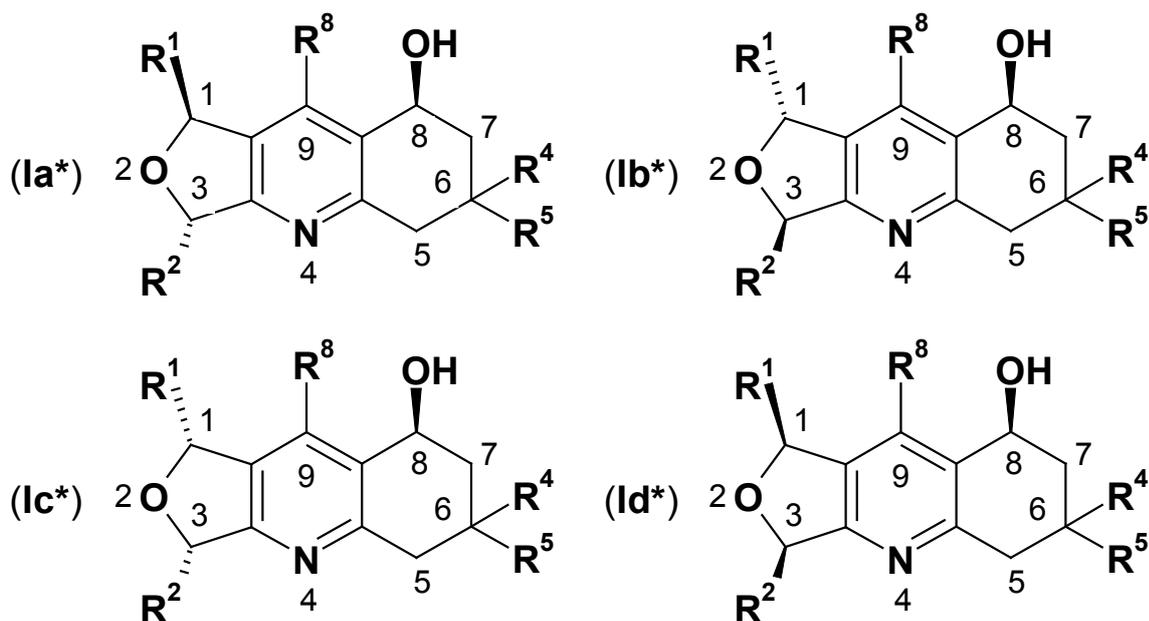
20 Una realización particular de la invención se refiere por ello a los compuestos de fórmula I así como a las sales de los mismos, que tienen, con respecto a la posición 8, la misma configuración que se muestra en la fórmula I*



Si, por ejemplo, en los compuestos de fórmula I* R^6 tiene el significado hidroxilo y R^7 tiene el significado hidrógeno, entonces la configuración - de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es S en la posición 8.

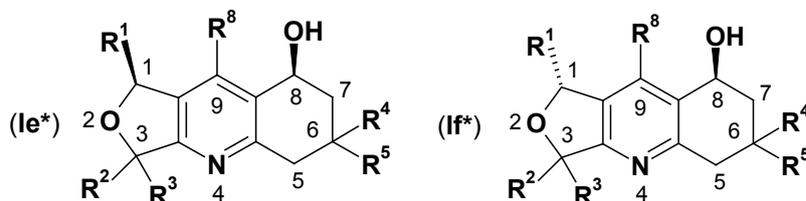
25 Los sustituyentes R^1 y R^2 de los compuestos de fórmula I* pueden situarse en el mismo lado del plano definido por el anillo dihidrofurano, y entonces R^1 y R^2 se disponen en configuración cis uno con respecto al otro; o R^1 y R^2 pueden situarse en el lado opuesto del plano definido por el anillo dihidrofurano, y entonces R^1 y R^2 se disponen en configuración trans uno con respecto al otro.

30 Por ejemplo, cuando en los compuestos de fórmula I* de acuerdo con esta realización particular R^6 es hidroxilo, R^7 es hidrógeno, R^4 y R^5 son los dos iguales (por ejemplo, son los dos metilo) o forman un anillo cicloalcano (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano o ciclopentano), R^2 es distinto de hidrógeno y R^3 es hidrógeno, estos compuestos incluyen cuatro diastereómeros (dos formas con configuración trans de R^1 y R^2 uno con respecto a otro, y dos formas con configuración cis de R^1 y R^2 uno con respecto a otro) que pueden representarse por las fórmulas estructurales Ia*-Id*, que se muestran a continuación:



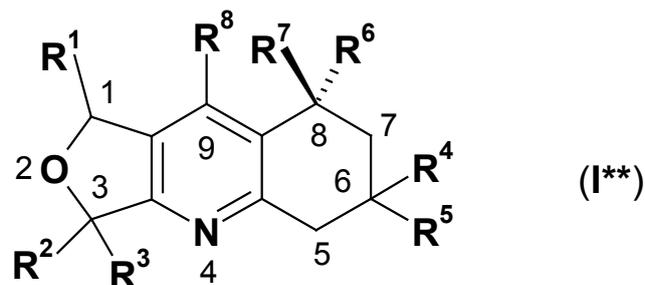
Si, para un ejemplo más detallado, en los compuestos de fórmula Ia* R¹ es 4-trifluorometil-fenilo y R² es metilo, entonces la configuración - de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es S en la posición 1 y S en la posición 3, entonces la estereoquímica en dichos compuestos de fórmula Ia* se nombra convencionalmente como configuración (1S,3S,8S).

Para otro ejemplo, cuando en los compuestos de fórmula I* de acuerdo con esta realización particular R⁶ es hidroxilo, R⁷ es hidrógeno, R⁴ y R⁵ son los dos iguales (por ejemplo, son los dos metilo) o forman un anillo cicloalcano (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano o ciclopentano), y R² y R³ son los dos iguales (por ejemplo, son los dos metilo) o forman un anillo cicloalcano (por ejemplo, ciclopentano o ciclohexano), estos compuestos incluyen dos diastereómeros que pueden representarse por las fórmulas estructurales Ie*-If*, que se muestran a continuación:



Si, para un ejemplo más detallado, en los compuestos de fórmula Ie* R¹ es 4-trifluorometil-fenilo, R² es metilo y R³ es metilo o R² y R³ juntos forman un anillo ciclopentano o ciclohexano, entonces la configuración - de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es S en la posición 1, y entonces la estereoquímica en dichos compuestos de fórmula Ie* se nombra convenientemente como configuración (1S,8S).

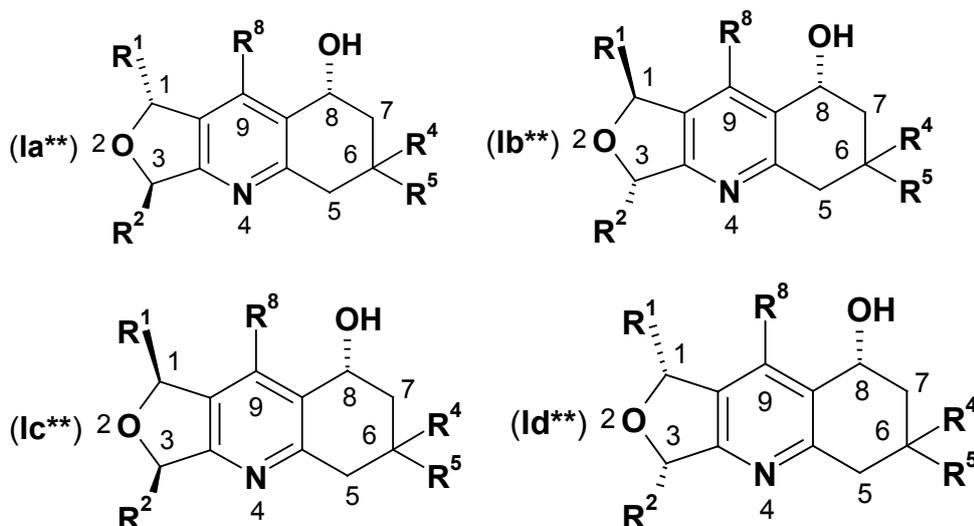
Otra realización particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I así como a las sales de los mismos, que tienen, con respecto a la posición 8, la misma configuración que se muestra en la fórmula I**



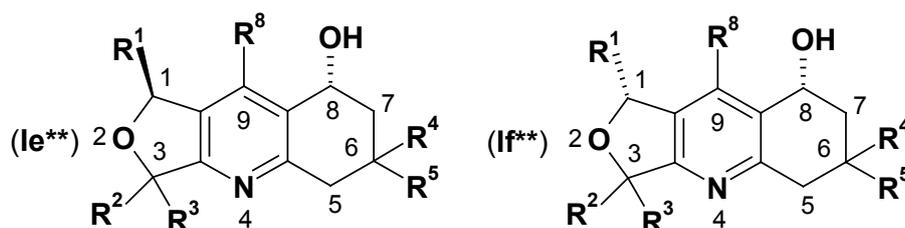
Si, por ejemplo, en los compuestos de fórmula I** R⁶ tiene el significado hidroxilo y R⁷ tiene el significado hidrógeno, entonces la configuración - de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es R en la posición 8.

Los sustituyentes R¹ y R² de los compuestos de fórmula I** pueden situarse en el mismo lado del plano definido por el anillo dihidrofurano, y entonces R¹ y R² se disponen en configuración cis uno con respecto al otro; o R¹ y R² pueden situarse en el lado opuesto del plano definido por el anillo dihidrofurano, y entonces R¹ y R² se disponen en configuración trans uno con respecto al otro.

Por ejemplo, cuando en los compuestos de fórmula I** de acuerdo con esta realización R⁶ es hidroxilo, R⁷ es hidrógeno, R⁴ y R⁵ son los dos iguales (por ejemplo, son los dos metilo) o forman un anillo cicloalcano (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano o ciclopentano), R² es distinto de hidrógeno y R³ es hidrógeno, estos compuestos incluyen cuatro diastereómeros (dos formas con configuración trans de R¹ y R² uno con respecto a otro, y dos formas con configuración cis de R¹ y R² uno con respecto a otro) que pueden representarse por las fórmulas estructurales Ia**-Id**, que se muestran a continuación:



Para otro ejemplo, cuando en los compuestos de fórmula I** de acuerdo con esta realización R⁶ es hidroxilo, R⁷ es hidrógeno, R⁴ y R⁵ son los dos iguales (por ejemplo, son los dos metilo) o forman un anillo cicloalcano (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano o ciclopentano), y R² y R³ son los dos iguales (por ejemplo, son los dos metilo) o forman un anillo cicloalcano (por ejemplo, ciclopentano o ciclohexano), estos compuestos incluyen dos diastereómeros que pueden representarse por las fórmulas estructurales Ie**-If**, que se muestran a continuación:



Por lo tanto, los compuestos de fórmula I de los ejemplos anteriores que contienen tres centros quirales incluyen cuatro racematos diastereoméricos (8 estereoisómeros juntos), dos racematos con configuración trans de R¹ y R² uno con respecto al otro (uno representado por los enantiómeros de fórmulas Ia* y Ia** y el otro representado por los enantiómeros de fórmulas Ib* y Ib**) y dos racematos con configuración cis de R¹ y R² uno con respecto al otro (uno representado por enantiómeros de fórmulas Ic* y Ic** y el otro representado por enantiómeros de fórmulas Id* y Id**).

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I de los ejemplos anteriores que contienen dos centros quirales incluyen dos racematos diastereoméricos (4 estereoisómeros juntos), un racemato representado por enantiómeros de fórmulas Ie* y Ie** y el otro representado por enantiómeros de fórmulas If* y If**.

Entre los compuestos de fórmulas I* y I** de acuerdo con esta invención, son más dignos de mención los compuestos de fórmula I*.

Los compuestos particulares de la invención se seleccionan entre las fórmulas **la***, **lb***, **lc*** y **ld*** que se muestran en la presente memoria, especialmente de la fórmula **la***.

Otros compuestos particulares de la invención se seleccionan entre las fórmulas **le*** y **lf*** que se muestran en la presente memoria, especialmente de la fórmula **le***.

5 Los compuestos más particulares de la invención son de la fórmula **la*** como se muestra en la presente memoria.

Otros compuestos más particulares de la invención son de la fórmula **le*** como se muestra en la presente memoria.

La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados en la presente memoria, independientemente de la proporción, incluyendo los racematos.

10 En general, pueden obtenerse estereoisómeros sustancialmente puros de acuerdo con principios sintéticos convencionales para el especialista, por ejemplo por separación de mezclas correspondientes, usando materiales de partida estereoquímicamente puros y/o por síntesis estereoselectiva.

Se sabe en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas quirales o por síntesis, a partir de materiales de partida ópticamente activos y/o usando reactivos quirales.

15 Pueden prepararse compuestos enantioméricamente puros de esta invención por síntesis asimétrica, por ejemplo por preparación y separación de compuestos/intermedios diastereoisoméricos apropiados que pueden separarse por métodos conocidos (por ejemplo, por separación cromatográfica o cristalización (fraccionada) en un disolvente adecuado), y/o usando componentes de reacción quirales (por ejemplo, reactivos quirales, catalizadores quirales, ligandos quirales, sintones quirales, componentes básicos quirales o similares).

20 Además, el especialista en la técnica sabe cómo preparar compuestos enantioméricamente puros a partir de las mezclas racémicas correspondientes, tal como por separación cromatográfica de los compuestos racémicos correspondientes sobre columnas de separación quirales; o por resolución de compuestos racémicos usando un agente de resolución apropiado; por ejemplo, por medio de formación de sales diastereoméricas de los compuestos racémicos con ácidos o bases ópticamente activas, resolución posterior de las sales y liberación del compuesto deseado a partir de la sal; o por derivatización de los compuestos racémicos correspondientes con reactivos auxiliares quirales, separación posterior de diastereómeros y retirada del grupo auxiliar quiral; por resolución cinética de un racemato (por ejemplo, por resolución enzimática); por cristalización enantioselectiva (preferencial) (o cristalización por arrastre) en un conglomerado de cristales enantiomorfos en condiciones adecuadas; o por cristalización (fraccionada) en un disolvente adecuado en presencia de un auxiliar quiral.

30 Una realización más concreta de los compuestos de acuerdo con el aspecto A de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es fenilo sustituido con R^{11} y/o R^{12} y/o R^{13} o piridilo sustituido con R^{11} , donde

R^{11} es flúor, terc-butilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R^{12} es flúor o trifluorometilo,

R^{13} es flúor,

35 R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo,

R^3 es hidrógeno, metilo o etilo,

o R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano o ciclohexano,

R^4 es hidrógeno, metilo, isopropilo o isobutilo,

40 R^5 es hidrógeno o metilo,

o R^4 y R^5 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano,

R^6 es hidroxilo, flúor o metoxi,

R^7 es hidrógeno o metilo,

45 o R^6 y R^7 tomados juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo ($>C=O$) u oxima

(>C=N-OH),

R⁸ es alquilo C1-4, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o fenilo sustituido con R⁸¹ y/o R⁸², donde

R⁸¹ es flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

5 R⁸² es flúor o trifluorometilo,

los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales de los mismos.

Una realización aún más concreta de los compuestos de acuerdo con el aspecto A de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R¹ es fenilo sustituido con R¹¹ y/o R¹² y/o R¹³ o piridilo sustituido con R¹¹, donde

10 R¹¹ es flúor, terc-butilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R¹² es flúor o trifluorometilo,

R¹³ es flúor,

o bien

R² es etilo, propilo o isopropilo, y

15 R³ es hidrógeno,

o

R² es metilo, y

R³ es hidrógeno,

o

20 R² es metilo, y

R³ es metilo,

o

R² es hidrógeno, y

R³ es hidrógeno,

25 o R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano,

o R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano,

o bien

R⁴ es isopropilo o isobutilo, y

R⁵ es hidrógeno;

30 o

R⁴ es metilo, y

R⁵ es metilo,

o

R⁴ es hidrógeno, y

35 R⁵ es hidrógeno;

o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano

ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano,

o bien

R⁶ es flúor o metoxi, y

R⁷ es hidrógeno,

5 o

R⁶ es hidroxilo, y

R⁷ es metilo,

o

R⁶ es hidroxilo, y

10 R⁷ es hidrógeno,

o R⁶ y R⁷ tomados juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo (>C=O) u oxima (>C=N-OH),

R⁸ es alquilo C1-4, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, tetrahidropiraniilo o fenilo sustituido con R⁸¹ y/o R⁸², donde

15 R⁸¹ es flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

R⁸² es flúor o trifluorometilo,

los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales de los mismos.

Una realización todavía más concreta de los compuestos de acuerdo con el aspecto A de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

20 R¹ es trifluorometil-fenilo,

o bien

R² es etilo, y

R³ es hidrógeno,

o

25 R² es isopropilo, y

R³ es hidrógeno,

o

R² es metilo, y

R³ es hidrógeno,

30 o

R² es metilo, y

R³ es metilo,

o R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano,

o R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano,

35 o bien

R⁴ es metilo, y

- R⁵ es metilo,
 o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano,
 o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclobutano,
 o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano,
 5 o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano,
 R⁶ es hidroxilo,
 R⁷ es hidrógeno,
 R⁸ es isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniolo o fluorofenilo,
 los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales de los mismos.
- 10 Una realización más concreta de los compuestos de acuerdo con el aspecto B de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que
 R¹ es fenilo sustituido con R¹¹ y/o R¹² y/o R¹³ o piridilo sustituido con R¹¹, donde
 R¹¹ es flúor, terc-butilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,
 R¹² es flúor o trifluorometilo,
 15 R¹³ es flúor,
 R² es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo,
 R³ es hidrógeno, metilo o etilo,
 o R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano o ciclohexano,
- 20 R⁴ es hidrógeno, metilo, isopropilo o isobutilo,
 R⁵ es hidrógeno o metilo,
 o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano,
 R⁶ es hidroxilo, flúor o metoxi,
- 25 R⁷ es hidrógeno o metilo,
 o R⁶ y R⁷ tomados juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo (>C=O) u oxima (>C=N-OH),
 R⁸ es alquilo C1-4, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo sustituido con R⁸¹ y/o R⁸², donde
 R⁸¹ es flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,
- 30 R⁸² es flúor o trifluorometilo,
 sus tautómeros, sus estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales de los mismos.
- Una realización aún más concreta de los compuestos de acuerdo con el aspecto B de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que
 R¹ es fenilo sustituido con R¹¹ y/o R¹² y/o R¹³ o piridilo sustituido con R¹¹, donde
 35 R¹¹ es flúor, terc-butilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,
 R¹² es flúor o trifluorometilo,
 R¹³ es flúor,

- o bien
- R^2 es etilo, propilo o isopropilo, y
- R^3 es hidrógeno,
- o
- 5 R^2 es metilo, y
- R^3 es hidrógeno,
- o
- R^2 es metilo, y
- R^3 es metilo,
- 10 o
- R^2 es hidrógeno, y
- R^3 es hidrógeno,
- o R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano,
- o bien
- 15 R^4 es isopropilo o isobutilo, y
- R^5 es hidrógeno;
- o
- R^4 es metilo, y
- R^5 es metilo,
- 20 o
- R^4 es hidrógeno, y
- R^5 es hidrógeno;
- o R^4 y R^5 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano,
- 25 o bien
- R^6 es flúor o metoxi, y
- R^7 es hidrógeno,
- o
- R^6 es hidroxilo, y
- 30 R^7 es metilo,
- o
- R^6 es hidroxilo, y
- R^7 es hidrógeno,
- o R^6 y R^7 tomados juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo ($>C=O$) u oxima ($>C=N-OH$),
- 35 R^8 es alquilo C1-4, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo sustituido con R^{81} y/o R^{82} , donde

R⁸¹ es flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

R⁸² es flúor o trifluorometilo,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales de los mismos.

5 Una realización todavía más concreta de los compuestos de acuerdo con el aspecto B de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R¹ es fenilo sustituido con R¹¹ y/o R¹² y/o R¹³ o piridilo sustituido con R¹¹, donde

R¹¹ es flúor, terc-butilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R¹² es flúor o trifluorometilo,

R¹³ es flúor,

10 o bien

R² es etilo, y

R³ es hidrógeno,

o

R² es isopropilo, y

15 R³ es hidrógeno,

o

R² es metilo, y

R³ es hidrógeno,

o

20 R² es metilo, y

R³ es metilo,

o bien

R⁴ es metilo, y

R⁵ es metilo,

25 o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano,

o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclobutano,

o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano,

o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano,

R⁶ es hidroxilo,

30 R⁷ es hidrógeno,

R⁸ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales de los mismos.

En lo sucesivo se dan algunos significados especiales adicionales de grupos, restos y sustituyentes individuales de los compuestos de acuerdo con esta invención:

35 Un significado especial de R¹ es fenilo sustituido con R¹¹ y/o R¹² y/o R¹³, donde

R¹¹ es halógeno, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con

- flúor,
- R¹² es halógeno, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con flúor,
- R¹³ es halógeno;
- 5 más exactamente,
- R¹ es fenilo sustituido en la posición meta o para con R¹¹ y/o R¹² y/o R¹³, donde
- R¹¹ es flúor, terc-butilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,
- R¹² es flúor o trifluorometilo,
- R¹³ es flúor;
- 10 ciertos significados especiales de R¹ incluyen en la presente memoria: (trifluorometil)fenilo (tal como 4-trifluorometil-fenilo o 3-trifluorometil-fenilo), bis(trifluorometil)fenilo (tal como 3,5-bis-(trifluorometil)-fenilo), (trifluorometoxi)fenilo (tal como 4-trifluorometoxi-fenilo o 3-trifluorometoxi-fenilo), fluorofenilo (tal como 4-fluoro-fenilo o 3-fluoro-fenilo), difluorofenilo (tal como 3,4-difluoro-fenilo o 3,5-difluoro-fenilo) y trifluorofenilo (tal como 3,4,5-trifluoro-fenilo) y (terc.-butilo)fenilo (tal como 4-terc.-butil-fenilo o 3-terc.-butil-fenilo).
- 15 Otro significado especial de R¹ es piridilo sustituido con R¹¹ y/o R¹², donde
- R¹¹ es halógeno, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con flúor,
- R¹² es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4;
- más exactamente,
- 20 R¹ es piridilo sustituido con R¹¹, donde
- R¹¹ es flúor, terc-butilo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
- ciertos significados especiales de R¹ incluyen en la presente memoria: (trifluorometil)piridilo (tal como 5-trifluorometil-piridin-2-ilo o 3-trifluorometil-piridin-2-ilo).
- En una realización particular de esta invención, R¹ es 4-trifluorometil-fenilo.
- 25 Un significado especial de R² es hidrógeno o alquilo C1-4 (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), particularmente metilo.
- Un significado especial de R³ es hidrógeno, metilo o etilo, particularmente hidrógeno.
- Ciertos significados especiales de R² y R³ incluyen en la presente memoria: R² es hidrógeno y R³ es hidrógeno, R² es metilo y R³ es metilo; R² es metilo y R³ es hidrógeno; R² es etilo y R³ es hidrógeno; y R² es isopropilo y R³ es hidrógeno.
- 30 Otros significados especiales de R² y R³ incluyen: R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano o ciclohexano.
- En una realización particular de esta invención, R² es metilo y R³ es metilo.
- En una realización particular de esta invención, R² es metilo y R³ es hidrógeno.
- 35 En una realización particular de esta invención, R² y R³ juntos, y con inclusión del carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano.
- En una realización particular de esta invención, R² y R³ juntos, y con inclusión del carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano.
- 40 Los significados especiales de R⁴ y R⁵ incluyen: R⁴ es alquilo C1-4 (por ejemplo, metilo) y R⁵ es metilo; R⁴ es alquilo C1-4 (por ejemplo, isopropilo o isobutilo) y R⁵ es hidrógeno; y R⁴ es hidrógeno y R⁵ es hidrógeno.
- Otros significados especiales de R⁴ y R⁵ incluyen: R⁴ y R⁵ juntos y con inclusión del átomo de carbono al que están

unidos, forman un anillo ciclopropano, un anillo ciclobutano, un anillo ciclopentano o un anillo ciclohexano, particularmente un anillo ciclopropano, un anillo ciclobutano o un anillo ciclopentano.

En una realización particular de esta invención, R⁴ es metilo y R⁵ es metilo.

Un significado especial de R⁶ es hidroxilo, alcoxi C1-4 (por ejemplo, metoxi) o flúor, particularmente hidroxilo.

- 5 Un significado especial de R⁷ es hidrógeno o alquilo C1-4 (por ejemplo, metilo), particularmente hidrógeno.

Los significados especiales de R⁶ y R⁷ incluyen: R⁶ es hidroxilo y R⁷ es hidrógeno; R⁶ es hidroxilo y R⁷ es metilo, R⁶ es flúor y R⁷ es hidrógeno; y R⁶ es metoxi y R⁷ es hidrógeno.

Otros significados especiales de R⁶ y R⁷ incluyen: R⁶ y R⁷ juntos y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo o un grupo oxima.

- 10 En una realización particular de esta invención, R⁶ es hidroxilo y R⁷ es hidrógeno.

Un significado especial de R⁸ es alquilo C1-4 (por ejemplo, propilo o isopropilo).

Otro significado especial de R⁸ es cicloalquilo C3-6.

Ciertos significados especiales de R⁸ incluyen en la presente memoria: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 15 Otro significado especial de R⁸ es fenilo sustituido con R⁸¹ y/o R⁸², donde

R⁸¹ es halógeno, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con flúor,

R⁸² es halógeno, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o principalmente con flúor;

- 20 más exactamente,

R⁸ es fenilo sustituido en la posición meta o para con R⁸¹ y/o R⁸², donde

R⁸¹ es flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

R⁸² es flúor o trifluorometilo;

- 25 ciertos significados especiales de R⁸ incluyen en la presente memoria: (trifluorometil)fenilo (tal como 4-trifluorometil-fenilo o 3-trifluorometil-fenilo), bis(trifluorometil)fenilo (tal como 3,5-bis-(trifluorometil)-fenilo), (trifluorometoxi)fenilo (tal como 4-trifluorometoxi-fenilo o 3-trifluorometoxi-fenilo), fluorofenilo (tal como 4-fluoro-fenilo o 3-fluoro-fenilo), difluorofenilo (tal como 3,4-difluoro-fenilo o 3,5-difluoro-fenilo), metilfenilo (tal como 4-metil-fenilo o 3-metil-fenilo) y metoxifenilo (tal como 4-metoxi-fenilo o 3-metoxi-fenilo).

Otro significado especial de R⁸ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros.

- 30 Ciertos significados especiales de R⁸ incluyen en la presente memoria: tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

En una realización particular de esta invención, R⁸ es ciclopentilo.

En una realización particular de esta invención, R⁸ es ciclohexilo.

En una realización particular de esta invención, R⁸ es tetrahidropiran-4-ilo.

- 35 En otra realización particular de esta invención, R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁸ tienen cualquiera de los significados 1.1 a 1.260 indicados en la Tabla 1 que se da a continuación.

En otra realización particular de esta invención, el compuesto de fórmula I de acuerdo con esta invención es de cualquiera de las fórmulas **1e*** e **1f*** como se muestra en la presente memoria.

- 40 En otra realización particular de esta invención, el compuesto de fórmula I de acuerdo con esta invención es de cualquiera de las fórmulas **1a***, **1b***, **1c*** e **1d*** como se muestra en la presente memoria.

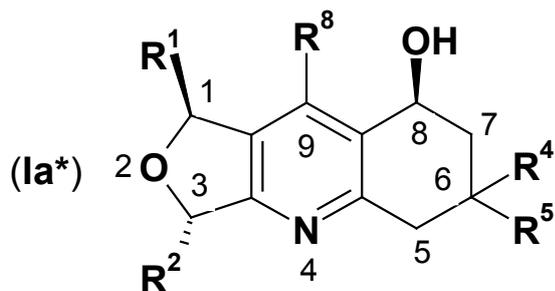
En una realización más particular de esta invención, el compuesto de fórmula I de acuerdo con esta invención es de

fórmula **la*** como se muestra en la presente memoria.

En otra realización más particular de esta invención, el compuesto de fórmula I de acuerdo con esta invención es de fórmula **le*** como se muestra en la presente memoria.

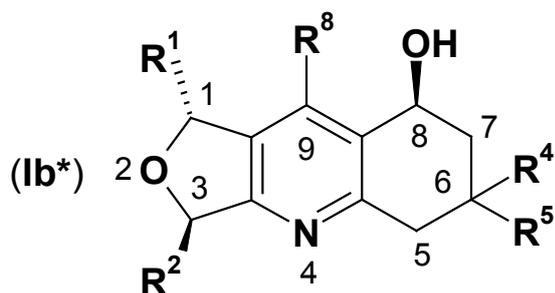
- 5 Debe entenderse que la presente invención incluye adicionalmente cualquier combinación y subconjunto posible de significados especiales definidos en la presente memoria.

Como compuestos ilustrativos de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse los siguientes compuestos de fórmula **la***



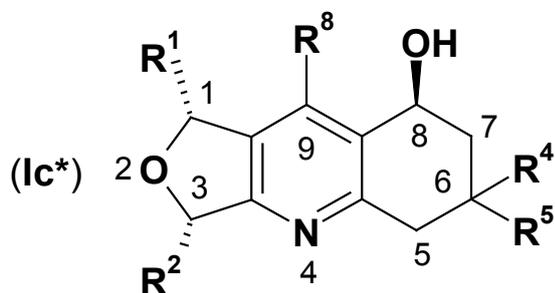
- 10 y las sales de los mismos por medio de los significados de los sustituyentes para R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^8 en la Tabla 1 1 que se da a continuación.

Como otros compuestos ilustrativos de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse los siguientes compuestos de fórmula **lb***



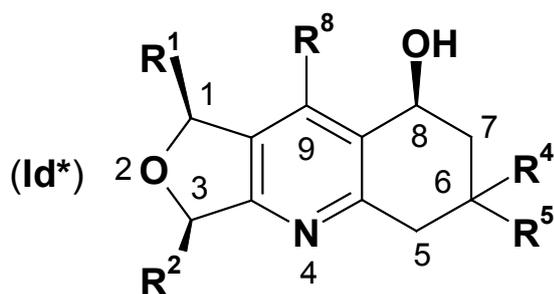
- 15 y las sales de los mismos por medio de los significados de los sustituyentes para R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^8 en la Tabla 1 1 que se da a continuación.

Como otros compuestos ilustrativos de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse los siguientes compuestos de fórmula **lc***



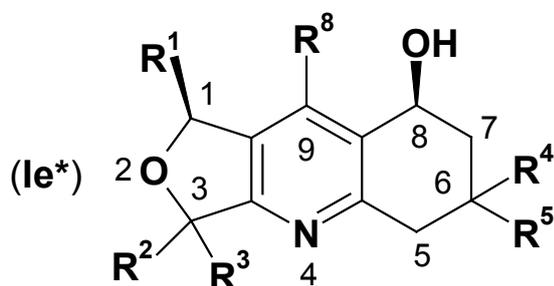
- 20 y las sales de los mismos por medio de los significados de los sustituyentes para R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^8 en la Tabla 1 que se da a continuación.

Como otros compuestos ilustrativos de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse los siguientes compuestos de fórmula **ld***



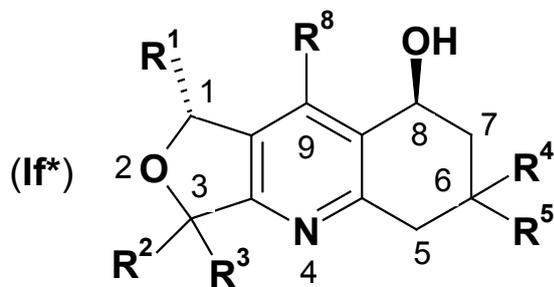
y las sales de los mismos por medio de los significados de los sustituyentes para R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^8 en la Tabla 1 que se da a continuación.

5 Como otros compuestos ilustrativos de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse los siguientes compuestos de fórmula **Ie***



en la que R^2 es metilo y R^3 es metilo, y las sales de los mismos, por medio de los significados de los sustituyentes para R^1 , R^4 , R^5 y R^8 en la Tabla 1 que se da a continuación.

10 Como otros compuestos ilustrativos de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse los siguientes compuestos de fórmula **If***



en la que R^2 es metilo y R^3 es metilo, y las sales de los mismos, por medio de los significados de los sustituyentes para R^1 , R^4 , R^5 y R^8 en la Tabla 1 que se da a continuación.

15 Como otros compuestos ilustrativos de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse los siguientes compuestos de fórmula **Ie*** en la que R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano, y las sales de los mismos, por medio de los significados de los sustituyentes para R^1 , R^4 , R^5 y R^8 en la Tabla 1 que se da a continuación.

20 Como otros compuestos ilustrativos de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse los siguientes compuestos de fórmula **If*** en la que R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano, y las sales de los mismos, por medio de los significados de los sustituyentes para R^1 , R^4 , R^5 y R^8 en la Tabla 1 que se da a continuación.

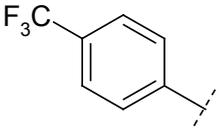
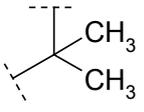
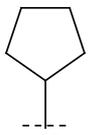
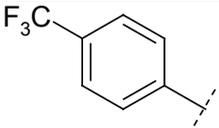
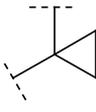
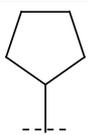
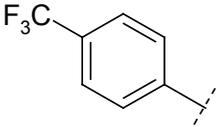
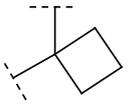
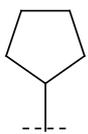
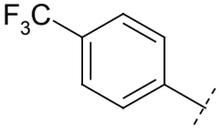
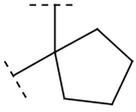
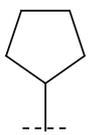
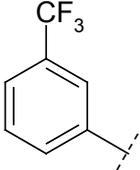
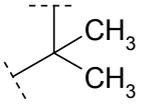
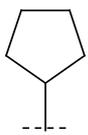
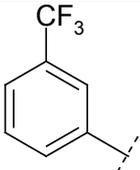
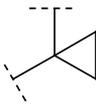
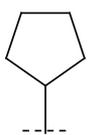
Como otros compuestos ilustrativos de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse los siguientes compuestos de fórmula **Ie*** en la que R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano, y las sales de los mismos, por medio de los significados de los sustituyentes para R^1 , R^4 , R^5 y R^8 en la

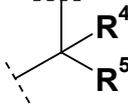
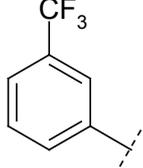
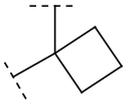
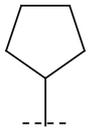
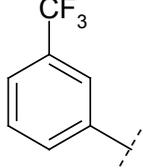
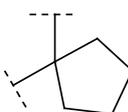
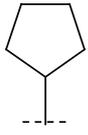
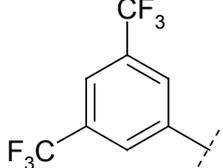
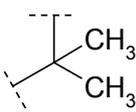
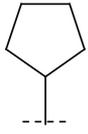
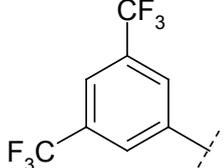
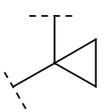
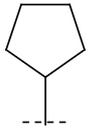
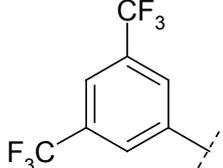
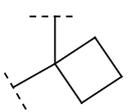
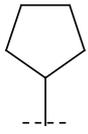
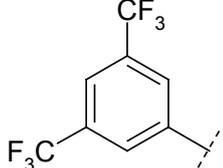
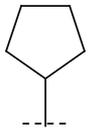
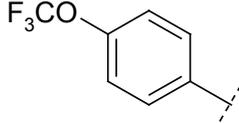
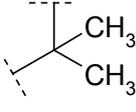
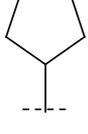
Tabla 1 que se da a continuación.

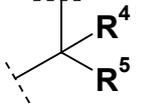
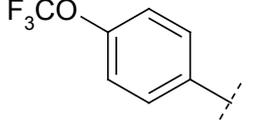
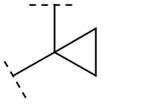
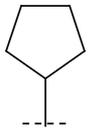
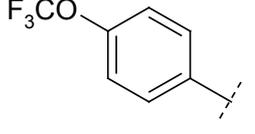
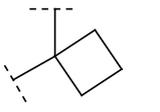
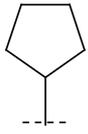
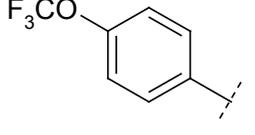
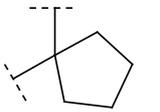
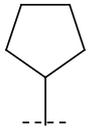
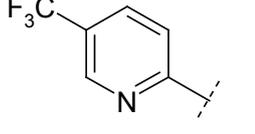
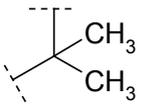
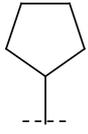
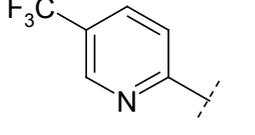
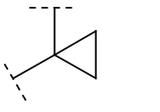
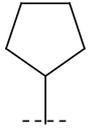
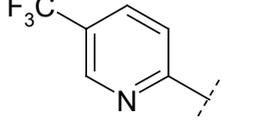
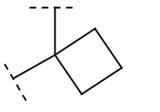
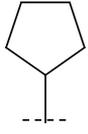
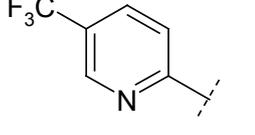
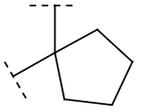
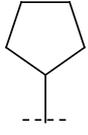
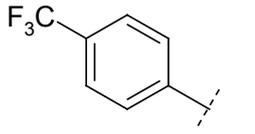
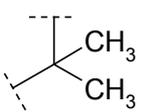
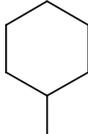
Como otros compuestos ilustrativos de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse los siguientes compuestos de fórmula I_f^* en la que R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano, y las sales de los mismos, por medio de los significados de los sustituyentes para R^1 , R^4 , R^5 y R^8 en la Tabla 1 que se da a continuación.

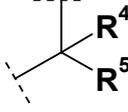
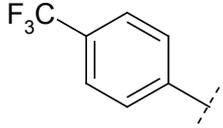
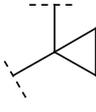
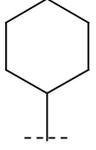
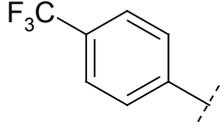
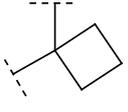
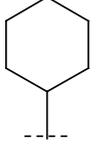
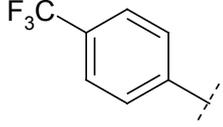
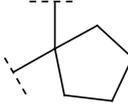
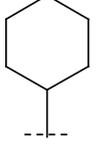
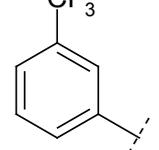
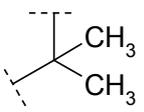
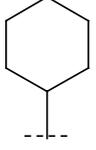
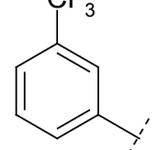
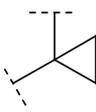
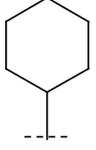
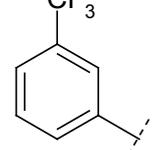
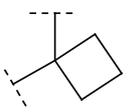
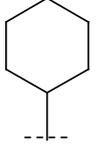
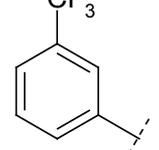
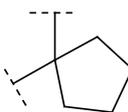
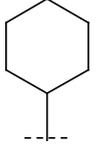
5

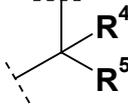
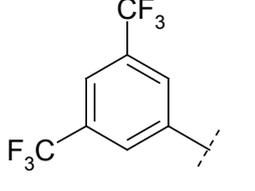
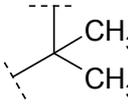
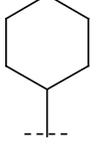
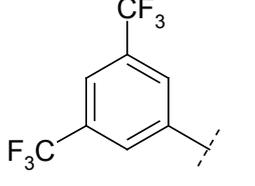
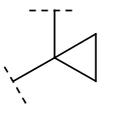
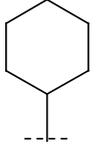
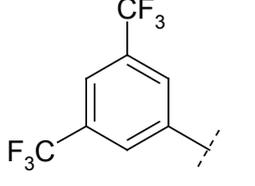
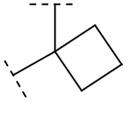
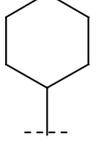
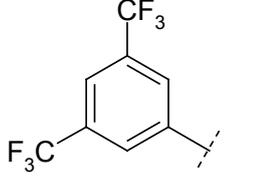
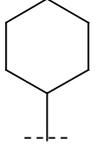
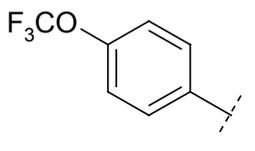
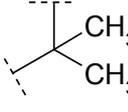
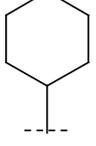
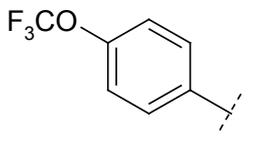
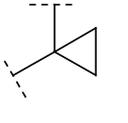
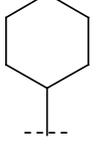
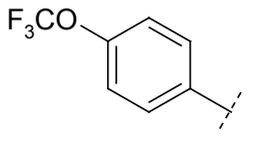
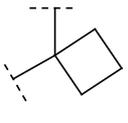
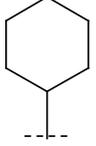
Tabla 1:

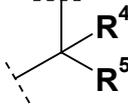
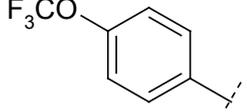
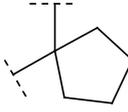
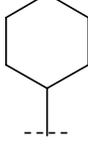
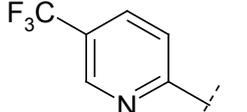
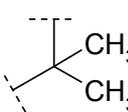
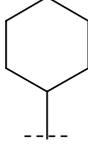
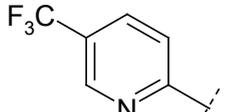
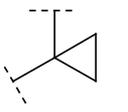
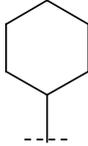
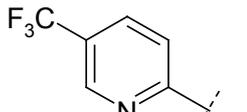
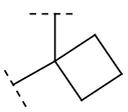
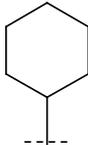
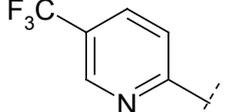
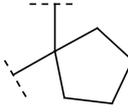
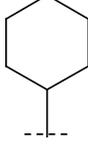
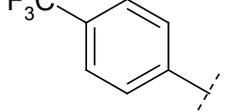
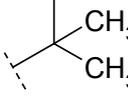
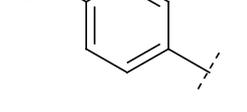
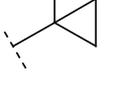
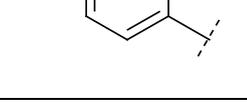
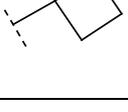
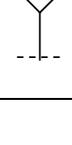
Nº	R^1	R^2	R^4 R^5	R^8
1.1		-CH ₃		
1.2		-CH ₃		
1.3		-CH ₃		
1.4		-CH ₃		
1.5		-CH ₃		
1.6		-CH ₃		

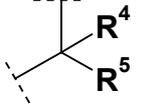
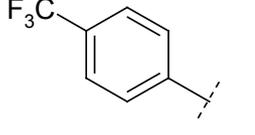
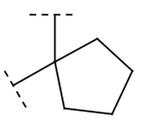
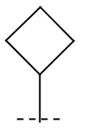
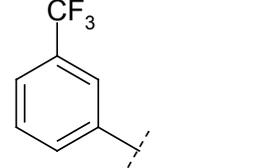
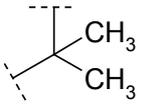
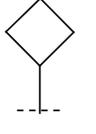
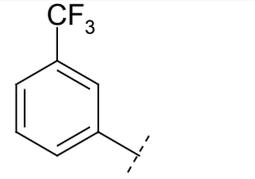
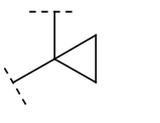
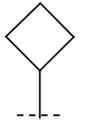
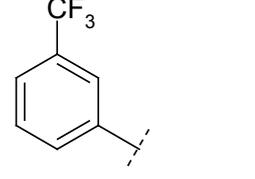
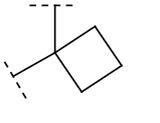
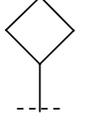
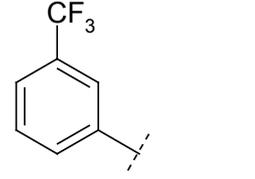
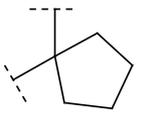
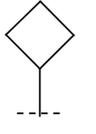
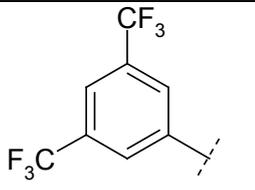
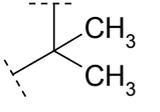
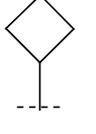
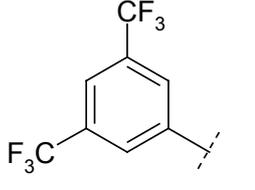
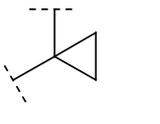
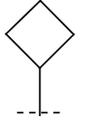
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.7		-CH ₃		
1.8		-CH ₃		
1.9		-CH ₃		
1.10		-CH ₃		
1.11		-CH ₃		
1.12		-CH ₃		
1.13		-CH ₃		

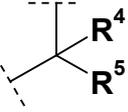
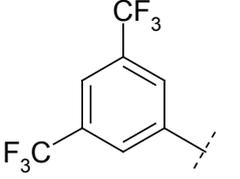
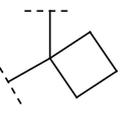
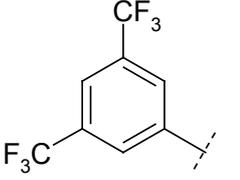
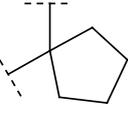
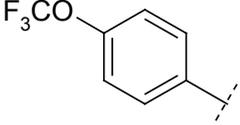
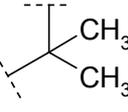
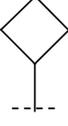
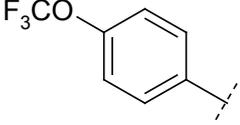
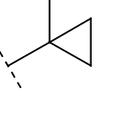
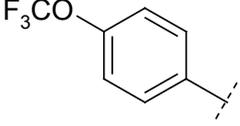
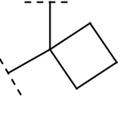
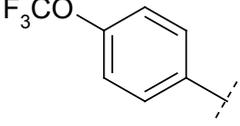
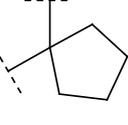
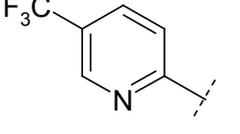
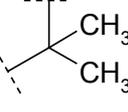
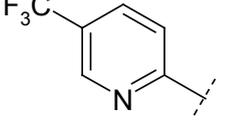
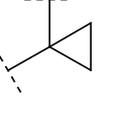
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.14		-CH ₃		
1.15		-CH ₃		
1.16		-CH ₃		
1.17		-CH ₃		
1.18		-CH ₃		
1.19		-CH ₃		
1.20		-CH ₃		
1.21		-CH ₃		

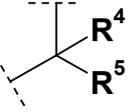
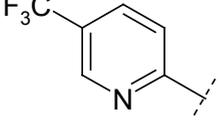
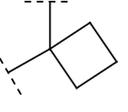
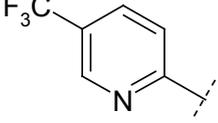
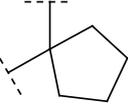
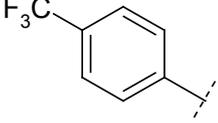
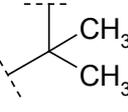
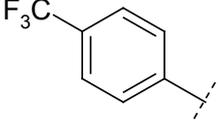
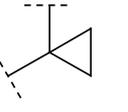
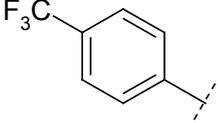
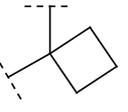
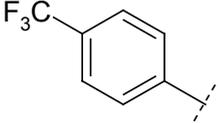
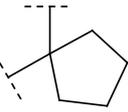
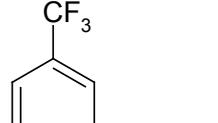
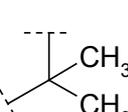
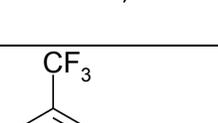
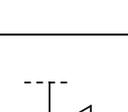
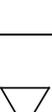
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.22		-CH ₃		
1.23		-CH ₃		
1.24		-CH ₃		
1.25		-CH ₃		
1.26		-CH ₃		
1.27		-CH ₃		
1.28		-CH ₃		

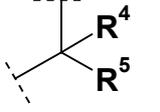
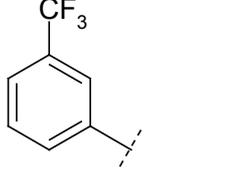
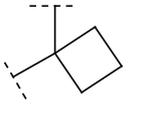
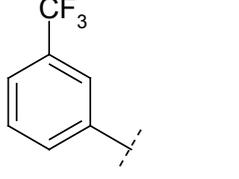
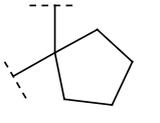
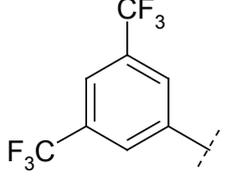
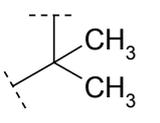
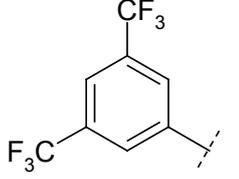
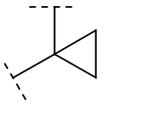
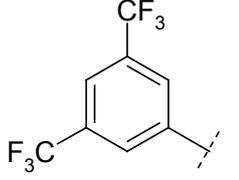
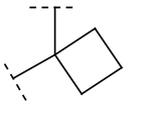
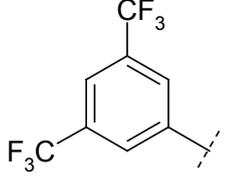
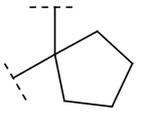
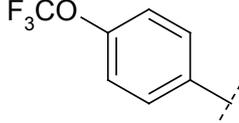
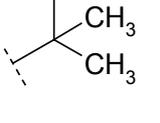
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.29		-CH ₃		
1.30		-CH ₃		
1.31		-CH ₃		
1.32		-CH ₃		
1.33		-CH ₃		
1.34		-CH ₃		
1.35		-CH ₃		

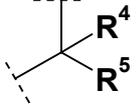
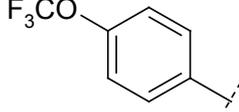
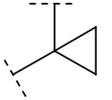
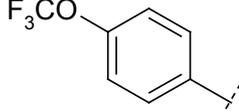
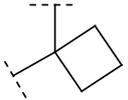
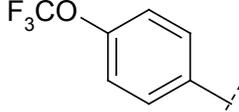
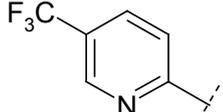
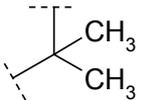
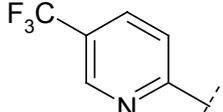
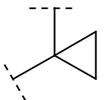
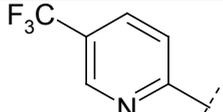
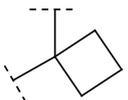
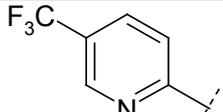
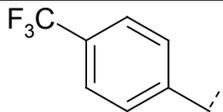
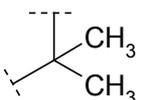
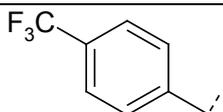
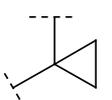
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.36		-CH ₃		
1.37		-CH ₃		
1.38		-CH ₃		
1.39		-CH ₃		
1.40		-CH ₃		
1.41		-CH ₃		
1.42		-CH ₃		
1.43		-CH ₃		

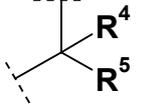
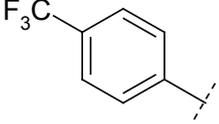
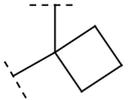
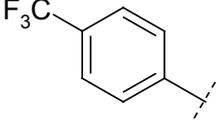
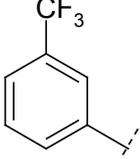
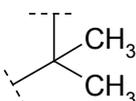
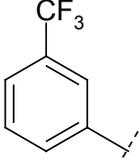
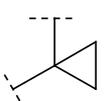
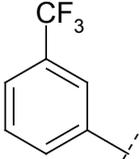
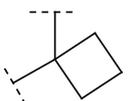
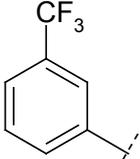
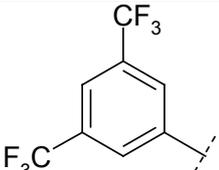
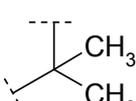
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.44		-CH ₃		
1.45		-CH ₃		
1.46		-CH ₃		
1.47		-CH ₃		
1.48		-CH ₃		
1.49		-CH ₃		
1.50		-CH ₃		

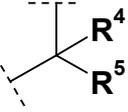
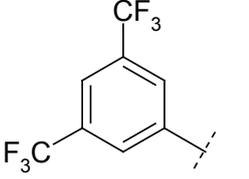
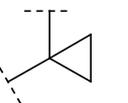
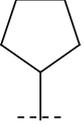
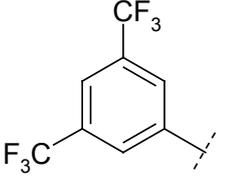
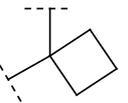
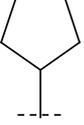
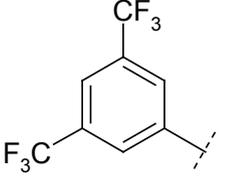
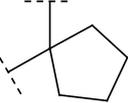
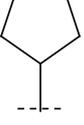
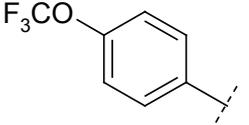
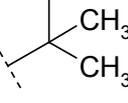
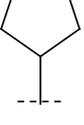
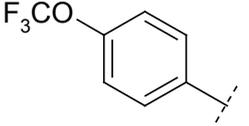
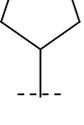
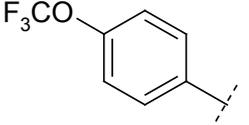
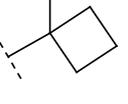
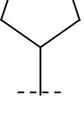
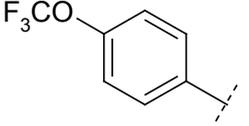
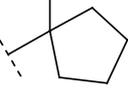
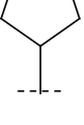
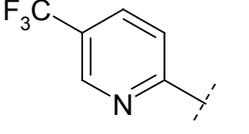
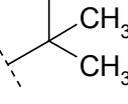
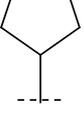
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.51		-CH ₃		
1.52		-CH ₃		
1.53		-CH ₃		
1.54		-CH ₃		
1.55		-CH ₃		
1.56		-CH ₃		
1.57		-CH ₃		
1.58		-CH ₃		

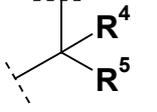
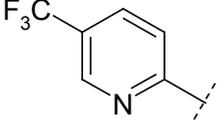
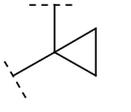
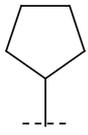
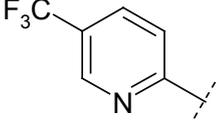
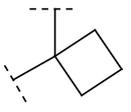
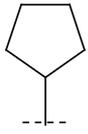
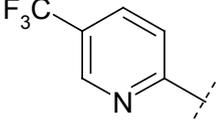
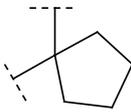
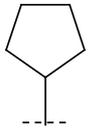
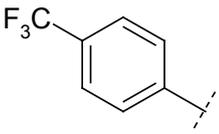
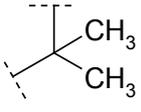
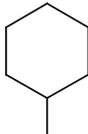
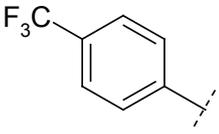
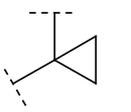
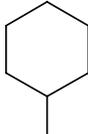
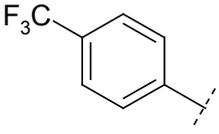
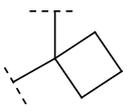
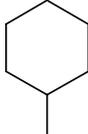
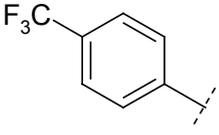
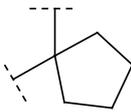
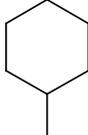
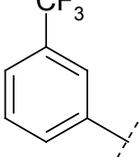
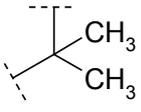
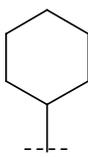
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.59		-CH ₃		
1.60		-CH ₃		
1.61		-CH ₃		
1.62		-CH ₃		
1.63		-CH ₃		
1.64		-CH ₃		
1.65		-CH ₃		
1.66		-CH ₃		

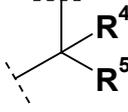
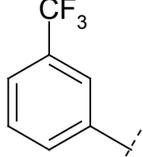
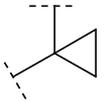
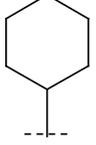
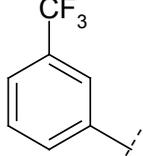
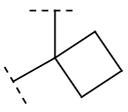
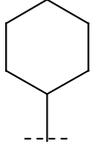
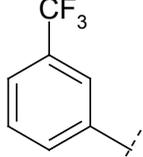
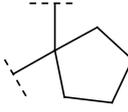
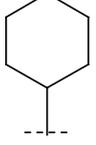
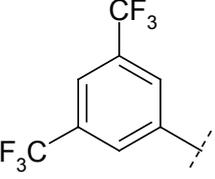
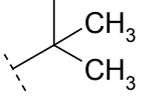
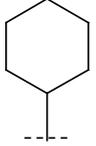
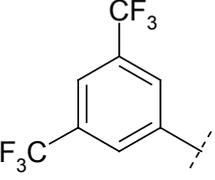
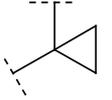
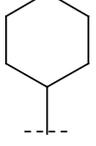
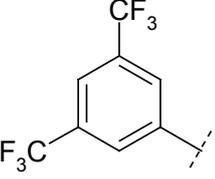
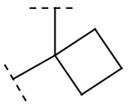
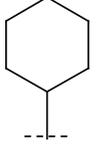
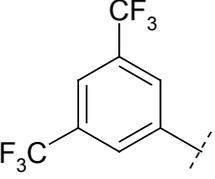
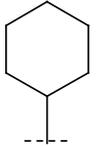
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.67		-CH ₃		
1.68		-CH ₃		
1.69		-CH ₃		
1.70		-CH ₃		
1.71		-CH ₃		
1.72		-CH ₃		
1.73		-CH ₃		

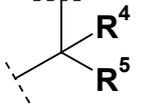
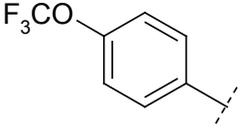
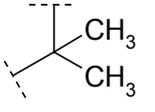
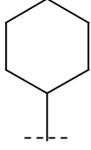
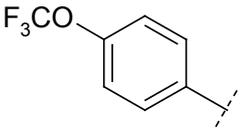
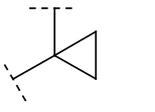
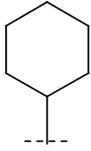
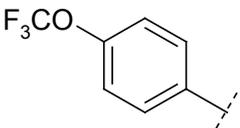
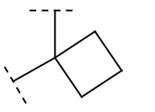
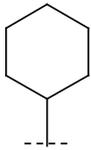
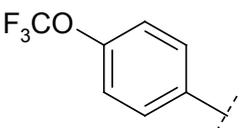
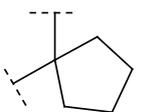
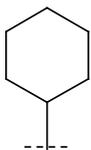
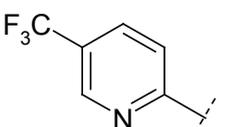
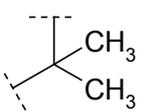
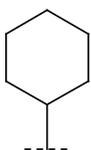
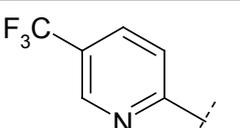
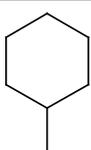
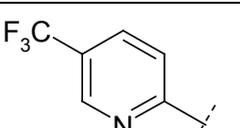
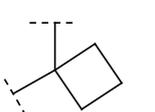
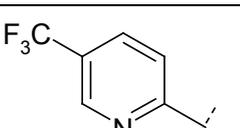
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.74		-CH ₃		
1.75		-CH ₃		
1.76		-CH ₃		
1.77		-CH ₃		
1.78		-CH ₃		
1.79		-CH ₃		
1.80		-CH ₃		
1.81		-CH ₂ CH ₃		
1.82		-CH ₂ CH ₃		

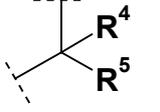
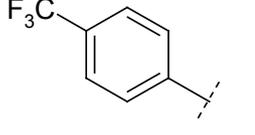
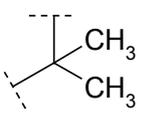
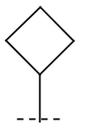
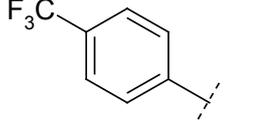
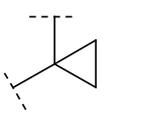
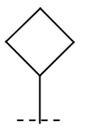
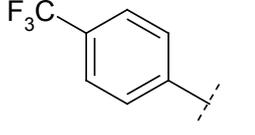
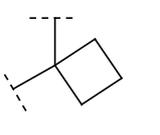
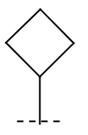
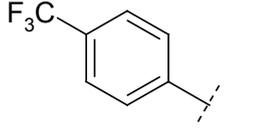
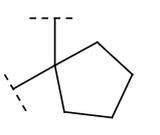
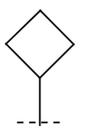
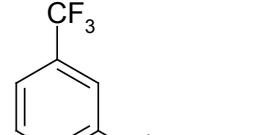
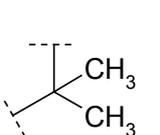
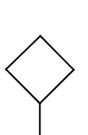
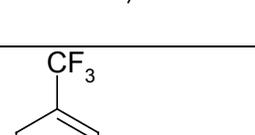
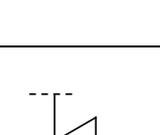
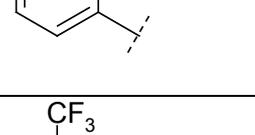
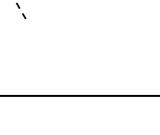
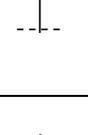
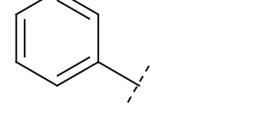
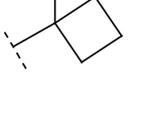
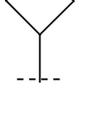
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.83		-CH ₂ CH ₃		
1.84		-CH ₂ CH ₃		
1.85		-CH ₂ CH ₃		
1.86		-CH ₂ CH ₃		
1.87		-CH ₂ CH ₃		
1.88		-CH ₂ CH ₃		
1.89		-CH ₂ CH ₃		

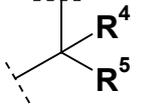
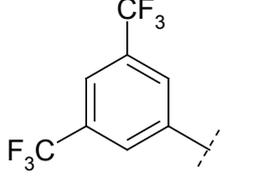
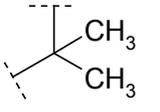
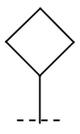
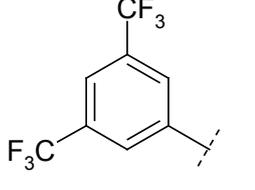
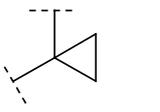
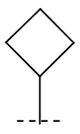
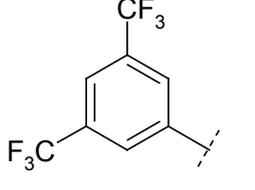
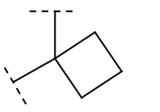
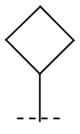
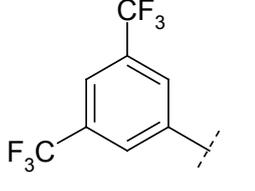
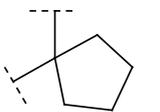
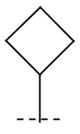
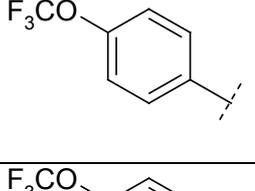
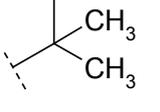
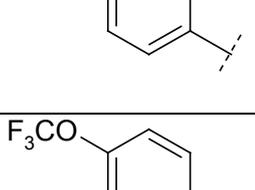
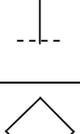
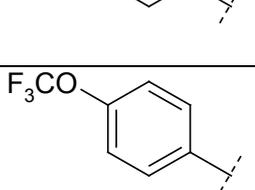
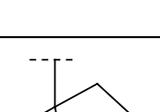
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.90		-CH ₂ CH ₃		
1.91		-CH ₂ CH ₃		
1.92		-CH ₂ CH ₃		
1.93		-CH ₂ CH ₃		
1.94		-CH ₂ CH ₃		
1.95		-CH ₂ CH ₃		
1.96		-CH ₂ CH ₃		
1.97		-CH ₂ CH ₃		

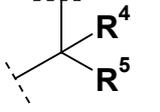
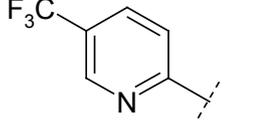
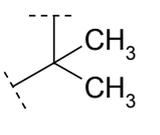
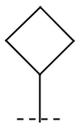
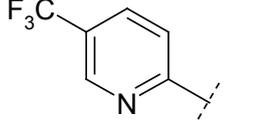
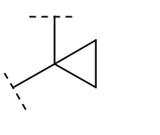
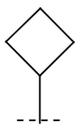
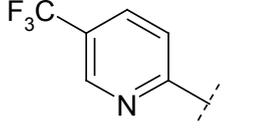
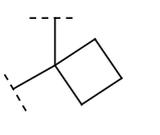
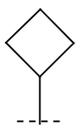
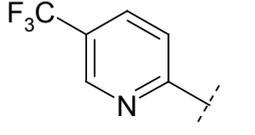
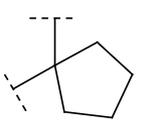
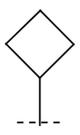
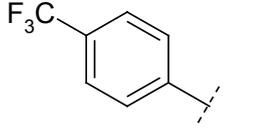
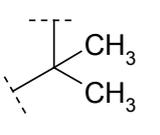
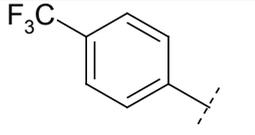
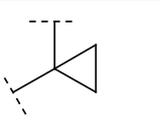
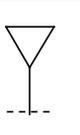
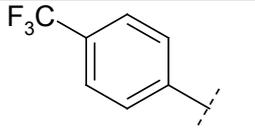
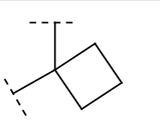
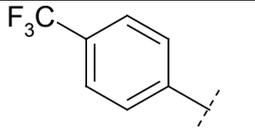
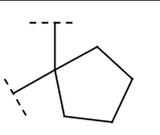
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.98		-CH ₂ CH ₃		
1.99		-CH ₂ CH ₃		
1.100		-CH ₂ CH ₃		
1.101		-CH ₂ CH ₃		
1.102		-CH ₂ CH ₃		
1.103		-CH ₂ CH ₃		
1.104		-CH ₂ CH ₃		
1.105		-CH ₂ CH ₃		

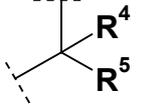
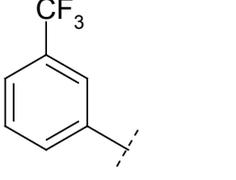
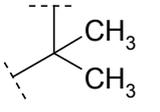
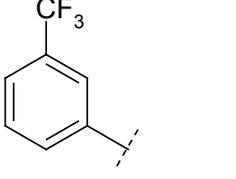
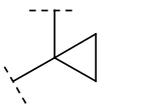
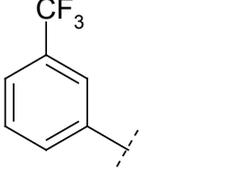
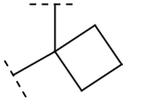
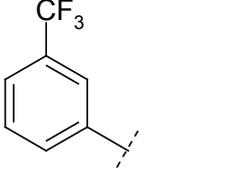
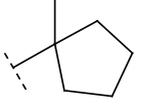
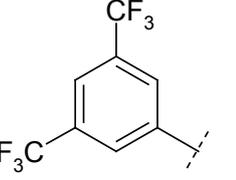
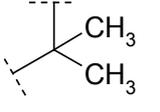
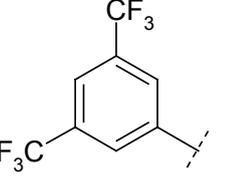
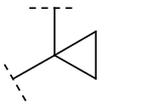
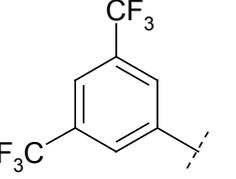
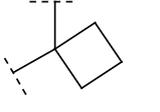
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.106		-CH ₂ CH ₃		
1.107		-CH ₂ CH ₃		
1.108		-CH ₂ CH ₃		
1.109		-CH ₂ CH ₃		
1.110		-CH ₂ CH ₃		
1.111		-CH ₂ CH ₃		
1.112		-CH ₂ CH ₃		

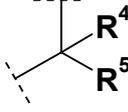
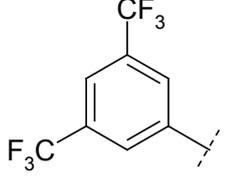
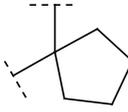
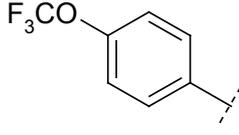
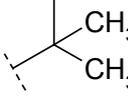
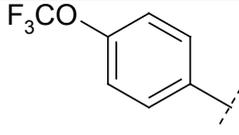
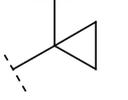
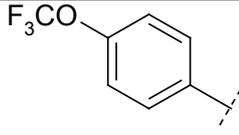
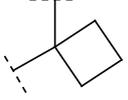
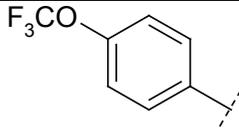
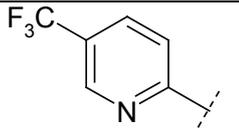
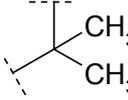
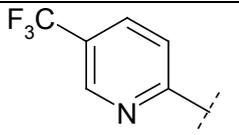
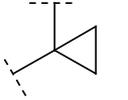
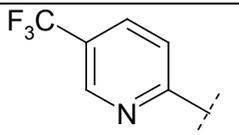
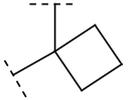
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.113		-CH ₂ CH ₃		
1.114		-CH ₂ CH ₃		
1.115		-CH ₂ CH ₃		
1.116		-CH ₂ CH ₃		
1.117		-CH ₂ CH ₃		
1.118		-CH ₂ CH ₃		
1.119		-CH ₂ CH ₃		
1.120		-CH ₂ CH ₃		

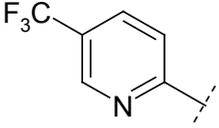
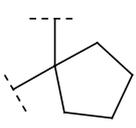
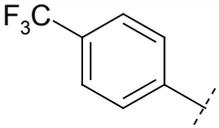
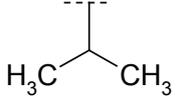
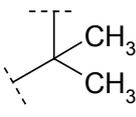
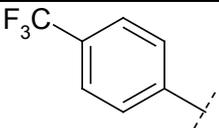
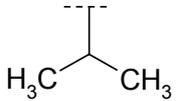
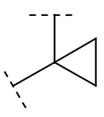
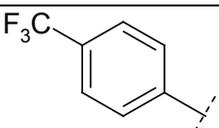
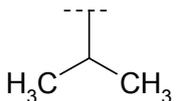
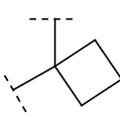
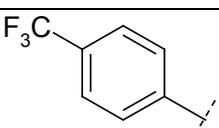
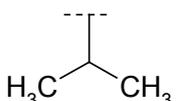
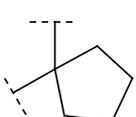
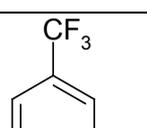
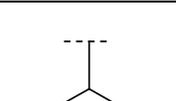
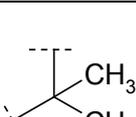
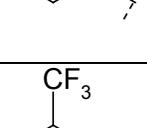
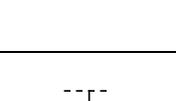
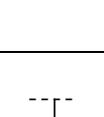
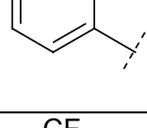
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.121		-CH ₂ CH ₃		
1.122		-CH ₂ CH ₃		
1.123		-CH ₂ CH ₃		
1.124		-CH ₂ CH ₃		
1.125		-CH ₂ CH ₃		
1.126		-CH ₂ CH ₃		
1.127		-CH ₂ CH ₃		
1.128		-CH ₂ CH ₃		

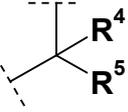
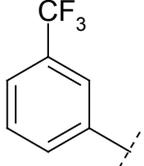
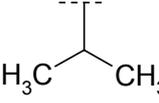
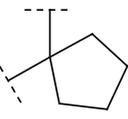
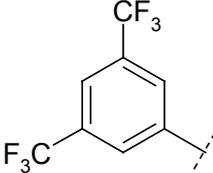
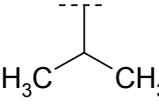
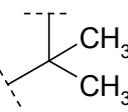
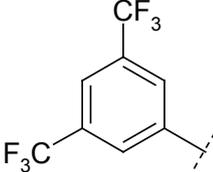
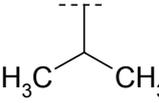
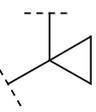
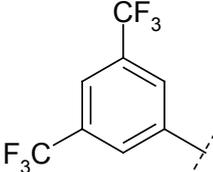
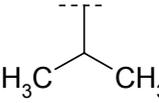
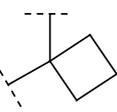
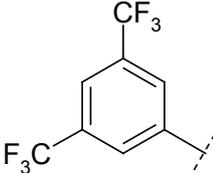
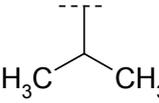
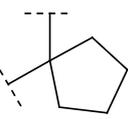
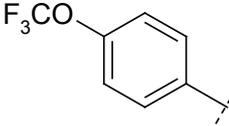
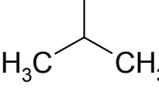
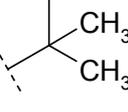
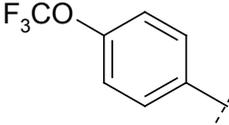
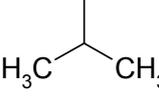
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.129		-CH ₂ CH ₃		
1.130		-CH ₂ CH ₃		
1.131		-CH ₂ CH ₃		
1.132		-CH ₂ CH ₃		
1.133		-CH ₂ CH ₃		
1.134		-CH ₂ CH ₃		
1.135		-CH ₂ CH ₃		
1.136		-CH ₂ CH ₃		

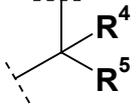
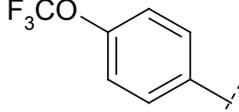
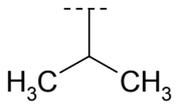
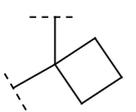
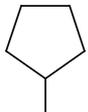
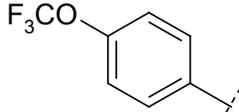
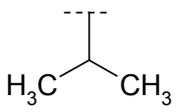
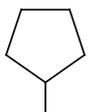
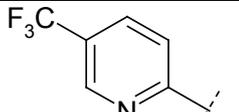
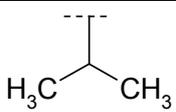
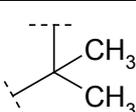
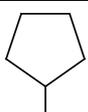
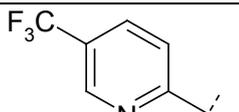
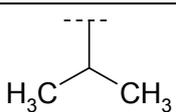
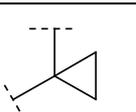
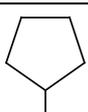
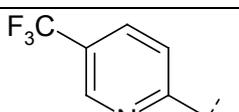
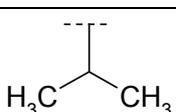
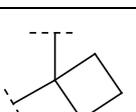
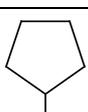
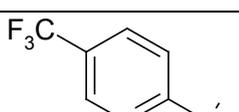
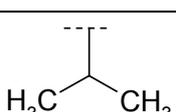
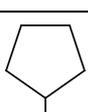
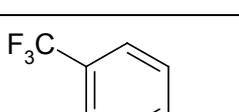
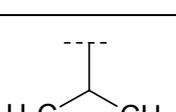
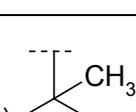
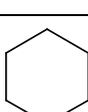
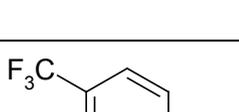
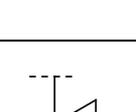
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.137		-CH ₂ CH ₃		
1.138		-CH ₂ CH ₃		
1.139		-CH ₂ CH ₃		
1.140		-CH ₂ CH ₃		
1.141		-CH ₂ CH ₃		
1.142		-CH ₂ CH ₃		
1.143		-CH ₂ CH ₃		
1.144		-CH ₂ CH ₃		

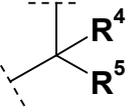
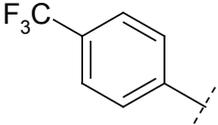
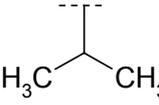
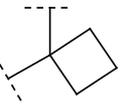
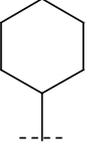
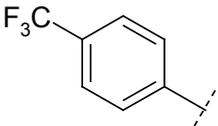
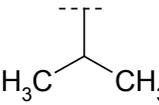
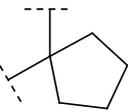
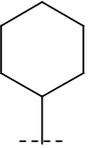
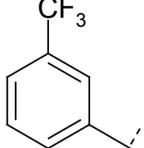
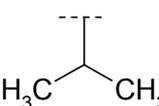
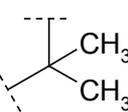
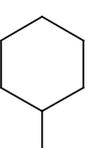
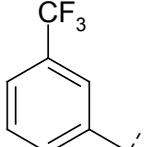
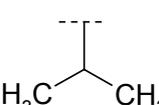
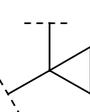
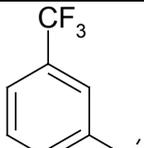
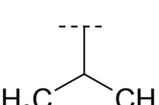
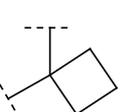
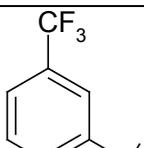
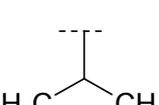
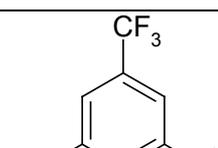
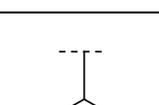
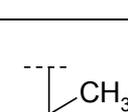
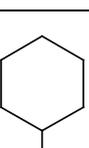
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.145		-CH ₂ CH ₃		
1.146		-CH ₂ CH ₃		
1.147		-CH ₂ CH ₃		
1.148		-CH ₂ CH ₃		
1.149		-CH ₂ CH ₃		
1.150		-CH ₂ CH ₃		
1.151		-CH ₂ CH ₃		

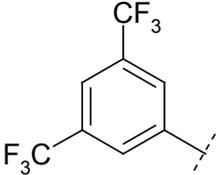
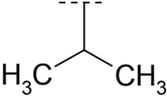
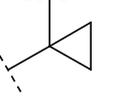
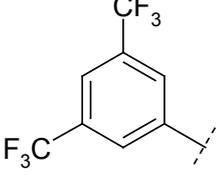
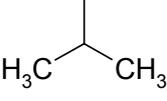
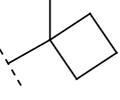
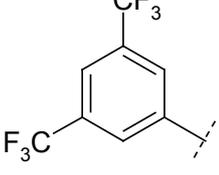
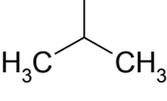
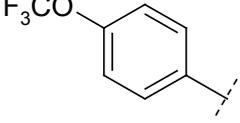
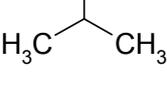
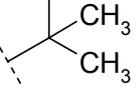
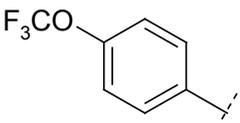
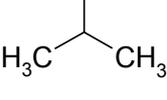
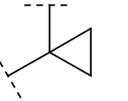
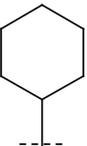
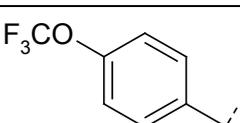
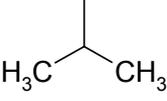
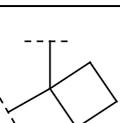
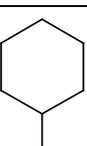
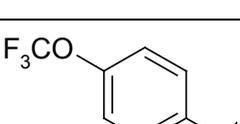
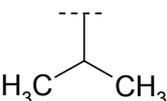
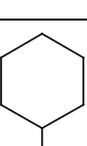
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.152		-CH ₂ CH ₃		
1.153		-CH ₂ CH ₃		
1.154		-CH ₂ CH ₃		
1.155		-CH ₂ CH ₃		
1.156		-CH ₂ CH ₃		
1.157		-CH ₂ CH ₃		
1.158		-CH ₂ CH ₃		
1.159		-CH ₂ CH ₃		

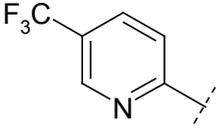
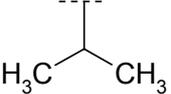
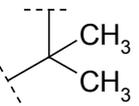
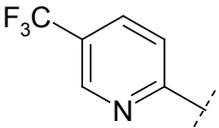
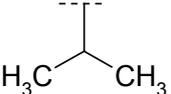
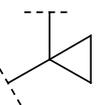
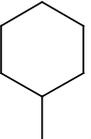
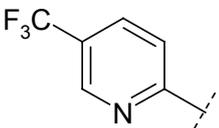
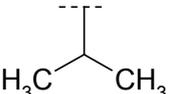
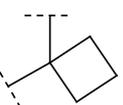
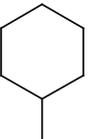
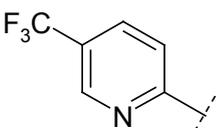
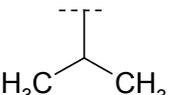
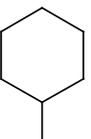
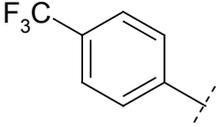
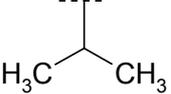
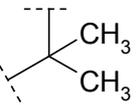
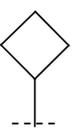
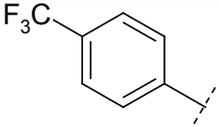
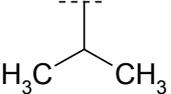
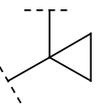
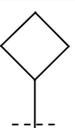
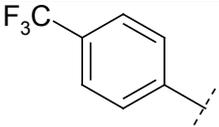
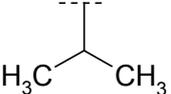
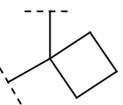
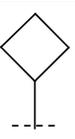
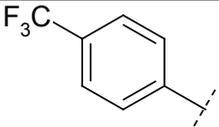
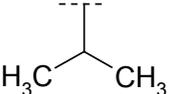
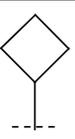
N°	R ¹	R ²	R ⁴ R ⁵	R ⁸
1.160		-CH ₂ CH ₃		
1.161				
1.162				
1.163				
1.164				
1.165				
1.166				
1.167				

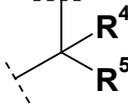
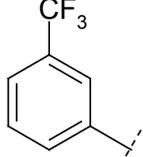
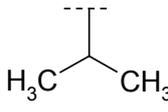
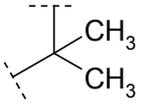
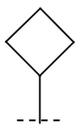
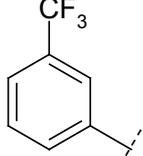
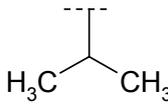
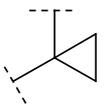
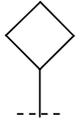
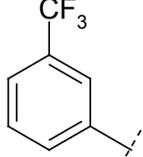
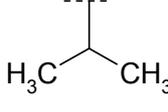
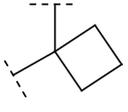
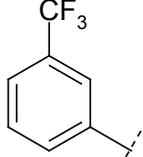
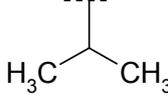
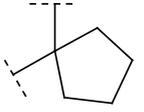
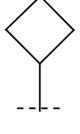
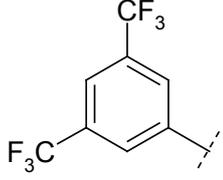
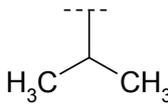
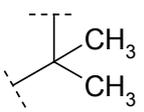
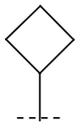
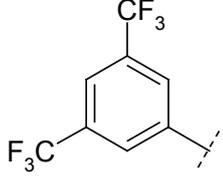
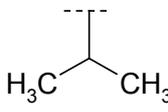
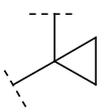
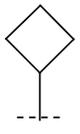
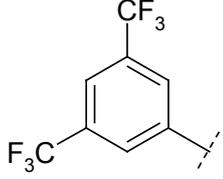
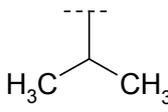
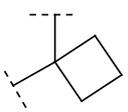
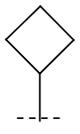
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.168				
1.169				
1.170				
1.171				
1.172				
1.173				
1.174				

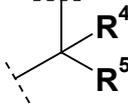
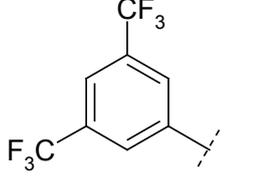
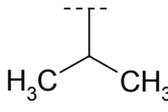
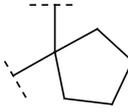
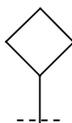
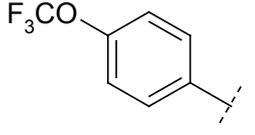
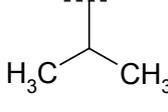
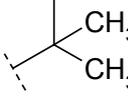
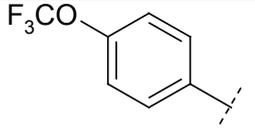
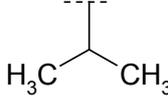
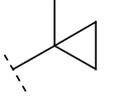
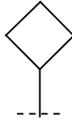
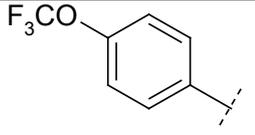
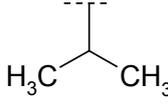
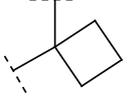
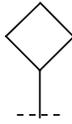
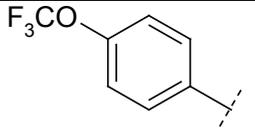
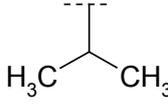
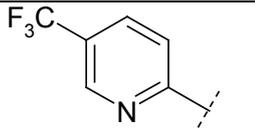
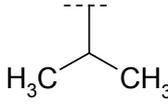
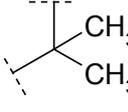
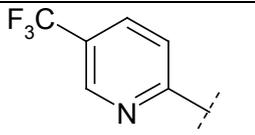
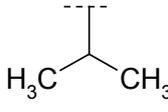
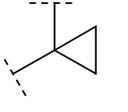
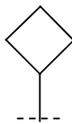
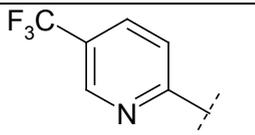
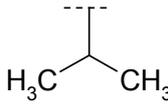
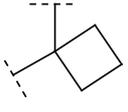
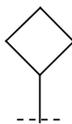
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.175				
1.176				
1.177				
1.178				
1.179				
1.180				
1.181				
1.182				

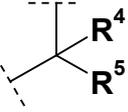
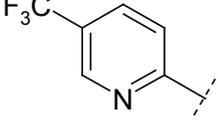
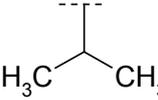
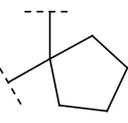
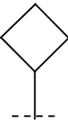
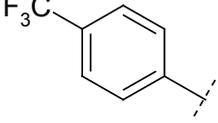
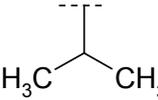
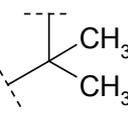
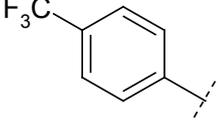
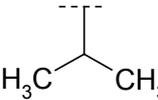
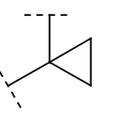
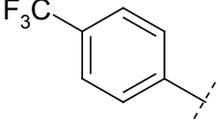
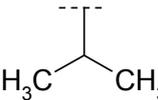
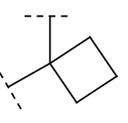
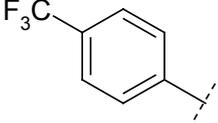
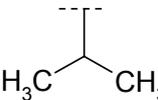
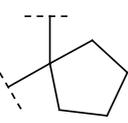
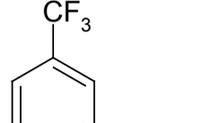
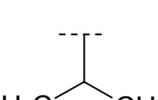
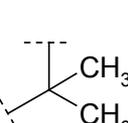
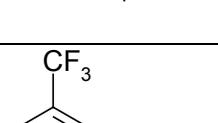
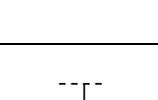
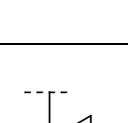
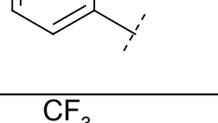
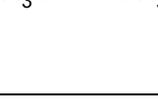
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.183				
1.184				
1.185				
1.186				
1.187				
1.188				
1.189				

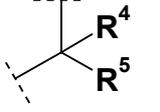
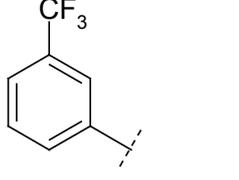
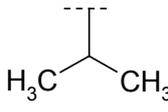
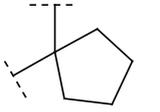
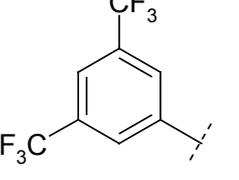
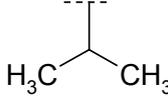
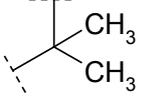
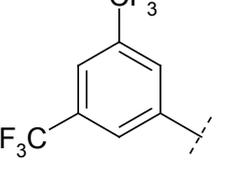
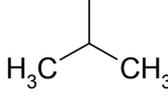
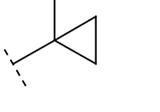
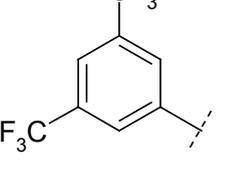
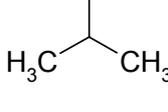
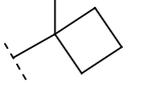
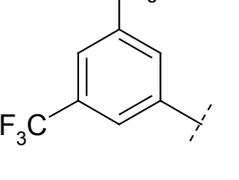
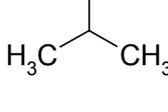
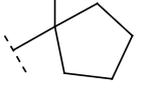
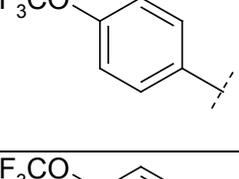
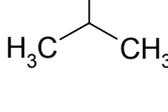
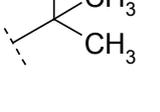
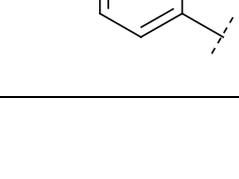
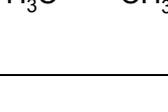
N°	R ¹	R ²	R ⁴ R ⁵	R ⁸
1.190				
1.191				
1.192				
1.193				
1.194				
1.195				
1.196				

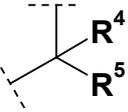
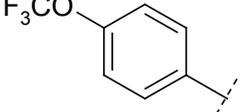
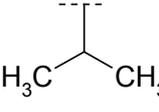
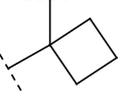
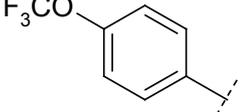
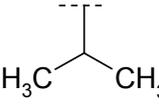
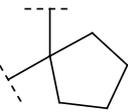
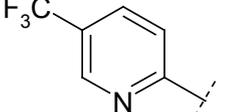
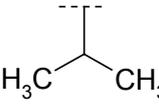
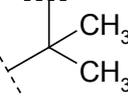
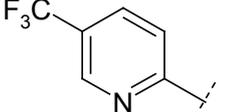
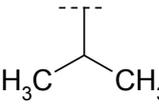
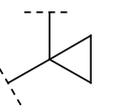
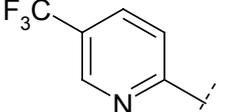
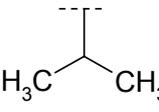
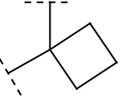
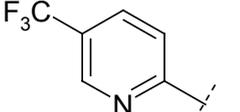
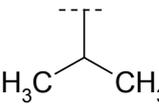
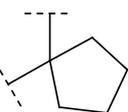
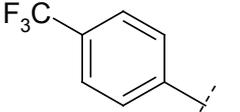
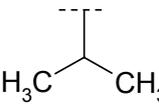
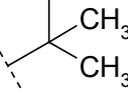
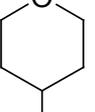
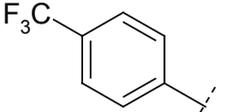
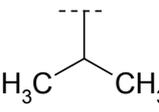
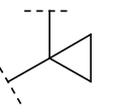
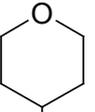
N°	R ¹	R ²	R ⁴ R ⁵	R ⁸
1.197				
1.198				
1.199				
1.200				
1.201				
1.202				
1.203				
1.204				

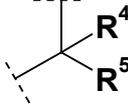
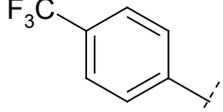
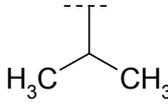
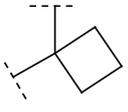
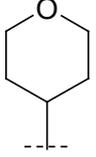
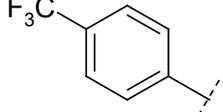
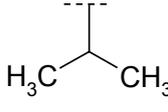
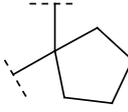
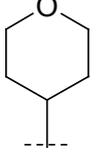
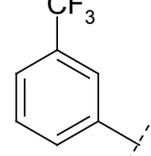
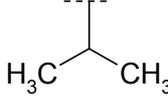
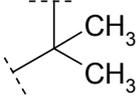
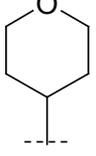
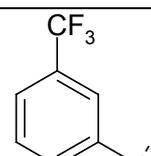
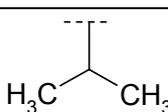
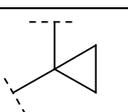
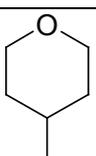
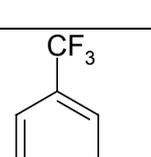
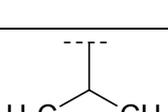
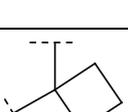
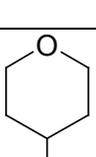
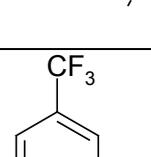
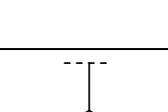
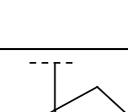
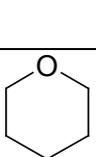
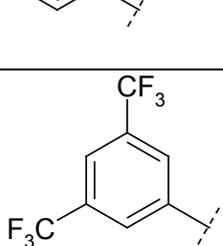
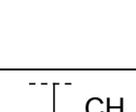
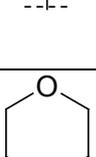
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.205				
1.206				
1.207				
1.208				
1.209				
1.210				
1.211				

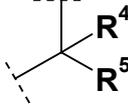
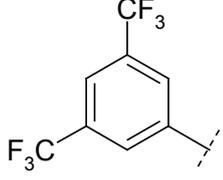
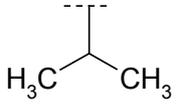
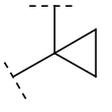
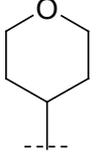
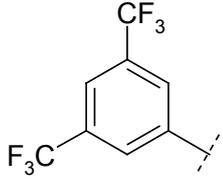
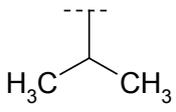
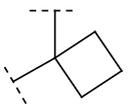
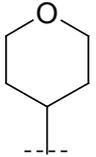
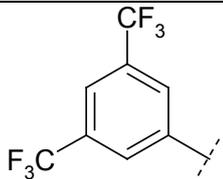
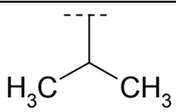
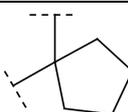
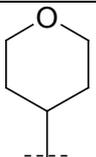
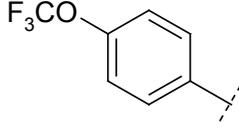
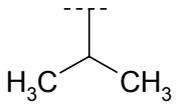
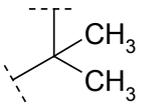
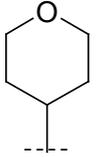
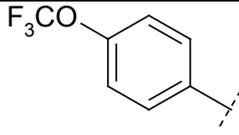
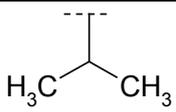
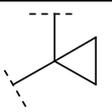
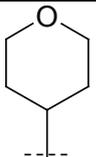
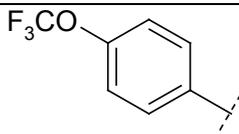
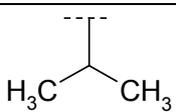
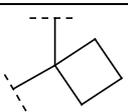
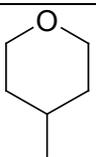
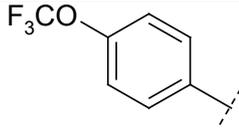
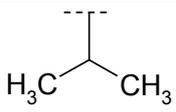
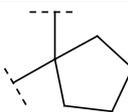
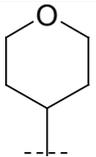
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.212				
1.213				
1.214				
1.215				
1.216				
1.217				
1.218				
1.219				

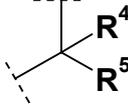
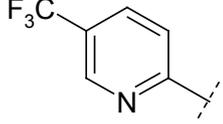
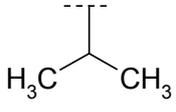
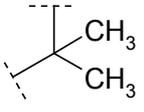
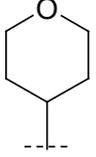
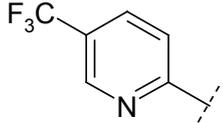
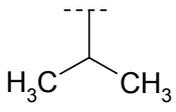
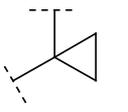
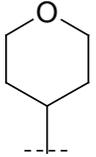
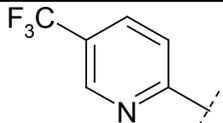
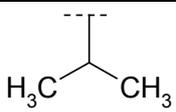
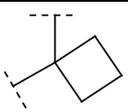
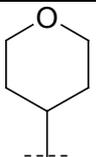
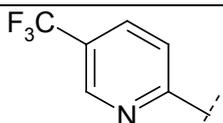
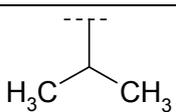
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.220				
1.221				
1.222				
1.223				
1.224				
1.225				
1.226				
1.227				

N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.228				
1.229				
1.230				
1.231				
1.232				
1.233				
1.234				

N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.235				
1.236				
1.237				
1.238				
1.239				
1.240				
1.241				
1.242				

N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.243				
1.244				
1.245				
1.246				
1.247				
1.248				
1.249				

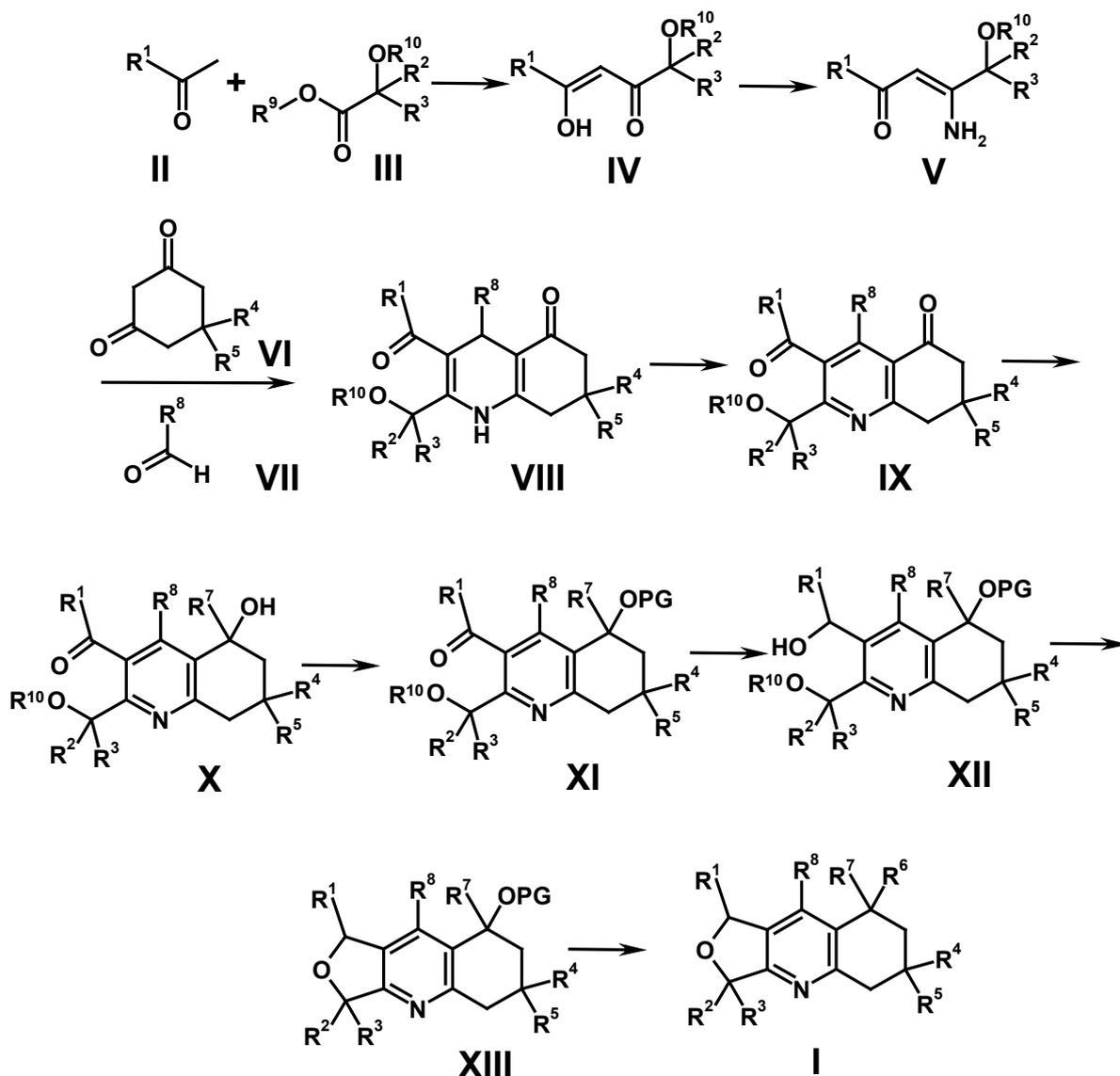
N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.250				
1.251				
1.252				
1.253				
1.254				
1.255				
1.256				

N°	R ¹	R ²		R ⁸
1.257				
1.258				
1.259				
1.260				

En principio, los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis conocidos. Preferiblemente, los compuestos se obtienen mediante los siguientes métodos de acuerdo con la invención que se describen con más detalle a continuación.

- 5 La síntesis de compuestos de fórmula I, en la que R¹-R⁸ son como se han definido anteriormente en la presente memoria, puede realizarse de acuerdo con el proceso a) relacionado con la invención mostrado en el esquema 1 partiendo de compuestos de fórmula II y III.

Esquema 1 (Proceso a):



5 La primera etapa es la condensación de acetofenonas de fórmula II con ésteres α -alcoxi-sustituídos de fórmula III, en la que R^9 y R^{10} representan independientemente alquilo C1-3. Esta reacción se realiza en disolventes apróticos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno en presencia de una base tal como terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, hidruro potásico, hidruro sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de potasio, opcionalmente en presencia de un éter de corona tal como 15-corona-5 (1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano) o 18-corona-6 (1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano) a temperaturas comprendidas entre 0°C y 180°C, pero preferiblemente entre la temperatura ambiente y 120°C y produce las β -dicetonas de fórmula IV.

10 Las β -dicetonas de fórmula IV pueden transformarse en las enaminocetonas de fórmula V por reacción con amoniaco o acetato amónico en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol o etanol a temperaturas comprendidas entre 0°C y 180°C, pero preferiblemente entre la temperatura ambiente y 120°C.

15 La condensación de las enaminocetonas de fórmula V con las β -dicetonas cíclicas de fórmula general VI y los aldehídos de fórmula VII en disolventes apróticos tales como, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo o tolueno en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o para-toluenosulfonato de piridinio a temperaturas comprendidas entre 0°C y 180°C, pero preferiblemente entre la temperatura ambiente y 120°C produce

las dihidropiridinas de fórmula **VIII**.

Las dihidropiridinas de fórmula **VIII** pueden oxidarse para dar las piridinas de fórmula general **IX** mediante un agente de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) o nitrato de amonio y cerio (IV) en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo a temperaturas comprendidas entre -20°C y 120°C, pero preferiblemente entre 0°C y 80°C.

La reacción de los compuestos de fórmula **IX** con un reactivo donador de hidruro tal como, por ejemplo, complejo de borano-tetrahidrofurano, complejo de borano-sulfuro de dimetilo, complejo de borano-dimetilanilina, complejo de borano-dietilanilina, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno a temperaturas comprendidas entre -78°C y 100°C, pero preferiblemente entre -50°C y 80°C, opcionalmente en presencia de un ligando quiral tal como, por ejemplo, (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol, (1S,2R)-(+)-cis-1-amino-2-indanol, (R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahidro-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol o (S)-1-metil-3,3-difenil-tetrahidro-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol da los alcoholes de fórmula **X**, en la que R⁷ representa H. La reducción en presencia de ligandos quirales da como resultado compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula **X**. Por ejemplo, la reducción con reactivos de borano tales como, por ejemplo, complejo de borano-tetrahidrofurano, complejo de borano-sulfuro de dimetilo, complejo de borano-dimetilanilina o complejo de borano-dietilanilina en presencia de (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol da compuestos de fórmula **X** con configuración S en el estereocentro recién formado como se conoce a partir de la bibliografía (véase *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 301-306; *Synthesis* **1998**, 937-961 o *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3574-3576).

De forma análoga, la reacción de alquilación de compuestos de fórmula **IX** con un compuesto metálico de alquilo adecuado tal como, por ejemplo, dialquilcinc C1-4, halogenuro de alquilmagnesio C1-4 o reactivo de alquil C1-4-litio, particularmente dialquilcinc C1-3, halogenuro de alquilmagnesio C1-3 o reactivo de alquil C1-3-litio, en un disolvente tal como, por ejemplo, hexano, ciclohexano, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, opcionalmente en presencia de un ligando quiral tal como, por ejemplo, (R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahidro-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahidro-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (-)-3-exo-dimetilamino-isoborneol, (+)-3-exo-dimetilamino-isoborneol o ligandos como los descritos en *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10970-10971 o *Tetrahedron* **1998**, 54, 5651-5666 a temperaturas comprendidas entre -50°C y 100°C, pero preferiblemente entre -20°C y 70°C, da los alcoholes correspondientes de fórmula **X**, en la que R⁷ se refiere a alquilo C1-4, particularmente alquilo C1-3.

El grupo alcohol en los compuestos de fórmula **X** puede protegerse temporalmente con un grupo protector adecuado, por ejemplo, tal como un terc-butildimetilsilil éter por reacción con cloruro de terc-butildimetilsililo en un disolvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida o acetonitrilo en presencia de imidazol a temperaturas comprendidas entre -20°C y 120°C, pero preferiblemente entre 0°C y 80°C, para dar los derivados protegidos de fórmula **XI**, en la que PG representa en este caso un grupo protector adecuado. Esta protección también puede realizarse haciendo reaccionar compuestos de fórmula **X** con trifluormetansulfonato de terc-butildimetilsililo en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina o 2,6-lutidina en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno a temperaturas comprendidas entre -50°C y 100°C pero preferiblemente entre -30°C y 50°C. Como alternativa, puede usarse cualquier otro grupo protector como se describe, por ejemplo, en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 2ª edición, Greene T. W., Wuts P. G. M.; Wiley-Interscience: New York, 1991 o en "*Protective Groups*", Kocienski P. J.; Thieme: New York, 1994.

La reducción del grupo ceto en los compuestos de fórmula **XI** con un reactivo donador de hidruro tal como, por ejemplo, borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno a temperaturas comprendidas entre -40°C y 120°C, pero preferiblemente entre -10°C y 80°C, da los alcoholes de fórmula **XII**.

Estos alcoholes de fórmula **XII** pueden ciclarse para dar compuestos de fórmula **XIII** por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de bis-(2-metoxietil)-aminoazufre (BAST) en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno, opcionalmente en presencia de una fuente de yoduro tal como, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio, yoduro de cesio, yoduro potásico o yoduro sódico, a temperaturas comprendidas entre -78°C y 100°C, pero preferiblemente entre -50°C y 60°C.

La desprotección de compuestos de fórmula **XIII**, en la que PG se refiere a terc-butildimetilsililo, preferiblemente con un reactivo de fluoruro tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de cesio o con un ácido tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo o tolueno a temperaturas comprendidas entre -50°C y 120°C, pero preferiblemente entre -20°C y 80°C, da compuestos de fórmula **I**, en la que R⁶ se refiere a hidroxilo. Como alternativa, cualquier otro grupo protector introducido anteriormente puede escindirse por métodos adecuados como se describe en la bibliografía, por ejemplo, en "*Protective Groups in Organic*

Synthesis, 2ª edición, Greene T. W., Wuts P. G. M.; Wiley-Interscience: New York, 1991 o en *Protective Groups*, Kocienski P. J.; Thieme: New York, 1994.

5 En una variante alternativa de la síntesis anterior, los alcoholes de fórmula XII también pueden obtenerse a partir de los aldehídos correspondientes que se hacen reaccionar con reactivos metálicos de R¹ adecuados, tales como, por ejemplo, halogenuro de R¹-magnesio o reactivo de R¹-litio, en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno a temperaturas comprendidas entre -78°C y 80°C, pero preferiblemente entre -50°C y 40°C, por ejemplo mediante una reacción de Grignard. Los aldehídos usados en esta reacción son de fórmula XI, en la que R¹ es hidrógeno, y pueden obtenerse a partir de los ácidos o ésteres de ácidos carboxílicos correspondientes, preferiblemente a partir de los ésteres etílicos que son de fórmula XI, en la que R¹ es etoxi, por
10 reducción directa para dar los aldehídos, o, preferiblemente en dos etapas, por reducción para dar los alcoholes primarios (por ejemplo, con la ayuda de un reactivo donador de hidruro adecuado tal como LiAlH₄), que después se oxidan para dar los aldehídos (por ejemplo, con la ayuda de un reactivo de oxidación adecuado tal como peryodinano de Dess-Martin). Los ésteres etílicos de ácidos carboxílicos usados en esta reacción son de fórmula XI, en la que R¹ es etoxi, y pueden obtenerse de forma análoga o similar a las reacciones mostradas en el esquema 1
15 (proceso a) partiendo de compuestos correspondientes de fórmula IV, en la que R¹ es etoxi. Los compuestos de fórmula IV, en la que R¹ es etoxi, pueden obtenerse a partir de compuestos de éster correspondientes de fórmula III o sus ácidos por condensación de aldol o claisen, por ejemplo, con éster etílico del ácido malónico.

Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en compuestos adicionales de fórmula I, por ejemplo, como se indica a continuación:

20 Los compuestos de fórmula I, en la que R⁷ se refiere a H y R⁶ se refiere a hidroxilo, pueden oxidarse para dar cetonas de fórmula I, en la que R⁶ y R⁷ juntos representan carbonilo. Esta transformación puede realizarse mediante un agente de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, por oxidación con Peryodinano de Dess-Martin (*J. Chem. Soc.* **1983**, *48*, 4156), por oxidación de Swern (*J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957), o con clorocromato de piridinio (PCC) o dicromato de piridinio en diclorometano.

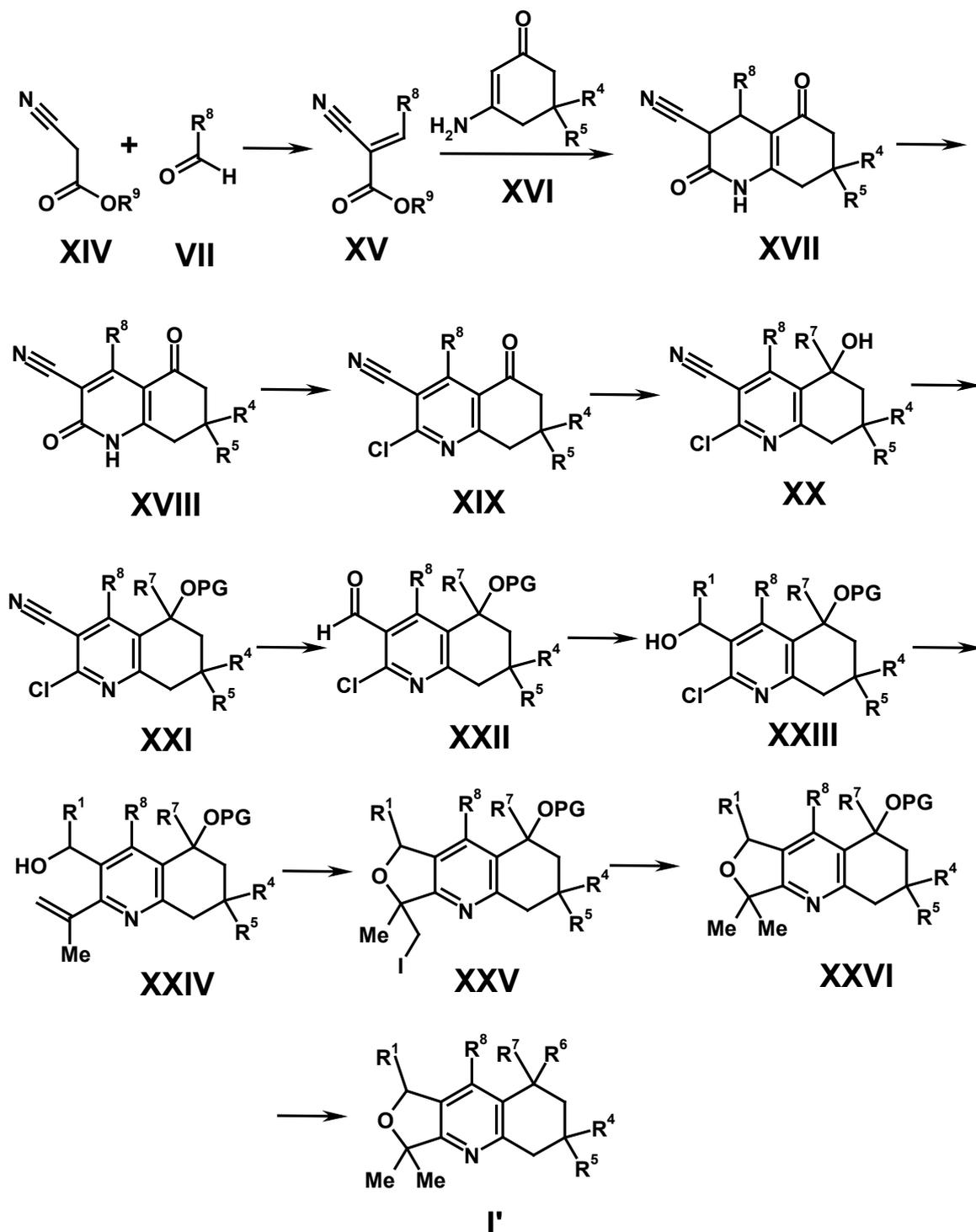
25 Los compuestos de fórmula I, en la que R⁶ y R⁷ juntos representan carbonilo, pueden transformarse en compuestos de fórmula I, en la que R⁶ y R⁷ juntos representan oxima, por una reacción de formación de oxima, por ejemplo, con cloruro de hidroxilamonio en metanol o etanol en presencia de una base tal como, por ejemplo, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio a temperaturas comprendidas entre -10°C y 150°C, pero preferiblemente entre 0°C y 120°C.

30 Partiendo de compuestos de fórmula I, en la que R⁶ representa hidroxilo, pueden prepararse compuestos de fórmula I, en la que R⁶ representa F, por reacción de fluoración con un agente de fluoración adecuado tal como, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de bis-(2-metoxietil)-aminoazufre (BAST) en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno a temperaturas comprendidas entre -78°C y 100°C, pero preferiblemente entre -50°C y 60°C.

35 Los compuestos de partida de fórmulas II, III, VI y VII son conocidos o pueden obtenerse de forma análoga o similar a procedimientos conocidos.

40 La síntesis de compuestos de fórmula I, en la que R¹ y R⁴-R⁸ son como se han definido anteriormente en la presente memoria y R² y R³ representan los dos metilo, (es decir, compuestos de fórmula I' como se muestra en el esquema 2) también puede realizarse de acuerdo con el proceso b) relacionado con al invención mostrado en el esquema 2 partiendo de compuestos de fórmulas XIV y VII.

Esquema 2 (Proceso b):



5 La condensación de Knoevenagel entre ésteres del ácido cianoacético de fórmula XIV, en la que R⁹ se refiere a alquilo C1-3 y aldehídos de fórmula VII da ésteres del ácido acrílico de fórmula XV. Esta reacción se desarrolla en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano en presencia de una base tal como, por ejemplo, piperidina, pirrolidina, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina y en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético a temperaturas comprendidas entre 0°C y 150°C, pero preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100°C.

5 La reacción de ciclación de ésteres del ácido acrílico de fórmula **XV** con enaminoacetonas cíclicas de fórmula **XVI** en un disolvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahydrofurano, dioxano o tolueno en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético a temperaturas comprendidas entre 0°C y 200°C, pero preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150°C, da las dihidropiridonas bicíclicas de fórmula **XVII**.

10 Estas dihidropiridonas bicíclicas de fórmula **XVII** pueden oxidarse para dar las piridonas bicíclicas de fórmula **XVIII** con un agente de oxidación adecuado tal como, por ejemplo, nitrato de amonio y cerio (IV) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahydrofurano, dioxano, diclorometano o tolueno opcionalmente en presencia de agua como codisolvente a temperaturas comprendidas entre 0°C y 180°C, pero preferiblemente entre la temperatura ambiente y 120°C.

15 Las piridinas bicíclicas de fórmula **XIX** pueden prepararse a partir de las piridonas bicíclicas de fórmula **XVIII** por reacción de cloración con pentacloruro de fósforo, oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo en diclorometano, 1,2-dicloroetano o tolueno opcionalmente en presencia de dimetilformamida a temperaturas comprendidas entre 0°C y 180°C, pero preferiblemente entre la temperatura ambiente y 120°C.

20 La reacción de compuestos de fórmula **XIX** con un reactivo donador de hidruro tal como, por ejemplo, complejo de borano-tetrahydrofurano, complejo de borano-sulfuro de dimetilo, complejo de borano-dimetilanilina, complejo de borano-dietilanilina, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano o tolueno a temperaturas comprendidas entre -78°C y 100°C, pero preferiblemente entre -50°C y 80°C, opcionalmente en presencia de un ligando quirral tal como, por ejemplo, (1R,2S)-(+)-cis-1-Amino-2-indanol, (1S,2R)-(+)-cis-1-amino-2-indanol, (R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahydro-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol o (S)-1-metil-3,3-difenil-tetrahydro-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, da los alcoholes de fórmula **XX**, en la que R⁷ se refiere a H.

25 De forma análoga, la reacción de compuestos de fórmula **XIX** con un compuesto metálico de alquilo adecuado tal como, por ejemplo, dialquilcinc C1-4, halogenuro de alquilmagnesio C1-4 o reactivo de alquil C1-4-litio, particularmente dialquilcinc C1-3, halogenuro de alquilmagnesio C1-3 o reactivo de alquil C1-3-litio, en un disolvente tal como, por ejemplo, hexano, ciclohexano, tolueno, éter dietílico, tetrahydrofurano o dioxano, opcionalmente en presencia de un ligando quirral tal como, por ejemplo, (R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahydro-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahydro-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, (-)-3-exo-dimetilamino-isoborneol, (+)-3-exo-dimetilamino-isoborneol o ligandos como los descritos en *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970-10971 o *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651-5666 a temperaturas comprendidas entre -50°C y 100°C, pero preferiblemente entre -20°C y 70°C, da los alcoholes de fórmula **XX**, en la que R⁷ se refiere a alquilo C1-4, particularmente alquilo C1-3.

30 El grupo alcohol en los compuestos de fórmula **XX** puede protegerse temporalmente con un grupo protector adecuado, por ejemplo como un terc-butildimetilsilil éter por reacción con cloruro de terc-butildimetilsililo en un disolvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida o acetonitrilo en presencia de imidazol a temperaturas comprendidas entre -20°C y 120°C, pero preferiblemente entre 0°C y 80°C, para dar los derivados protegidos de fórmula **XXI**, en la que PG representa en este caso un grupo protector adecuado. Esta protección también puede realizarse haciendo reaccionar compuestos de fórmula **X** con trifluormetansulfonato de terc-butildimetilsililo en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina o 2,6-lutidina en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano o tolueno a temperaturas comprendidas entre -50°C y 100°C pero preferiblemente entre -30°C y 50°C. Como alternativa, puede usarse cualquier otro grupo protector como se describe en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 2ª edición, Greene T. W., Wuts P. G. M.; Wiley-Interscience: New York, 1991 o en "*Protective Groups*", Kocienski P. J.; Thieme: New York, 1994.

35 Los nitrilos de fórmula **XXI** pueden reducirse para dar los aldehídos de fórmula **XXII** con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, diclorometano, tetrahydrofurano, dioxano o tolueno a temperaturas comprendidas entre -78°C y 100°C, pero preferiblemente entre -30°C y 50°C.

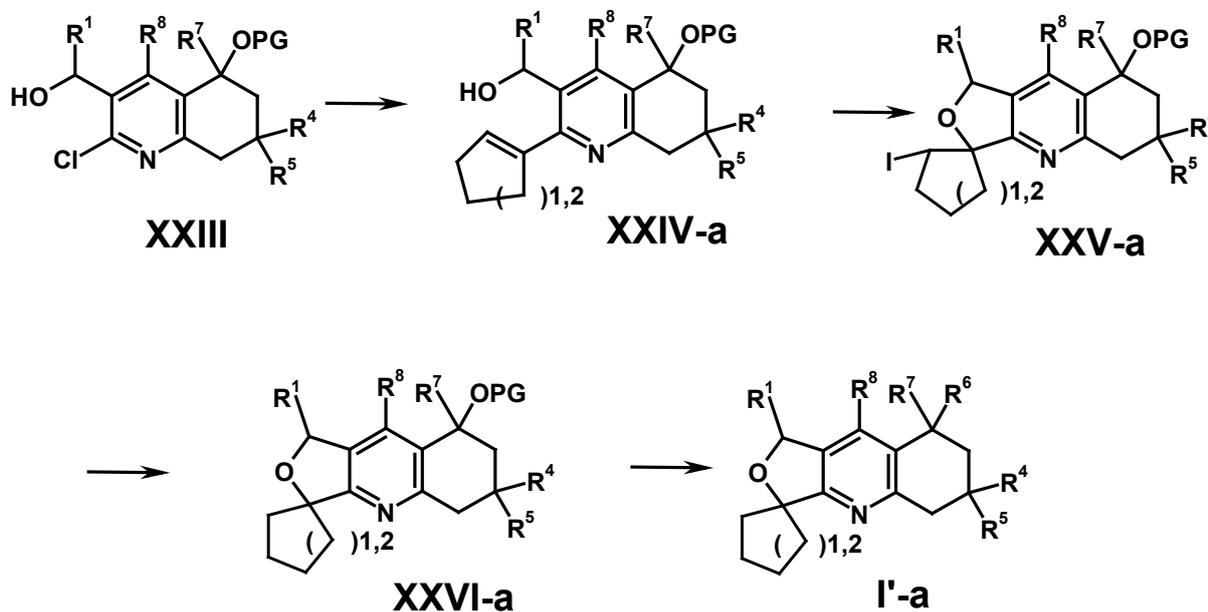
40 Los aldehídos de fórmula **XXII** se transforman en los alcoholes de fórmula **XXIII** por reacción con un reactivo metálico de R¹ adecuado tal como, por ejemplo, halogenuro de R¹-magnesio o reactivo de R¹-litio, en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano o tolueno a temperaturas comprendidas entre -78°C y 80°C, pero preferiblemente entre -50°C y 40°C.

45 La reacción posterior de los alcoholes de fórmula **XXIII** con ácido prop-1-en-2-il-borónico (que se prepara como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148-49) o prop-1-en-il-trifluoroborato potásico (que se prepara como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148-49) de acuerdo con una reacción de Suzuki, por ejemplo en tolueno, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano o tetrahydrofurano o mezclas de tolueno y tetrahydrofurano en presencia de una base tal como, ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico acuoso, carbonato de cesio acuoso, carbonato de plata, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina y en presencia de un catalizador tal como tetraquis-

trifenilfosfina-paladio (0), bis-tri-terc-butilfosfina-paladio (0), 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno-dicloro-paladio (II) o bis-[1,2-bis-(difenilfosfino)-etano]-paladio (0) a temperaturas comprendidas entre 0°C y 180°C, pero preferiblemente entre la temperatura ambiente y 120°C, da los compuestos de fórmula **XXIV**. En esta reacción también puede usarse ácido ciclopent-1-enil-borónico en lugar de ácido prop-1-en-2-il-borónico o prop-1-en-il-trifluoroborato potásico. Por esto y después de reacciones análogas como las descritas para compuestos de fórmula **XXIV** en este proceso b), se obtienen compuestos de fórmula **I'**, en la que los dos grupos metilo del anillo dihidrofurano junto con el carbono al que están conectados representan un anillo ciclopentano.

Como alternativa, los compuestos de fórmula **XXIV** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula **XXIII** en tres etapas. La primera etapa es la oxidación del alcohol para dar la cetona, que puede realizarse con Peryodinano de Dess-Martin (*J. Chem. Soc.* **1983**, *48*, 4156), por oxidación de Swern (*J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957), o con clorocromato de piridinio (PCC) o dicromato de piridinio en diclorometano. La segunda etapa es la reacción de Suzuki con ácido prop-1-en-2-il-borónico. Esta reacción se desarrolla en tolueno, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano o tetrahidrofurano o mezclas de tolueno y tetrahidrofurano en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato sódico acuoso, carbonato potásico acuoso, carbonato de cesio acuoso, carbonato de plata, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina y en presencia de un catalizador tal como tetraquis-trifenilfosfina-paladio (0), bis-tri-terc-butilfosfina-paladio (0), 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno-dicloro-paladio (II) o bis-[1,2-bis-(difenilfosfino)-etano]-paladio (0) a temperaturas comprendidas entre 0°C y 180°C, pero preferiblemente entre la temperatura ambiente y 120°C. La tercera etapa es la reducción de la cetona para dar los alcoholes de fórmula **XXIV** con un reactivo donador de hidruro tal como, por ejemplo, borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno a temperaturas comprendidas entre -40°C y 120°C, pero preferiblemente entre -10°C y 80°C. En la reacción de Suzuki de la presente memoria, también pueden usarse ácido ciclopent-1-enil-borónico o ácido ciclohex-1-enil-borónico o sus trifluoroboratos respectivos en lugar de ácido prop-1-en-2-il-borónico o prop-1-en-il-trifluoroborato potásico. Por esto y después de reacciones análogas a las descritas para compuestos de fórmula **XXIV** en este proceso b), se obtienen compuestos de fórmula **I'-a**, en la que los dos grupos metilo del anillo dihidrofurano junto con el carbono al que están conectados representan un anillo ciclopentano o ciclohexano, como se representa en el Esquema 3 (Proceso c)).

Esquema 3 (Proceso c)):



Después, los compuestos de fórmula **XXIV** se hacen reaccionar con yodo o N-yodosuccinimida en acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano en presencia de una base tal como, por ejemplo, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina y en presencia óxido de plata (I), nitrato de plata (I) o trifluoroacetato de plata (I) a temperaturas comprendidas entre -40°C y 100°C, pero preferiblemente entre -10°C y 60°C para producir los compuestos de fórmula **XXV**.

Estos compuestos de fórmula **XXV** se reducen para dar los compuestos de fórmula **XXVI** con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, tris-trimetilsililano o hidruro de tributilestaño en presencia de un radical iniciador tal como azo-bis-isobutironitrilo o peróxido de dibenzoilo en tetracloruro de carbono, benceno o tolueno a temperaturas comprendidas entre 80°C y 150°C. Como alternativa, los compuestos de fórmula **XXV** pueden

- 5 reducirse para dar compuestos de fórmula **XXVI** por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón o hidróxido de paladio sobre carbón en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano pero preferiblemente metanol. Esta reacción puede realizarse en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C pero preferiblemente entre 0°C y 80°C.
- 10 La desprotección de compuestos de fórmula **XXVI**, en la que PG se refiere a terc-butildimetilsililo, preferiblemente con un reactivo de fluoruro tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de cesio o con un ácido tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo o tolueno a temperaturas comprendidas entre -50°C y 120°C, pero preferiblemente entre -20°C y 80°C, da compuestos de fórmula **I**, en la que R⁶ representa hidroxilo. Como alternativa, cualquier otro grupo protector introducido anteriormente puede escindirse por métodos adecuados como se describe en la bibliografía, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, Greene T. W., Wuts P. G. M.; Wiley-Interscience: New York, 1991 o en "Protective Groups", Kocienski P. J.; Thieme: New York, 1994.
- 15 Los compuestos de fórmula **I'** pueden convertirse en compuestos adicionales de fórmula **I**, por ejemplo, como se indica a continuación:
- Los compuestos de fórmula **I'**, en la que R⁷ representa H y R⁶ representa hidroxilo, pueden oxidarse para dar cetonas de fórmula **I'**, en la que R⁶ y R⁷ juntos representan carbonilo. Esta transformación puede realizarse mediante un agente de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, por oxidación con Peryodinano de Dess-Martin (*J. Chem. Soc.* **1983**, *48*, 4156), por oxidación de Swern (*J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957), o con clorocromato de piridinio (PCC) o dicromato de piridinio en diclorometano.
- 20 Los compuestos de fórmula **I'**, en la que R⁶ y R⁷ juntos representan carbonilo, pueden transformarse en compuestos de fórmula **I'**, en la que R⁶ y R⁷ juntos representan oxima, por una reacción de formación de oxima, por ejemplo, con cloruro de hidroxilamonio en metanol o etanol en presencia de una base tal como, por ejemplo, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio a temperaturas comprendidas entre -10°C y 150°C, pero preferiblemente entre 0°C y 120°C.
- 25 Partiendo de compuestos de fórmula **I'**, en la que R⁶ se refiere a hidroxilo, pueden prepararse compuestos de fórmula **I**, en la que R⁶ se refiere a F, por reacción de fluoración con un agente de fluoración adecuado tal como, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de bis-(2-metoxietil)-aminoazufre (BAST) en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno a temperaturas comprendidas entre -78°C y 100°C, pero preferiblemente entre -50°C y 60°C.
- 30 Los compuestos de partida de fórmulas **XIV** y **XVI** son conocidos o pueden obtenerse de forma análoga o similar a procedimientos conocidos.
- 35 Además de las estrategias presentadas, pueden preverse una pluralidad de enfoques adicionales. Por lo tanto, las estrategias precedentes no pretenden de ninguna manera restringir las posibles rutas sintéticas para obtener los compuestos de la invención sino que se supone que sólo se muestran algunas rutas a modo de ejemplo.
- Además, se sabe por el especialista en la técnica que si hay varios centros reactivos sobre un compuesto de partida o intermedio puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos de forma temporal mediante grupos protectores con el fin de dejar que la reacción se desarrolle específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados se encuentra, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª Ed.) o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" por P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).
- 40 En las reacciones descritas aquí anteriormente, cualquier grupo reactivo presente, tal como los grupos carboxi-, carbonil-, hidroxil-, amino-, alquilamino- o imino- puede protegerse durante la reacción mediante grupos protectores convencionales, que se escinden de nuevo después de la reacción.
- 45 Por ejemplo, un grupo protector para un grupo carboxi puede ser el grupo metil-, etil-, terc-butil- o bencil-.
- Por ejemplo, un grupo protector para un grupo carbonilo puede ser un acetal o cetal tal como el grupo 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano.
- 50 Por ejemplo, un grupo protector para un grupo hidroxil puede ser un grupo trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropirranilo.
- Los grupos protectores para un grupo amino, alquilamino o imino pueden ser, por ejemplo, un grupo formilo, acetilo,

trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo.

5 La escisión de un grupo carboximetil- o carboxietil- puede realizarse, por ejemplo, hidrolíticamente en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, metanol/agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina tal como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido potásico, pero preferiblemente hidróxido de sodio, o apróticamente en presencia de, por ejemplo, yodotrimetilsilano, a temperaturas comprendidas entre 0 y 120°C, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 10 y 100°C.

10 Un acetal o cetal puede escindirarse con ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o p-toluenosulfonato de piridinio en mezclas con agua o en disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno o acetona a temperaturas comprendidas entre -20°C y 150°C, pero preferiblemente entre 0°C y 120°C.

15 Un grupo bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se escinde, de modo ventajoso, de manera hidrogenolítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio/carbón, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano o ácido acético glacial, opcionalmente con la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico a temperaturas entre 0°C y 100°C, pero preferiblemente a temperatura ambiente entre 20°C y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, pero preferiblemente de 3 a 5 bares. Sin embargo, un grupo 2,4-dimetoxibencilo se escinde preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

20 Un grupo terc-butilo o terc-butiloxicarbonilo se escinde preferiblemente mediante un tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o mediante un tratamiento con yodotrimetilsilano, opcionalmente utilizando un disolvente tal como diclorometano, dioxano, metanol o éter dietílico.

25 Un grupo trimetilsililo o terc-butildimetilsililo se escinde con un reactivo de fluoruro tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de cesio o con un ácido tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, acetónitrilo o tolueno a temperaturas comprendidas entre -50°C y 120°C, pero preferiblemente entre -20°C y 80°C.

30 La presente invención también se refiere a intermedios (incluyendo sus sales, estereoisómeros y sales de estos estereoisómeros), a métodos y a procesos que se describen en la presente memoria y que son útiles en la síntesis de compuestos finales de acuerdo con esta invención. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a procesos descritos en la presente memoria para preparar compuestos de acuerdo con esta invención, pudiendo realizarse estos procesos como se describe en la presente memoria. Dichos procesos pueden comprender una o más etapas de convertir y/o hacer reaccionar los intermedios mencionados con los compañeros de reacción apropiados, adecuadamente en las condiciones descritas en la presente memoria.

35 Además, los compuestos de fórmula general I o intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula general I obtenidos pueden resolverse en sus enantiómeros y/o diastereómeros, como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria. Por lo tanto, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden separarse en sus isómeros *cis* y *trans*, y los compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo pueden separarse en sus enantiómeros.

40 Por lo tanto, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden resolverse por cromatografía en los isómeros *cis* y *trans* de las mismas, los compuestos de fórmula general I o intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula general I obtenidos que aparecen en forma de racematos pueden separarse por métodos conocidos *per se* (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodos ópticos y los compuestos de fórmula general I o intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos pueden resolverse en sus diastereómeros basándose en sus diferencias fisicoquímicas usando métodos conocidos *per se*, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada, y, si estos compuestos se obtienen en forma racémica, pueden resolverse posteriormente en los enantiómeros como se ha mencionado anteriormente.

45 Los enantiómeros se separan preferiblemente mediante cromatografía en columna sobre fases quirales, o mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, o haciéndolos reaccionar con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados, tales como, por ejemplo, ésteres o amidas con el compuesto racémico, en particular ácidos y sus alcoholes o derivados activados, y separando la mezcla diastereomérica de las sales o derivados obtenida de esta manera, por ejemplo basándose en sus diferencias en solubilidad, mientras que los antípodas libres pueden liberarse de las sales o derivados diastereoméricos puros mediante la acción de agentes adecuados. Los ácidos ópticamente activos de uso común son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-*o*-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Un alcohol ópticamente activo puede ser, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y un grupo acilo ópticamente activo en amidas puede ser, por ejemplo, (+)- o (-)-metiloxicarbonilo.

Para compuestos de acuerdo con la fórmula estructural I en la que R¹ es 4-trifluorometil-fenilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁵ es metilo, R⁶ es hidroxilo, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es ciclopentilo, se ha descubierto que el diastereómero descrito como Diastereómero 3 en los siguientes ejemplos (Ejemplo 1 (2)) demuestra una mayor potencia inhibidora de CETP en comparación con los otros diastereómeros.

- 5 Por lo tanto, se espera que cualquier estereoisómero correspondiente en configuración estereoquímica absoluta a ese estereoisómero que se describe como Diastereómero 3 del Ejemplo 1 (2) en los siguientes ejemplos demostrará una potencia superior similar en comparación con los otros estereoisómeros.

10 Se ha descubierto para la estructura del Diastereómero 3 del Ejemplo 1 (2) que los sustituyentes unidos en las posiciones 1 y 3 están en posición trans uno con respecto al otro, y, cuando la configuración en la posición 8 se asigna a la configuración S, la configuración en la posición 1 es S y la configuración en la posición 3 es S.

Por lo tanto, para los compuestos de acuerdo con la fórmula estructural I en la que R¹ es 4-trifluorometil-fenilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁵ es metilo, R⁶ es hidroxilo, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es ciclopentilo, se ha descubierto que, cuando la configuración en la posición 8 se asigna a S, el diastereómero trans (1S,3S) demuestra una mayor potencia inhibidora de CETP en comparación con los otros diastereómeros.

- 15 Por lo tanto, se espera que cualquier estereoisómero correspondiente en la configuración estereoquímica absoluta a este estereoisómero (1S,3S,8S), es decir, compuestos de fórmula estructural Ia* de acuerdo con la presente invención, demostrará una mayor potencia similar en comparación con los otros estereoisómeros.

20 Para compuestos de acuerdo con la fórmula estructural I en la que R¹ es 4-trifluorometil-fenilo, R² es metilo, R³ es metilo, R⁴ es metilo, R⁵ es metilo, R⁶ es hidroxilo, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es ciclopentilo, se ha descubierto que el diastereómero descrito como Ejemplo 1 (5) en los siguientes ejemplos demuestra una mayor potencia inhibidora de CETP en comparación con los otros diastereómeros.

Por lo tanto, se espera que cualquier estereoisómero correspondiente en configuración estereoquímica absoluta a ese estereoisómero que se describe como Ejemplo 1 (5) en los siguientes ejemplos demostrará una potencia superior similar en comparación con los otros estereoisómeros.

- 25 Además, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sus sales, en particular para un uso farmacéutico, en las sales fisiológicamente aceptables, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para este fin incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Los procesos correspondientes son conocidos para el especialista.

- 30 Cuando una de las etapas finales (por ejemplo, retirada de un grupo protector lábil para ácidos o bases de un precursor adecuado) o la purificación se realiza en presencia de un ácido inorgánico u orgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, trifluoroacético, acético, fórmico o similar) o una base, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse - dependiendo de su naturaleza química individual y de la naturaleza individual del ácido o la base usada - como compuesto libre o que contiene dicho ácido o base en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica (por ejemplo, en forma de una sal). El ácido/base contenida puede analizarse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo por titulación o RMN, y, opcionalmente, retirarse de acuerdo con procedimientos familiares para el especialista.

Opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en los compuestos libres. Los procesos correspondientes son conocidos para el especialista, por ejemplo por neutralización.

- 40 Las sales pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos libres con los ácidos o bases deseadas, por ejemplo disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona, tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, un éter, tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol, o un éster, tal como acetato de etilo) que contiene el ácido o base deseada, o al que se le añade después el ácido o base deseada. Las sales pueden obtenerse por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal de adición o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas pueden convertirse en otras, por ejemplo, por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de un intercambiador iónico adecuado. De forma análoga, las sales obtenidas pueden convertirse en los compuestos libres, que a su vez pueden convertirse en sales, por alcalización o por acidificación. De esta manera, las sales fisiológicamente inaceptables pueden convertirse en sales fisiológicamente aceptables.

Las sustancias de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida per se, por ejemplo mediante retirada por destilación del disolvente a presión reducida y recristalización del residuo obtenido en un disolvente adecuado o sometiénolo a uno de los métodos de purificación convencionales, tales como, por ejemplo,

cromatografía en columna sobre un material de soporte adecuado.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse ventajosamente usando los métodos descritos en los ejemplos que se muestran a continuación, que también pueden combinarse para este propósito con métodos conocidos por el especialista a partir de su conocimiento experto. De forma análoga, pueden prepararse compuestos adicionales de acuerdo con esta invención, cuya preparación no se describe explícitamente en los siguientes ejemplos, de forma análoga o similar a los ejemplos.

Todos y cada uno de los compuestos de acuerdo con la presente invención que se mencionan como compuestos finales en los siguientes ejemplos, incluyendo las sales, estereoisómeros y sales de los estereoisómeros de los mismos, son un objeto particularmente interesante dentro de la presente invención.

- 10 Como ya se ha mencionado, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, particularmente un efecto inhibitor sobre la enzima proteína de transferencia de éter de colesterol (CETP).

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos pueden investigarse como sigue.

Ensayos de Proximidad de Centelleo de CETP

- 15 Los compuestos de la presente invención inhiben la transferencia del éster de colesterol dependiente de CETP desde las HDL a las LDL como se describe en la presente memoria. La CETP humana recombinante se purifica parcialmente a partir de medio acondicionado por células CHO que expresan CETP. En un formato de ensayo homogéneo de 96 pocillos, la CETP transfiere ésteres de colesterol marcados con ^3H desde partículas donadoras de HDL humanas a partículas de LDL marcadas con biotina. Después de una incubación durante una noche a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de perlas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) acopladas a estreptavidina. Estas perlas capturan las partículasceptoras biotiniladas y se mide la radiactividad. El sistema de ensayo se adquiere y se realiza de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (GE Healthcare).

- 20 La actividad inhibitora de los compuestos se determina como un porcentaje de la actividad de control positiva que contiene CETP junto con partículas donadoras y receptoras. La actividad de fondo se determina añadiendo tampón en lugar de CETP. Se realiza una dilución seriada de compuesto en tampón que contiene DMSO al 10% para determinar los valores de CI_{50} .

- 30 Compuestos representativos de acuerdo con esta invención pueden tener, por ejemplo, valores de CI_{50} para la actividad inhibitora de CETP inferiores a 20000 nM. Los compuestos ventajosos de esta invención pueden tener, por ejemplo, valores de CI_{50} inferiores a 5000 nM, preferiblemente inferiores a 2000 nM, más preferiblemente inferiores a 1000 nM.

De esta manera, por ejemplo, el Ejemplo 1, el Ejemplo 1 (1), el Diastereómero 3 del Ejemplo 1 (2) así como el Diastereómero 4 del Ejemplo 1 (2) tienen valores de CI_{50} inferiores a 2000 nM. En particular, el Diastereómero 3 del Ejemplo 1 (2) tiene un valor de CI_{50} inferior a 1000 nM.

- 35 Para otro ejemplo, el Diastereómero 1 y 2 del Ejemplo 1 (3) muestran valores de CI_{50} inferiores a 20000 nM.

Para otro ejemplo, el Ejemplo 1 (4) muestra un valor de CI_{50} inferior a 5000 nM, el Ejemplo 1 (5) muestra un valor de CI_{50} inferior a 1000 nM, y el Ejemplo 1 (6) muestra un valor de CI_{50} inferior a 20000 nM.

Como otro ejemplo, el Ejemplo 1 (7) tiene un valor de CI_{50} inferior a 1000 nM.

- 40 Como otro ejemplo, los Ejemplos 1 (8), 2 y 1 (10) a 1 (13) muestran valores de CI_{50} inferiores a 5000 nM. En particular, los Ejemplos 1 (8) y 1 (10) tienen valores de CI_{50} inferiores a 1000 nM.

Como otro ejemplo, los Ejemplos 1 (9) y 1 (14) a 1 (16) muestran valores de CI_{50} inferiores a 20000 nM.

- 45 Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables de acuerdo con la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas que hacen que sean aplicables comercialmente. De esta manera, por ejemplo, estos compuestos pueden actuar como inhibidores de CETP y es de esperar que sean aplicables comercialmente en la terapia de enfermedades que responden a la inhibición de CETP, tales como por ejemplo cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente memoria.

En el contexto de sus propiedades, funciones y utilidades mencionadas en la presente memoria, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden distinguirse por efectos valiosos y deseables relacionados con ellos, tales como, por ejemplo, por su alta eficacia, alta selectividad, baja toxicidad, biodisponibilidad superior en general (tal

como, por ejemplo, buena absorción entérica), ventana terapéutica superior, ausencia de efectos secundarios significativos y/o efectos beneficiosos adicionales relacionados con su idoneidad terapéutica, farmacológica y/o farmacéutica.

5 En vista de su capacidad de inhibir la enzima conocida como proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención y sus sales fisiológicamente aceptables correspondientes teóricamente son adecuados para el tratamiento y/o prevención de todas las afecciones o enfermedades que pueden verse afectadas por la inhibición de la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares y/o trastornos relacionados, en particular

10 aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, prevención de la diabetes, resistencia a la insulina, obesidad o endotoxemia.

15 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica, parenteral o tópica. Pueden administrarse en cualquiera de los modos de administración aceptados generalmente disponibles en la técnica, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, por vía parenteral (incluyendo la vía intravenosa), por ejemplo en forma de soluciones de inyección o

20 soluciones de infusión, o por vía tópica, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites. Entre los modos de administración posibles, se prefieren la administración oral e intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención contienen al menos uno de los compuestos de la invención (= compuesto activo), por ejemplo en una cantidad total de 0,1 a 99,9% en peso, de 5 a 95% en peso, o de 20 a 80% en peso, opcionalmente junto con auxiliares farmacéuticamente aceptables.

25 El especialista en la técnica estará familiarizado con los auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo excipientes, diluyentes, vehículos, soportes, aditivos y/o adyuvantes que se sabe que son adecuados para preparar composiciones farmacéuticas, gracias a su conocimiento de experto.

30 Como auxiliares farmacéuticamente aceptables se considera normalmente cualquier auxiliar que se sepa que es apropiado para composiciones farmacéuticas. Sus ejemplos incluyen, pero sin limitación, disolventes, excipientes, diluyentes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases de pomadas, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, vehículos, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes disgregantes, tampones, reguladores del pH (por ejemplo, para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), promotores de la infiltración, polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propulsores, agentes para ajustar la tonicidad, tensioactivos, colorantes, saporíferos, edulcorantes y colorantes.

35 En general, los materiales de vehículo adecuados no son sólo materiales de soporte inorgánicos, sino también materiales de soporte orgánicos. De esta manera, por ejemplo, como materiales de soporte para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden usarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales. Son materiales de vehículo adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos. Son materiales de

40 vehículo adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Son materiales de vehículo adecuados para soluciones de inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Son materiales de vehículo adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Son materiales de

45 vehículo adecuados para preparaciones tópicas glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

En particular, se usan auxiliares de un tipo apropiado para la composición, formulación o preparación farmacéutica deseada y el modo de administración deseado.

50 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención pueden prepararse por procesos que se conocen per se y con los que estará familiarizado el especialista en la técnica, por ejemplo por medio de la incorporación de los compuestos descritos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables (opcionalmente combinados con otras sustancias activas) opcionalmente junto con uno o más vehículos convencionales (por ejemplo, vehículos sólidos o líquidos) y/o diluyentes, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol,

55 agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa hidrogenada o mezclas adecuadas de la misma, en preparaciones galénicas convencionales tales

como comprimidos sencillos o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

La dosificación de los compuestos de la invención (= compuestos activos) puede variar dentro de amplios límites dependiendo del compuesto que se va a administrar, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar o prevenir, la edad y la afección individual del paciente y el modo y frecuencia de administración, y por supuesto se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. Normalmente, se considera una dosificación de los compuestos de la invención (= compuestos activos) en el orden de magnitud habitual para los inhibidores de CETP. De forma conveniente, la dosificación puede ser de 0,1 ng/ml a 10 mg/ml, preferiblemente de 1 ng/ml a 10 mg/ml, por vía intravenosa, y de 0,1 a 2000 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, por vía oral, que en cualquier caso se administran de 1 a 4 veces al día. Dependiendo de la dosificación, puede ser conveniente administrar la dosificación diaria en varias unidades de dosificación.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden utilizarse junto con otras sustancias activas, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente.

Otras sustancias activas que son adecuadas para dicha combinación incluyen, por ejemplo, las que potencian el efecto terapéutico de un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) de acuerdo con la invención con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permiten reducir la dosificación de un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) de acuerdo con la invención.

Los agentes terapéuticos que son adecuados para esta combinación incluyen particularmente uno o más agentes moduladores de lípidos. Los agentes moduladores de lípidos comprenden inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), agonistas o moduladores de PPAR (α , γ o α/γ), inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimiba), inhibidores de MTP, inhibidores de escualeno ciclasa y escualeno sintasa, agonistas o moduladores de LXR, sustancias de unión a los ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba), niacina, inhibidores de PCSK9, inhibidores de la recaptación de ácidos biliares e inhibidores de lipasa.

Otros agentes terapéuticos que son adecuados para esta combinación incluyen uno o más agentes antidiabéticos tales como, por ejemplo, metformina, inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), agonistas o moduladores de PPAR (α , γ o α/γ), inhibidores de DPPIV (por ejemplo, Sitagliptina, Vildagliptina), inhibidores de SGLT 2 (por ejemplo, dapagliflozina, sergliflozina), GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo, exendina-4), insulina o análogos de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), tiazolidinadionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), nateglinida, repaglinida, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón, inhibidores de la fosfoenol piruvato carboxiquinasa, glucógeno sintasa quinasa o piruvato deshidroquinasa y activadores de glucoquinasa.

También son adecuados para esta combinación uno o más agentes antiobesidad que incluyen, por ejemplo, sibutramina, tetrahidrolipostatina, leptina, miméticos de leptina, antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4, NPY5 o antagonistas de NPY2 o agonistas de $\beta 3$ tales como SB-418790 o AD-9677 y agonistas del receptor 5HT2c.

Además, son adecuadas las combinaciones con fármacos para influir en la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca crónica tales como por ejemplo antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, β -bloqueantes, antagonistas de Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros, o sus combinaciones. Son ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II candesartano cilexetil, losartano de potasio, mesilato de eprosartano, valsartano, telmisartano, irbesartano, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartano, medoxomilo, tasosartano, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se utilizan preferiblemente para el tratamiento o prevención de la hipertensión arterial y complicaciones de la diabetes, a menudo combinados con un diurético, como hidroclorotiazida.

Se entiende que los agentes terapéuticos mencionados anteriormente en la presente memoria como compañeros de combinación de los compuestos de acuerdo con esta invención incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos tales como, por ejemplo, sus sales farmacéuticamente aceptables. El especialista en la técnica conocerá, gracias a su conocimiento de experto, el tipo, la dosificación o dosificaciones diarias totales y la forma o formas de administración del agente o agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha dosificación o dosificaciones diarias totales pueden variar dentro de un amplio intervalo. Normalmente, la dosificación para los compañeros de combinación mencionados anteriormente es 1/5 de la dosis más baja recomendada normalmente, hasta 1/1 de la dosis recomendada normalmente.

En la puesta en práctica de la presente invención, los compuestos de acuerdo con esta invención pueden

administrarse en una terapia combinada por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o de una forma escalonada cronológicamente con una o más sustancias activas adicionales tales como, por ejemplo, cualquiera de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente en la presente memoria como compañero de combinación.

5 En este contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como compañero de combinación, para uso por separado, secuencial, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en terapia, particularmente para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en la presente memoria.

10 Además, esta invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con esta invención combinado con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como compañero de combinación, para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden verse afectadas por la inhibición de la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), particularmente trastornos cardiovasculares, más particularmente una de las enfermedades, trastornos o afecciones indicadas anteriormente.

15 Además, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como compañeros de combinación, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

20 El término "combinación" de acuerdo con esta invención puede presentarse como una combinación fija, una combinación no fija, una combinación libre o un kit de partes.

25 Una "combinación fija" se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo se presentan conjuntamente en una dosificación unitaria o en una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en mezcla para la administración simultánea. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar mezclados.

30 Un "kit de partes" se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de un "kit de partes" es una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes del kit de partes pueden administrarse por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o de una manera escalonada cronológicamente.

35 El primer y el segundo ingredientes activos del kit de partes de acuerdo con esta invención pueden proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que posteriormente se juntan para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en una terapia combinada; o pueden envasarse y presentarse juntos como componentes separados de un envase de combinación para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en una terapia combinada.

40 Los tipos de formulación farmacéutica del primer y segundo ingredientes activos de un kit de partes de acuerdo con esta invención pueden ser similares, es decir, los dos ingredientes se formulan en comprimidos o cápsulas separadas, o pueden ser diferentes, es decir adecuados para diferentes formas de administración, tal como cuando, por ejemplo, un ingrediente activo se formula como un comprimido o cápsula y el otro se formula, por ejemplo, para administración intravenosa.

45 Las cantidades del primer y segundo ingredientes activos de las combinaciones, composiciones o kits de acuerdo con esta invención pueden constituir conjuntamente una cantidad terapéuticamente eficaz, particularmente para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente.

Otras características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar, a modo de ejemplo, los principios de la invención sin restringirla.

Ejemplos

Métodos de HPLC:

50 Método 1: Columna: Daicel AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, 10°C; Eluyente: Hexano ((+ Dietilamina al 0,2%)/Metanol:Etanol (50:50):95/5, 1 ml/min; Detección de UV: 300 nm

ES 2 372 012 T3

Método 2: Columna: Merck Cromolith Speed ROD, RP18e, 50 x 4,6 mm; 1,5 ml/minuto;
 Detección de UV: 230 nm/254 nm; Eluyente A: Agua (Ácido fórmico al 0,1%), Eluyente B:
 Acetonitrilo (Ácido fórmico al 0,1%)

	Gradiente:	Tiempo (min.)	% de Eluyente B
5		0,00	10
		4,50	90
		5,00	90
		5,50	10

Método 3: Columna: Agilent Zorbax Bonus RP, 50 x 2,1 mm, 3,5 µm; 1,2 ml/minuto;
 Detección de UV: 230 nm/254 nm; Eluyente A: Agua (Ácido fórmico al 0,1%), Eluyente B:
 Acetonitrilo (Ácido fórmico al 0,1%)

	Gradiente:	Tiempo (min.)	% de Eluyente B	
10		0,00	10	
		4,50	99	
	15		5,00	99
			5,50	10

Método 4: Columna: Agilent Zorbax Bonus RP, 50 x 2,1 mm, 3,5 µm; 1,2 ml/minuto;
 Detección de UV: 230 nm/254 nm; Eluyente A: Agua (Ácido fórmico al 0,1%), Eluyente B:
 Acetonitrilo (Ácido fórmico al 0,1%)

	Gradiente:	Tiempo (min.)	% de Eluyente B
20		0,00	10
		1,00	75
		1,30	75
		2,30	99
25		4,44	99
		5,00	10

Método 5: Columna: YMC-Pack Pro 18, 50 x 4,6 mm, 3 µm; 1,2 ml/minuto;
 Detección de UV: 230 nm/254 nm; Eluyente A: Agua (Ácido fórmico al 0,1%), Eluyente B:
 Acetonitrilo (Ácido fórmico al 0,1%)

	Gradiente:	Tiempo (min.)	% de Eluyente B
30		0,00	5
		0,75	5
		1,00	50
		5,25	98
35		5,75	98

ES 2 372 012 T3

6,05	5
6,55	5

Método 6: Columna: Waters Xterra MS-C8, 50 x 4,6 mm, 3,5 µm; 1,3 ml/minuto;

5 Detección de UV: 230 nm/254 nm; Eluyente A: Agua (Ácido trifluoacético al 0,1%) + 10% Acetonitrilo, Eluyente B: Acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	% de Eluyente B
	0,00	20
	3,25	90
	4,00	90
10	4,10	20
	4,30	20

Método 7: Columna: Waters Xterra MS-C8, 50 x 4,6 mm, 3,5 µm; 1,3 ml/minuto;

15 Detección de UV: 230 nm/254 nm; Eluyente A: Agua (Ácido trifluoacético al 0,1%) + 10% Acetonitrilo, Eluyente B: Acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	% de Eluyente B
	0,00	0
	3,25	90
	4,00	90
	4,10	0
20	4,30	0

Método 8: Columna: Waters Simmetry Shield RP8, 150 x 4,6 mm, 5 µm; 0,85 ml/minuto;

25 Detección de UV: 230 nm/254 nm; Eluyente A: Agua (Ácido fórmico al 0,1%) + Acetonitrilo al 5%, Eluyente B: Acetonitrilo + Agua al 5% (Ácido fórmico al 0,1%)

Gradiente:	Tiempo (min.)	% de Eluyente B
25	0,00	30
	1,50	50
	8,50	100
	13,00	100
	14,00	30
30	15,00	30

Método 9: Columna: Simmetry Shield RP8, 150 x 4,6 mm, 5 µm; 0,85 ml/minuto; Detección de UV: 254 nm; Eluyente A: Agua al 90% + Acetonitrilo al 10% (Ácido fórmico al 0,1%), Eluyente B: Acetonitrilo al 90% + Agua al 10% (Ácido fórmico al 0,1%)

Gradiente:	Tiempo (min.)	% de Eluyente B
35	0,00	30
	1,50	50
	8,50	100

13,50	100
15,00	30

Método 10: Columna: Simmetry Shield RP8, 150 x 4,6 mm, 5 µm; 0,85 ml/minuto; Detección de UV: 254 nm; Eluyente A: Agua al 90% + Acetonitrilo al 10% (Ácido fórmico al 0,1%), Eluyente B: Acetonitrilo al 90% + Agua al 10% (Ácido fórmico al 0,1%)

5

Gradiente:	Tiempo (min.)	% de Eluyente B
	0,00	30
	1,50	50
	8,50	100
	17,50	100
	19,00	30

10

Método 11: Tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2695, detector de serie de diodos Waters 2996; columna: Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4,6 mm, 3,0 µm; 3,5 ml/min; detección de UV: 210-380 nm; eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo;

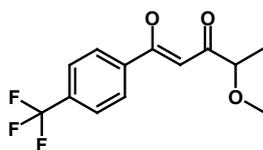
15

Gradiente:	Tiempo (min.)	% de Eluyente B
	0,00	5
	0,18	5
	2,00	98
	3,00	98
	3,1	5
	3,3	5
	3,5	5

20

Preparación de los compuestos de partida:

Ejemplo I



25

1-Hidroxi-4-metoxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-pent-1-en-3-ona

Se disuelven 10,14 g de terc-butóxido potásico y 225 mg de 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano en 80 ml de tetrahidrofurano. Después, se añade una solución de 10,0 g de 1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona en 40 ml de tetrahidrofurano y simultáneamente se añade gota a gota una solución de 12,6 g de éster metílico del ácido 2-metoxi-propiónico racémico en 40 ml de tetrahidrofurano. Después de que se complete la adición, la mezcla se calienta durante cuatro horas a la temperatura de reflujo, se enfría a 0°C y se hidroliza mediante la adición gota a gota de 50 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico. El residuo se reparte entre agua y acetato de etilo y las fases se separan. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 85:15 de ciclohexano/acetato de etilo).

30

35

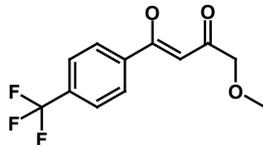
Rendimiento: 10,0 g (69% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 275 [M+H]⁺

HPLC (Método 3): Tiempo de retención = 3,49 min.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo I:

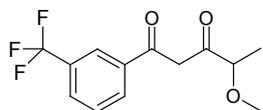
(1) 4-Hidroxi-1-metoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-en-2-ona



5 Espectrometría de masas (ESI⁻): m/z = 259 [M-H]⁻

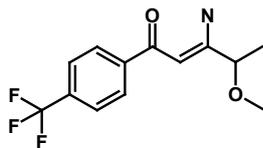
Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, 19:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

(2) 4-Metoxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)pentano-1,3-diona



Espectrometría de masas (ESI⁻): m/z = 275 [M-H]⁻

10 Ejemplo II



3-Amino-4-metoxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-pent-2-en-1-ona

15 Se disuelven 10,0 g de 1-hidroxi-4-metoxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-pent-1-en-3-ona en 100 ml de etanol. Se añaden 4,7 g de acetato de amonio y la mezcla se calienta durante cuatro horas a la temperatura de reflujo. Después, el disolvente se evapora al vacío y el residuo se reparte entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y diclorometano. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 90:10 a 50:50 de ciclohexano/acetato de etilo).

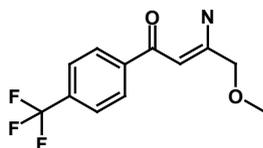
Rendimiento: 8,0 g (80% del valor teórico)

20 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 274 [M+H]⁺

HPLC (Método 3): Tiempo de retención = 2,98 min.

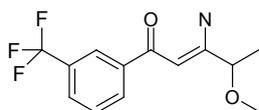
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo II:

(1) 3-Amino-4-metoxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-but-2-en-1-ona



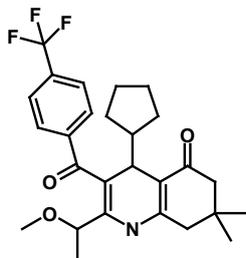
25 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 260 [M+H]⁺

(2) 3-Amino-4-metoxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)pent-2-en-1-ona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 274 [M+H]⁺

Ejemplo III



5 4-Ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometil-benzoil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona

- Se disuelven 8,0 g 3-Amino-4-metoxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-pent-2-en-1-ona en 150 ml de éter diisopropílico, se añaden sucesivamente 2,2 ml de ácido trifluoroacético y 4,1 g de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona y la mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añaden 3,75 ml de ciclopentanocarbaldehído y la mezcla se calienta durante 15 horas a la temperatura de reflujo en un purgador dean-stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan al vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 60:40 de ciclohexano/acetato de etilo). El producto obtenido de esta manera se tritura con éter diisopropílico.

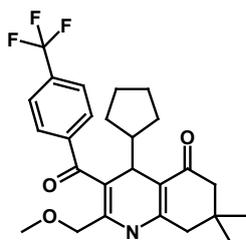
Rendimiento: 4,7 g (34% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

HPLC (Método 3): Tiempo de retención = 3,96 min.

- 15 Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo III:

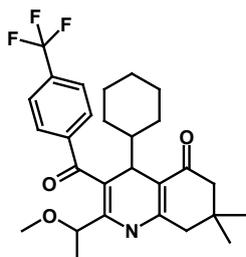
(1) 4-Ciclopentil-2-metoximetil-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometil-benzoil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 462 [M+H]⁺

HPLC (Método 2): Tiempo de retención = 4,65 min.

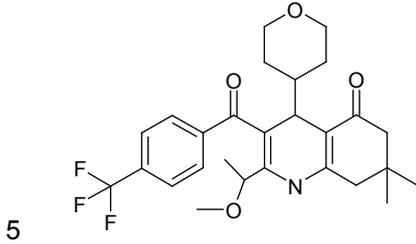
- 20 (2) 4-Ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometil-benzoil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 490 [M+H]⁺

HPLC (Método 6): Tiempo de retención = 3,16 min.

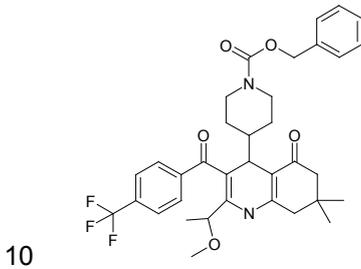
(3) 2-(1-Metoxietil)-7,7-dimetil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-(4-(trifluorometil)-benzoil)-4,6,7,8-tetrahydroquinolin-5(1H)-ona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺

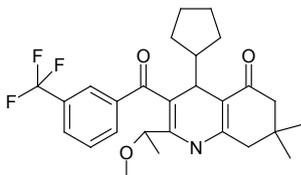
Valor de R_f: 0,25 (gel de sílice, 7:3 de n-hexano/acetona)

(4) 4-(2-(1-Metoxietil)-7,7-dimetil-5-oxo-3-(4-(trifluorometil)benzoil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



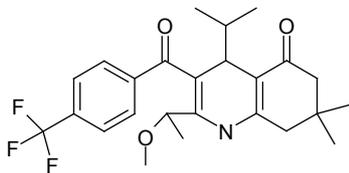
Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 625 [M+H]⁺

(5) 4-Ciclopentil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(3-(trifluorometil)benzoil)-4,6,7,8-tetrahydroquinolin-5(1H)-ona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

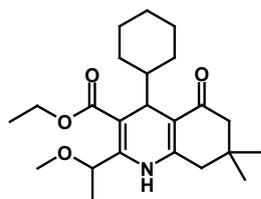
15 (6) 4-Isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(4-(trifluorometil)benzoil)-4,6,7,8-tetrahydroquinolin-5(1H)-ona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺

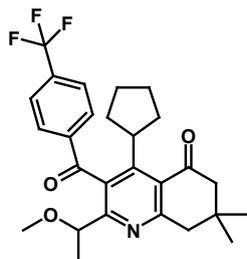
Valor de R_f: 0,14 (gel de sílice, 4:1 de n-hexano/acetona)

(7) Éster etílico del ácido 4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carboxílico



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 390 [M+H]⁺

Ejemplo IV



5 4-Ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometil-benzoil)-7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona

Se disuelven 4,7 g 4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometil-benzoil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona en 100 ml de diclorometano, la mezcla se enfría a 0°C y se añaden en porciones 2,5 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona. La temperatura se aumenta durante 3 horas hasta la temperatura ambiente. Después, el volumen se reduce a aproximadamente 60 ml por evaporación al vacío, la mezcla se filtra y la torta de filtro se lava 5 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 90:10 a 50:50 de ciclohexano/acetato de etilo). El producto obtenido de esta manera se disuelve en 70:30 de ciclohexano/acetato de etilo y se trata con carbón. La mezcla se filtra y el carbón se lava 3 veces con 100 ml de 70:30 de ciclohexano/acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se evaporan al vacío.

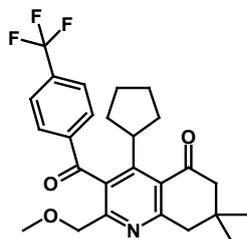
15 Rendimiento: 3,6 g (76% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

HPLC (Método 3): Tiempo de retención = 4,19 min.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo IV:

(1) 4-Ciclopentil-2-metoximetil-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometil-benzoil)-7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona

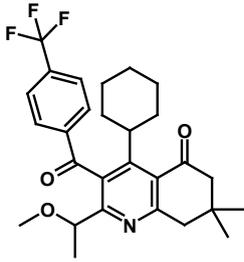


20

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,64 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

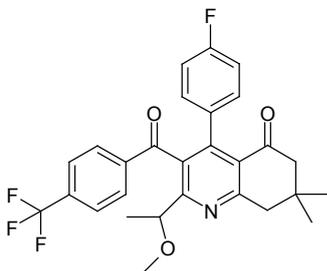
(2) 4-Ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometil-benzoil)-7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

HPLC (Método 7): Tiempo de retención = 3,70 min.

(3) 4-(4-Fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(4-(trifluorometil)benzoil)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona

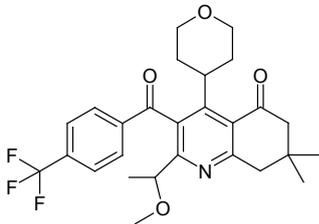


5

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺

HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 10,39 min.

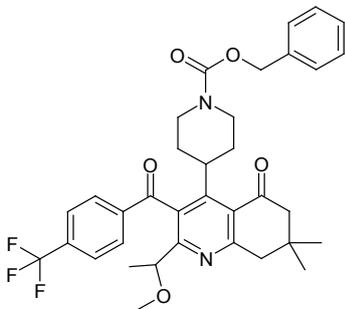
(4) 2-(1-Metoxietil)-7,7-dimetil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-(4-(trifluorometil)benzoil)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona



10 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 490 [M+H]⁺

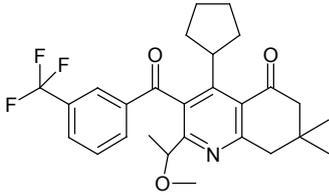
HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 9,74 min.

(5) 4-(2-(1-Metoxietil)-7,7-dimetil-5-oxo-3-(4-(trifluorometil)benzoil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



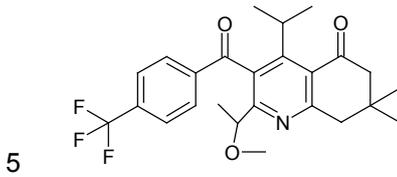
15 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺

(6) 4-Ciclopentil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(3-(trifluorometil)benzoil)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona



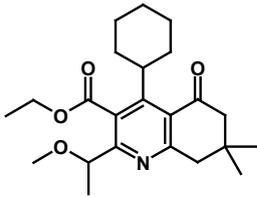
Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(7) 4-Isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(4-(trifluorometil)benzoil)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona



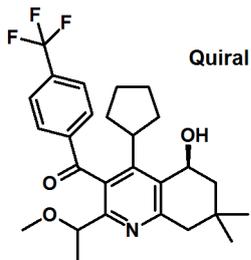
Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺

(8) Éster etílico del ácido 4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico



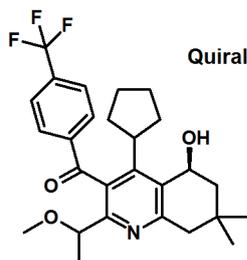
Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 388 [M+H]⁺

10 Ejemplo V



5-(S)-[4-Ciclopentil-5-hidroxi-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (Diastereómero 1)

y



5-(S)-[4-Ciclopentil-5-hidroxi-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (Diastereómero 2)

- 5 Se disuelven 90 mg de (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol en 200 ml de tetrahidrofurano y a esta solución se le añaden gota a gota 5,4 ml de un complejo de borano-dietilanilina. Después de que se complete el desprendimiento de gas, la solución se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 3,6 g de 4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometil-benzoil)-7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona en 50 ml de tetrahidrofurano. La temperatura se aumenta durante 28 horas hasta la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 20 ml de metanol y la mezcla se agita durante 10 minutos más. Los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 75:25 de ciclohexano/acetato de etilo) produciendo la separación parcial de los diastereómeros.

Diastereómero 1 (eluye el primero de la columna de gel de sílice):

Rendimiento: 850 mg (24 % del valor teórico).

- 15 y

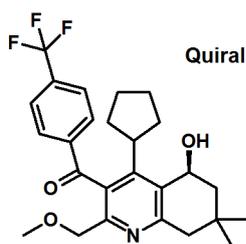
Diastereómero 2 (eluye el segundo de la columna de gel de sílice):

Rendimiento: 600 mg (17 % del valor teórico).

El **Diastereómero 1** y el **Diastereómero 2** dan tiempos de retención de 5,06 y 5,16 min por el Método 5 de HPLC.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo V:

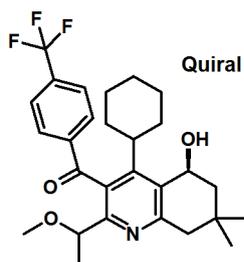
- 20 (1) 5-(S)-(4-Ciclopentil-5-hidroxi-2-metoximetil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 462 [M+H]⁺

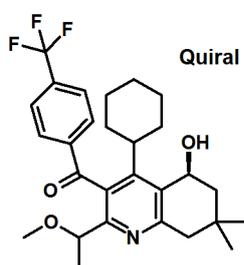
Valor de R_f: 0,42 (gel de sílice, 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

- 25 (2) 5-(S)-[4-Ciclohexil-5-hidroxi-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (**Diastereómero 1**)



y

5-(S)-[4-Ciclohexil-5-hidroxi-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (**Diastereómero 2**)



5

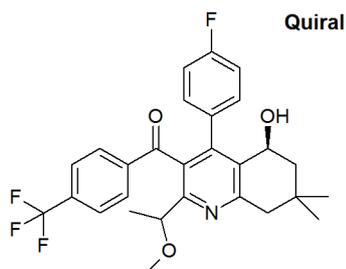
Los compuestos se obtienen partiendo de 4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometil-benzoil)-7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona (ejemplo IV (2))

Los compuestos se obtienen en forma de una mezcla de diastereómeros que se usa directamente en la siguiente etapa (ejemplo VI (3)).

10 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 490 [M+H]⁺

HPLC (Método 7): Tiempo de retención = 3,70 min.

(3) ((5S)-4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)-metanona (**Diastereómero 1**)

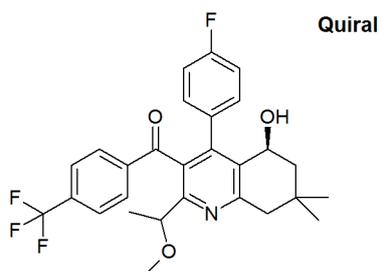


15 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 9,41 min.

y

((5S)-4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona (**Diastereómero 2**)



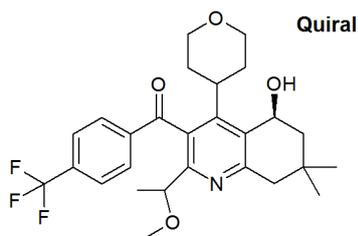
Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 9,59 min.

5 Los compuestos se obtienen partiendo de 4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(4-(trifluorometil)benzoil)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (ejemplo IV (3))

Los compuestos se obtienen en forma de una mezcla de diastereómeros que se usa directamente en la siguiente etapa (ejemplo VI (4)).

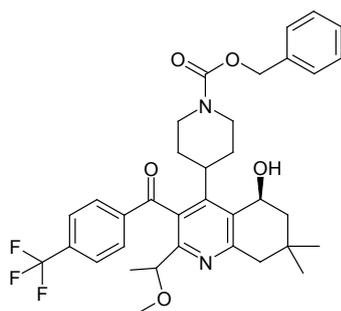
(4) ((5S)-5-Hidroxi-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona



10

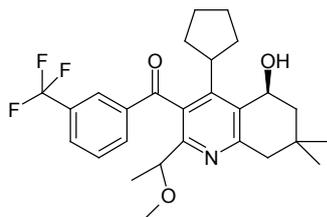
Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺

(5) 4-((5S)-5-Hidroxi-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(4-(trifluorometil)benzoil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



15 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 625 [M+H]⁺

(6) ((5S)-4-Ciclopentil-5-hidroxi-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(3-(trifluorometil)fenil)-metanona (Mezcla de **Diastereómero 1** y **Diastereómero 2**)

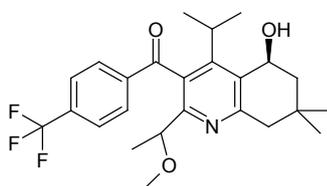


Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

- 5 Los compuestos se obtienen partiendo de 4-ciclopentil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(3-(trifluorometil)benzoil)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (ejemplo IV (6)). Los compuestos se obtienen en forma de una mezcla de diastereómeros que se usa directamente en la siguiente etapa (ejemplo VI (7)).

El **Diastereómero 1** y el **Diastereómero 2** dan tiempos de retención de 10,16 y 10,26 min por el Método 9 de HPLC.

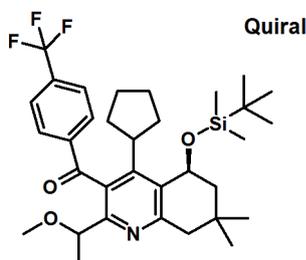
(7) ((5S)-5-Hidroxi-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)-metanona



- 10 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 448 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,26 (gel de sílice, 4:1 de n-hexano/acetato de etilo)

Ejemplo VI



- 15 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (**Diastereómero 1**)

- 20 Se disuelven 840 mg de 5-(S)-[4-ciclopentil-5-hidroxi-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (Diastereómero 1) en 20 ml de tolueno, se añaden 823 µl de 2,6-lutidina y la solución se enfría a -18°C. Se añaden gota a gota 811 µl de terc-butildimetilsilil éster del ácido trifluorometanosulfónico y la mezcla se agita durante 20 minutos más a -18°C. Después, se calienta a 0°C y se agita durante 1 hora, después de lo cual la mezcla se reparte entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 80:20 de ciclohexano/acetato de etilo).

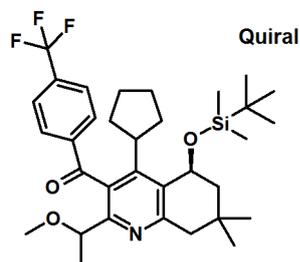
Rendimiento: 897 mg (86 % del valor teórico).

- 25 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 590 [M+H]⁺

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo VI:

(1) 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-

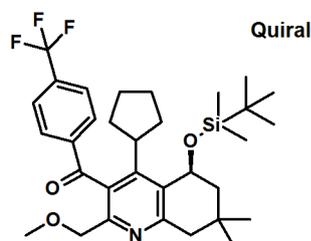
trifluorometil-fenil)-metanona (**Diastereómero 2**)



Se obtiene partiendo de 5-(S)-[4-ciclopentil-5-hidroxi-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (Diastereómero 2)

5 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 590 [M+H]⁺

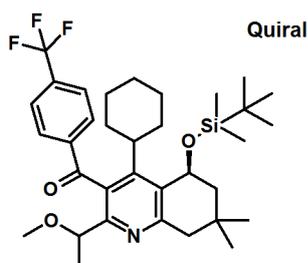
(2) 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-metoximetil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 576 [M+H]⁺

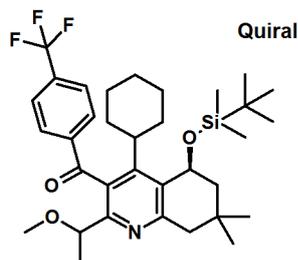
10 Valor de R_f: 0,84 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

(3) 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (**Diastereómero 1**)



y

15 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (**Diastereómero 2**)



Los compuestos se obtienen partiendo de 5-(S)-[4-ciclohexil-5-hidroxi-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (ejemplo V (2)).

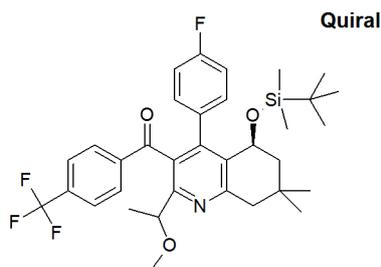
5 Los compuestos se obtienen en forma de una mezcla de diastereómeros que se usa directamente en la siguiente etapa (ejemplo VII (3)).

Valor de Rf: 0,74 (7:3 de hexano/acetato de etilo)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 604 [M+H]⁺

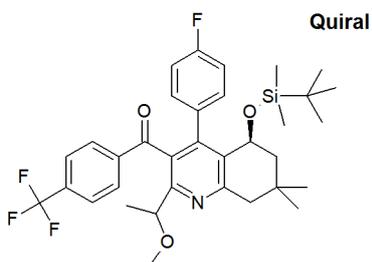
El **Diastereómero 1** y el **Diastereómero 2** dan tiempos de retención de 9,91 y 10,11 min por el Método 8 de HPLC.

10 (4) ((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona (**Diastereómero 1**)



y

((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona (**Diastereómero 2**)

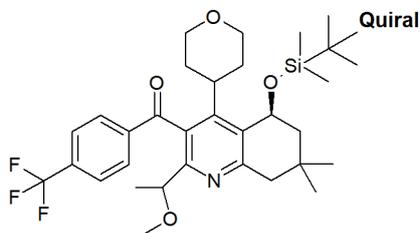


15 Los compuestos se obtienen partiendo de ((5S)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)-fenil)metanona (ejemplo V (3)). Los compuestos se obtienen en forma de diastereómeros puros. El **Diastereómero 2** se usa en el ejemplo VII (4) y el **Diastereómero 2** se usa en el ejemplo VII (8).

20 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 616 [M+H]⁺

El **Diastereómero 1** y el **Diastereómero 2** dan tiempos de retención de 14,84 y 14,02 min por el Método 10 de HPLC.

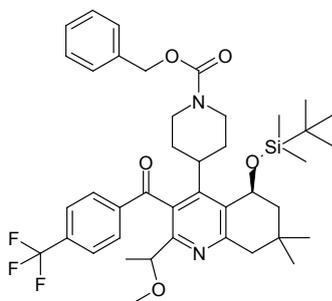
(5) ((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 606 [M+H]⁺

5 Valor de R_f: 0,6 (gel de sílice, 8:2 de n-hexano/acetato de etilo)

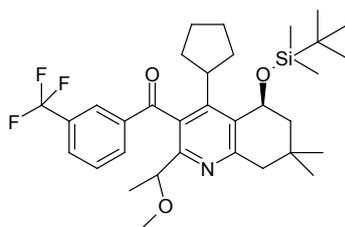
(6) 4-((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(4-(trifluorometil)benzoi)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 739 [M+H]⁺

10 HPLC (Método 10): Tiempo de retención = 14,22 min.

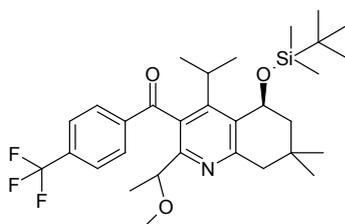
(7) ((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(3-(trifluorometil)fenil)metanona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 590 [M+H]⁺

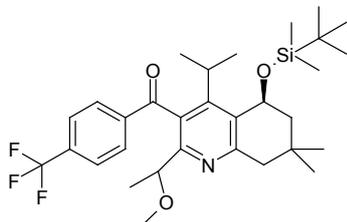
15 HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 15,5 min.

(8) ((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona (**Diastereómero 1**)



y

((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona (**Diastereómero 2**)



- 5 Los compuestos se obtienen partiendo de ((5S)-5-hidroxi-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona. (ejemplo V (7)). Los compuestos se obtienen en forma de una mezcla de diastereómeros que se usa directamente en la siguiente etapa (ejemplo VII (7)).

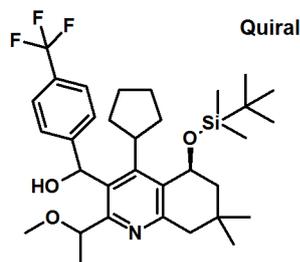
Valor de Rf: 0,12 (95:5 de ciclohexano/acetato de etilo) **Diastereómero 1**

Valor de Rf: 0,14 (95:5 de ciclohexano/acetato de etilo) **Diastereómero 2**

- 10 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 564 [M+H]⁺

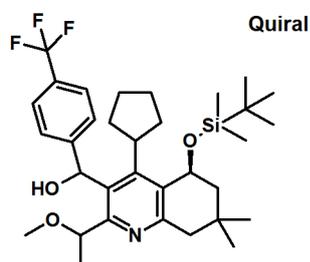
El **Diastereómero 1** y el **Diastereómero 2** dan tiempos de retención de 14,95 y 14,72 min por el Método 10 de HPLC.

Ejemplo VII



- 15 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 1**)

y



- 20 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 2**)

Se disuelven 690 mg de 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (Diastereómero 1) en 15 ml de tetrahidrofurano, la mezcla se enfría a 0°C y se le añaden gota a gota 1,76 ml de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano.

5 La temperatura se aumenta hasta la temperatura ambiente durante 12 horas y después se añaden gota a gota 24 ml de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 75:25 de ciclohexano/acetato de etilo).

5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 1**) (eluye el primero de la columna de gel de sílice):

Rendimiento: 420 mg (61 % del valor teórico).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺

10 y

5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 2**) (eluye el segundo de la columna de gel de sílice):

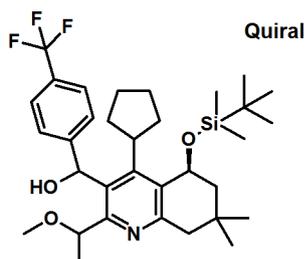
Rendimiento: 242 mg (35 % del valor teórico).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺

15 El **Diastereómero 1** y el **Diastereómero 2** dan tiempos de retención de 1,91 y 2,00 min por el Método 4 de HPLC.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo VII:

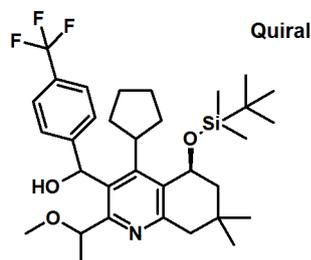
(1) 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 3**)



20 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺

y

5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 4**)

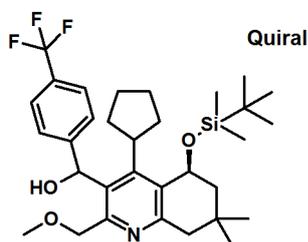


25 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺

Los compuestos se obtienen partiendo de 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (Diastereómero 2). Los diastereómeros se separan por cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 75:25 de ciclohexano/acetato de etilo).

El **Diastereómero 3** y el **Diastereómero 4** dan tiempos de retención de 1,91 y 1,96 min por el Método 4 de HPLC.

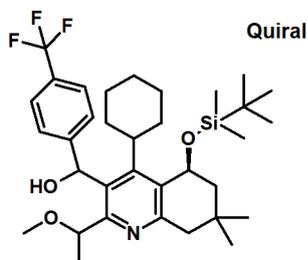
(2) 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-metoximetil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol



5 El compuesto se obtiene en forma de una mezcla de diastereómeros y se somete directamente a la siguiente etapa (ejemplo IX).

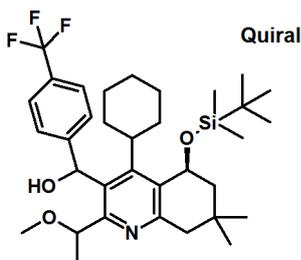
Los diastereómeros dan valores de R_f de 0,64 y 0,68 (gel de sílice, 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

(3) 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 1**)



10 y

5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómeros 2, 3 y 4**)



15 Los compuestos se obtienen partiendo de 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (ejemplo VI (3)).

El **Diastereómero 1** se obtiene en forma de un solo diastereómero por cromatografía sobre gel de sílice (10:1 de hexano/acetato de etilo).

Espectrometría de masas (ESI⁺): $m/z = 606 [M+H]^+$

Valor de R_f : 0,42 (gel de sílice, 7:3 de n-hexano/acetato de etilo)

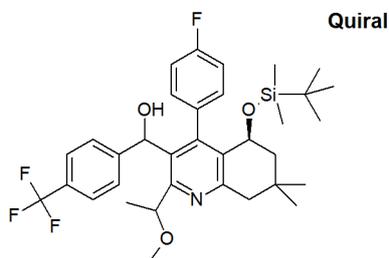
20 Los **Diastereómeros 2, 3 y 4** se obtienen en forma de una mezcla.

Espectrometría de masas (ESI⁺): $m/z = 606 [M+H]^+$

Valor de R_f : 0,53 (gel de sílice, 7:3 de n-hexano/acetato de etilo)

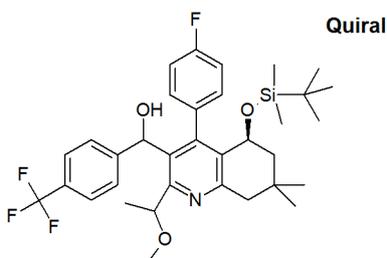
El **Diastereómero 1**, el **Diastereómero 2**, el **Diastereómero 3** y el **Diastereómero 4** dan tiempos de retención de 8,26, 8,42, 8,85 y 9,04 por el Método 8 de HPLC.

(4) ((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 1**)



y

((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 2**)



10 Los compuestos se obtienen a partir de ((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)-fenil)metanona (**Diastereómero 2**) (ejemplo VI (4)).

El **Diastereómero 1** se obtiene en forma de un solo diastereómero por cromatografía sobre gel de sílice (9:1 de hexano/acetato de etilo).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 618 [M+H]⁺

15 HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 10,48 min.

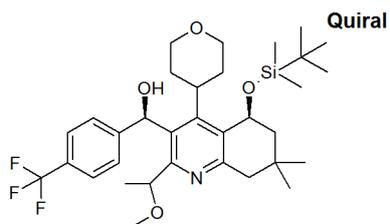
El **Diastereómero 2** se obtiene en forma de un solo diastereómero.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 618 [M+H]⁺

HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 10,44 min.

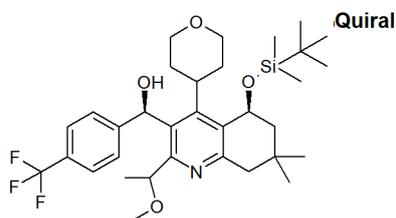
El Diastereómero 2 se usa en el ejemplo IX (2).

20 (5) (1R)-((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 1**)



y

(1R)-((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 1, 2, 3**)



5 Los compuestos se obtienen partiendo de ((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona (ejemplo VI (5)).

El **Diastereómero 1** se obtiene en forma de un solo diastereómero por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de hexano/acetato de etilo).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,18 (gel de sílice, 4:1 de n-hexano/acetato de etilo)

10 HPLC (Método 10): Tiempo de retención = 7,3 min.

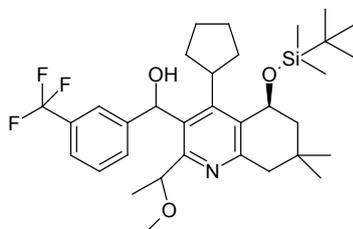
El Diastereómero 1 se usa en el ejemplo IX (3).

Los **Diastereómeros 1, 2 y 3** se obtienen en forma de una mezcla.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

15 El **Diastereómero 1**, el **Diastereómero 2**, el **Diastereómero 3** y el **Diastereómero 4** dan tiempos de retención de 7,3, 7,9 y 8,3 por el Método 10 de HPLC.

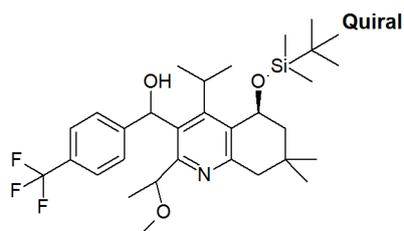
(6) ((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(3-(trifluorometil)fenil)metanol



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺

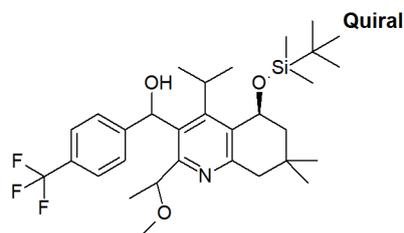
20 Valor de R_f: 0,21 (4:1 de hexano/acetato de etilo)

(7) ((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 1**)



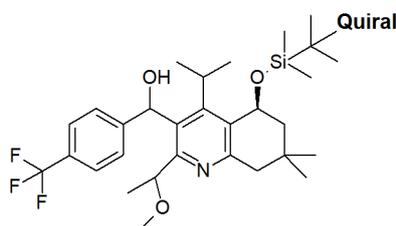
y

((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 2**)



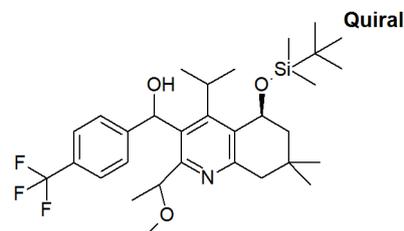
y

5 ((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 3**)



y

10 ((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 4**)



Los compuestos se obtienen partiendo de ((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona (ejemplo VI (8)).

El **Diastereómero 1** se obtiene en forma de un solo diastereómero por HPLC

15 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 566 [M+H]⁺

El **Diastereómero 2** se obtiene en forma de un solo diastereómero por HPLC

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 566 [M+H]⁺

El **Diastereómero 3** se obtiene en forma de un solo diastereómero por HPLC

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 566 [M+H]⁺

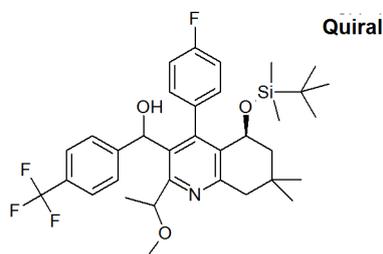
20 El **Diastereómero 4** se obtiene en forma de un solo diastereómero por HPLC

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 566 [M+H]⁺

El **Diastereómero 2** se usa en la siguiente etapa (ejemplo IX (6)).

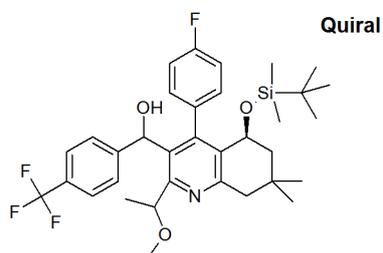
El **Diastereómero 1**, el **Diastereómero 2**, el **Diastereómero 3** y el **Diastereómero 4** dan tiempos de retención de 7,11, 7,97, 6,87 y 7,59 por el Método 10 de HPLC.

(8) ((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 1**)



y

5 ((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 2**)



Los compuestos se obtienen a partir de ((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanona (**Diastereómero 1**) (ejemplo VI (4)).

10 El **Diastereómero 1** se obtiene en forma de un solo diastereómero por HPLC

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 618 [M+H]⁺

HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 10,32 min.

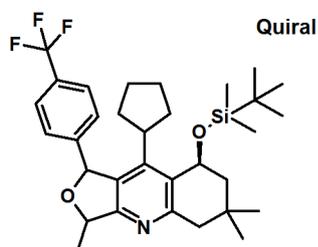
El **Diastereómero 2** se obtiene en forma de un solo diastereómero por HPLC

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 618 [M+H]⁺

15 HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 11,06 min.

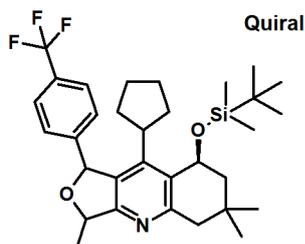
El Diastereómero 2 se usa en el ejemplo IX (8).

Ejemplo VIII



20 8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**)

y



8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 2**)

- 5 Se disuelven 390 mg de 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 1**) en 10 ml de diclorometano, la mezcla se enfría a -10°C y se le añaden gota a gota 131 μl de tricloruro de dietilaminoazufre (DAST). Después de agitar durante 3 horas, la temperatura se aumenta hasta 0°C y después la mezcla de reacción se reparte entre bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae durante 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 70:30 de ciclohexano/acetato de etilo).

8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**) (eluye como segundo producto de la columna de gel de sílice)

Rendimiento: 82 mg (21 % del valor teórico).

Espectrometría de masas (ESI⁺): $m/z = 560$ [M+H]⁺

- 15 HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,07 min.

y

8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 2**) (eluye como tercer producto de la columna de gel de sílice)

Rendimiento: 211 mg (54 % del valor teórico).

- 20 Espectrometría de masas (ESI⁺): $m/z = 560$ [M+H]⁺

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,04 min.

Como tercer producto de esta reacción, se obtiene el siguiente compuesto:

5-(S)-5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-3-[fluoro-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina (eluye como primer producto de la columna de gel de sílice)

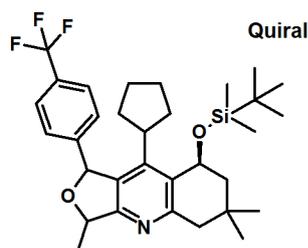
- 25 Rendimiento: 62 mg (16 % del valor teórico).

Espectrometría de masas (ESI⁺): $m/z = 594$ [M+H]⁺

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 2,98 min.

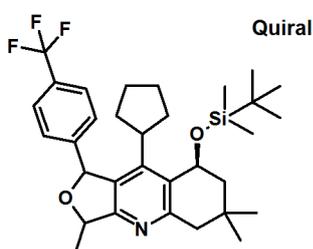
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo VIII:

- 30 (1) 8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 3**)



y

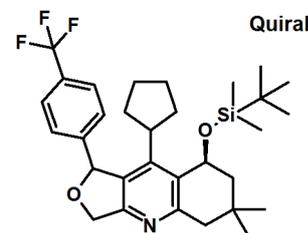
8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 4**)



5

Los compuestos se obtienen partiendo de 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (Diastereómero 3) en forma de una mezcla de diastereómeros. La mezcla se somete directamente a la siguiente etapa (ejemplo 1 (2)).

Ejemplo IX



10

8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-6,6-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina

Se disuelven 125 mg de 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-metoximetil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (ejemplo VII (2)) en 5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se enfría a -50°C. Después, se añaden 500 mg de yoduro de tetrabutilamonio. Después, se añaden gota a gota 100 µl de tricloruro de dietilaminoazufre (DAST), la temperatura se aumenta durante 6 horas hasta 0°C y después la mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C, se añaden gota a gota 300 µl más de tricloruro de dietilaminoazufre y la reacción se agita durante 2 horas mientras se aumenta la temperatura hasta la temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M, hidróxido sódico acuoso 1 M y salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 60:40 de ciclohexano/acetato de etilo). El producto se obtiene de esta manera en forma de una mezcla de diastereómeros y se somete directamente a la siguiente etapa (ejemplo 1 (3)).

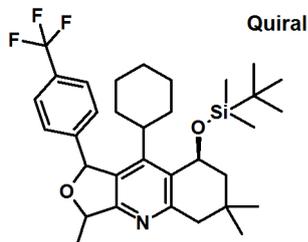
Rendimiento: 90 mg (76 % del valor teórico).

25 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 546 [M+H]⁺

HPLC (Método 3): Tiempo de retención = 4,98 min.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo IX:

(1) 8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclohexil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**)

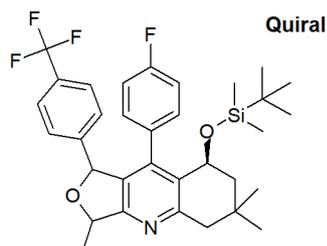


5 El compuesto se obtiene a partir de 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 1**) (ejemplo VII (3)).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

HPLC (Método 8): Tiempo de retención = 11,07 min.

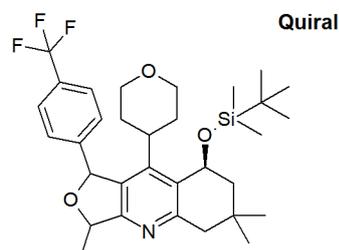
10 (2) (8S)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-9-(4-fluorofenil)-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina



El compuesto se obtiene partiendo de ((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 2**) (ejemplo VII(4)).

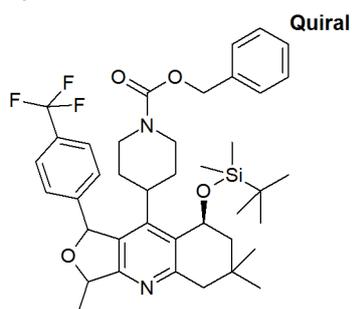
Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 586 [M+H]⁺

15 (3) (8S)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-3,6,6-trimetil-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 576 [M+H]⁺

20 (4) 4-((8S)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-9-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (**Diastereómero 1 y 2**)

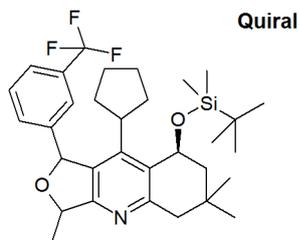


Los **Diastereómeros 1 y 2** se obtienen en forma de una mezcla.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 709 [M+H]⁺

5 El **Diastereómero 1** y el **Diastereómero 2** dan tiempos de retención de 13,78 y 13,87 min por el Método 10 de HPLC.

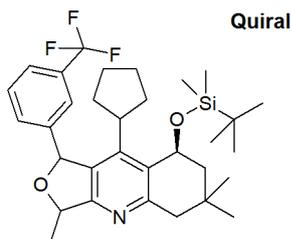
(5) 4-((8S)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-9-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (**Diastereómero 1**)



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺

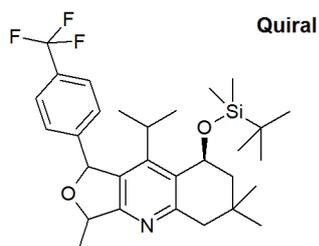
10 y

4-((8S)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-9-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (**Diastereómero 2**)



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺

15 (6) (8S)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-9-isopropil-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina

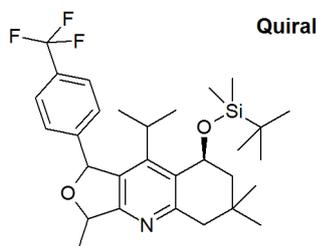


El compuesto se obtiene a partir de ((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)(4-(trifluorometil)-fenil)metanol (**Diastereómero 2**) (ejemplo VII (7)).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 534 [M+H]⁺

5 HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 14,04 min.

(7) (8S)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-9-isopropil-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina

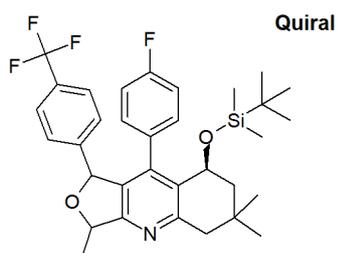


10 El compuesto se obtiene a partir de ((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-4-isopropil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 1**) (ejemplo VII (7)).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 534 [M+H]⁺

HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 14,2 min.

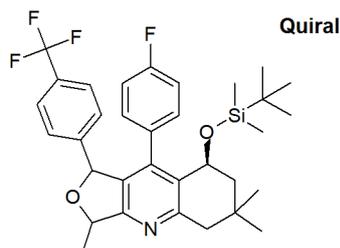
(8) (8S)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-9-(4-fluorofenil)-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**)



15

y

(8S)-8-(terc-Butildimetilsililoxi)-9-(4-fluorofenil)-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 2**)

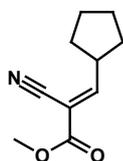


Los compuestos se obtienen partiendo de ((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 2**) en forma de una mezcla de diastereómeros. La mezcla se somete directamente a la siguiente etapa (ejemplo 1 (12)).

- 5 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 586 [M+H]⁺

El **Diastereómero 1** y el **Diastereómero 2** dan tiempos de retención de 14,04 y 14,58 por el Método 10 de HPLC.

Ejemplo X



Éster metílico del ácido 2-ciano-3-ciclopentil-acrílico

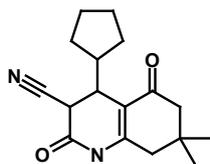
- 10 Se disuelven 10 g de ciclopentanocarbaldehído en 100 ml de acetonitrilo, la mezcla se enfría a 0°C y se le añaden gota a gota 10 ml de piperidina. Después, se añaden 9 ml de éster metílico del ácido ciano-acético y después se añaden gota a gota 8 ml de ácido trifluoroacético. La temperatura se aumenta hasta 60°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 80:20 de ciclohexano/acetato de etilo).

- 15 Rendimiento: 15 g (85% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁻): m/z = 178 [M-H]⁻

Valor de R_f: 0,54 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

Ejemplo XI



- 20 4-Ciclopentil-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Se disuelven 13,3 g de éster metílico del ácido 2-ciano-3-ciclopentil-acrílico y 5,8 ml de ácido trifluoroacético en 70 ml acetonitrilo y la mezcla se calienta durante 7 días a la temperatura de reflujo. Durante los primeros 5 días, se añade 3-amino-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona en porciones diarias (12 g en total). Después, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y el precipitado se aísla por filtración, se lava 2 veces con acetonitrilo frío y se seca al vacío. El producto se obtiene en forma de una mezcla de diastereómeros.

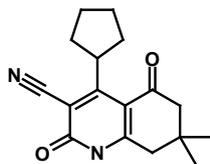
- 25

Rendimiento: 11 g (52% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 287 [M+H]⁺

HPLC (Método 2): Tiempo de retención = 3,35 min.

Ejemplo XII

4-Ciclopentil-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

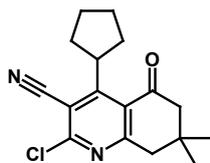
5 Se suspenden 11,0 g de 4-ciclopentil-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-quinolina-3-carbonitrilo en 160 ml de acetonitrilo, la mezcla se calienta a 60°C y se mezcla gota a gota con una solución de 85 g de nitrato de amonio y cerio (IV) en 80 ml de agua. Después de calentar durante 1 h, la mezcla se diluye con 1200 ml de diclorometano y se agita vigorosamente. La fase acuosa del fondo se desecha y la fase orgánica se lava sucesivamente con bicarbonato sódico saturado y salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se tritura con éter dietílico. El sólido se aísla por filtración, se lava con éter dietílico y se seca al vacío.

Rendimiento: 7 g (64% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 285 [M+H]⁺

HPLC (Método 2): Tiempo de retención = 3,32 min.

Ejemplo XIII



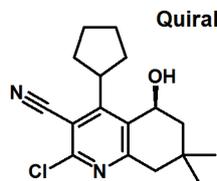
15 20 Se suspenden 3,05 g de 4-ciclopentil-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo en 40 ml de diclorometano, se mezclan con 2,25 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Después, a la mezcla se le añaden 20 ml de tolueno y la mezcla se calienta durante 12 horas a 55°C. Los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se tritura con metanol. El sólido se recoge por filtración, se lava con metanol y se seca al vacío.

Rendimiento: 2,85 g (88% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 303 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,53 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

25 Ejemplo XIV

5-(S)-2-Cloro-4-ciclopentil-5-hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo

30 Se disuelven 300 mg de (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol en 100 ml de tetrahidrofurano y a esta solución se le añaden gota a gota 2,6 ml de un complejo de borano-dietilanilina. Después de que se complete el desprendimiento de gas, la solución se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 2,21 g de 2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo en 20 ml de tetrahidrofurano. La temperatura se aumenta durante 12 horas hasta

- 5 la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 20 ml de metanol y la mezcla se agita durante 10 minutos más. Los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se reparte entre agua y éter dietílico. La fase acuosa se extrae dos veces con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico 4 M y salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se tritura con éter de petróleo. El sólido se recoge por filtración y se seca al vacío.

Rendimiento: 2,0 g (90% del valor teórico)

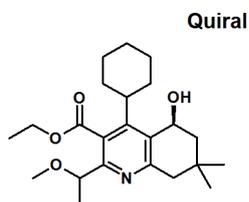
Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 305 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,26 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

El exceso enantiomérico determinado por el Método 1 de HPLC es de 45%.

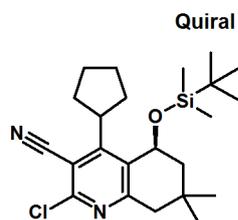
- 10 De forma análoga al ejemplo XIV, se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Éster etílico del ácido 5-(S)-4-ciclohexil-5-hidroxi-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 390 [M+H]⁺

- 15 Ejemplo XV



5-(S)-5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo

- 20 Se disuelven 200 mg de 5-(S)-2-cloro-4-ciclopentil-5-hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo en 10 ml éter dietílico, se añaden 120 µl de 2,6-lutidina y la solución se enfría a 0°C. Se añaden gota a gota 190 µl de terc-butildimetilsilil éster del ácido trifluorometanosulfónico y la mezcla se agita durante 12 horas más, tiempo durante el cual la temperatura se aumenta hasta la temperatura ambiente. Después, se añaden 5 ml de tetrahidrofurano y 120 µl de 2,6-lutidina, seguido de la adición gota a gota de 190 µl de terc-butildimetilsilil éster del ácido trifluorometanosulfónico. La mezcla se agita durante 24 h más a temperatura ambiente. Después, se reparte entre ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con bicarbonato sódico y salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 85:15 de ciclohexano/acetato de etilo).

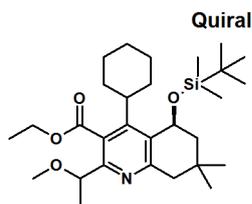
Rendimiento: 210 mg (76 % del valor teórico).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

- 30 Valor de R_f: 0,83 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

De forma análoga al ejemplo XV, se obtienen los siguientes compuestos:

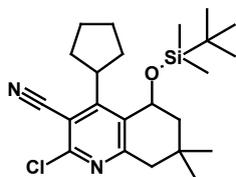
(1) 5-(S)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico



Se usa tolueno en lugar de éter dietílico como disolvente.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 504 [M+H]⁺

Ejemplo XVI



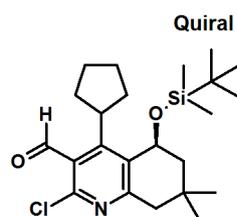
5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una solución de 376 mg de 2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo en 10 ml de tetrahidrofurano se enfría a 0°C, se trata con 30 mg de borohidruro de litio y aluminio y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se reparte entre cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio. Después, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se recoge en 10 ml de tolueno. Después de enfriar a 0°C, se añaden gota a gota 578 µl de 2,6-lutidina y 371 µl de terc-butildimetilsilil éster del ácido trifluorometanosulfónico. La mezcla se agita durante 1 h a 0°C y después se reparte entre cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio. Después, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 85:15 de ciclohexano/acetato de etilo).

Rendimiento: 390 mg (75 % del valor teórico).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

Ejemplo XVII



20

25

Una solución de 200 mg de 5-(S)-5-(terc-butyl-dimetil-silaniloxi)-2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo en 5 ml de diclorometano se enfría a 0°C y se mezcla gota a gota con 500 µl de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se reparte entre ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con bicarbonato sódico saturado y salmuera. Posteriormente, se seca con sulfato de magnesio. Después, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 75:25 de ciclohexano/acetato de etilo).

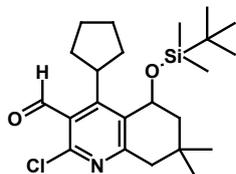
Rendimiento: 110 mg (55 % del valor teórico).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 422 [M+H]⁺

30 Valor de R_f: 0,41 (gel de sílice, 8:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

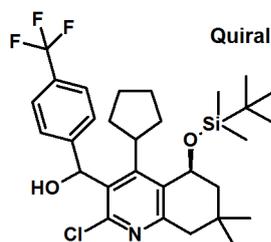
El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XVII:

(1) 5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbaldehído



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 422 [M+H]⁺

5 Ejemplo XVIII



5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-yl]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol

- 10 Una solución de 150 μ l de 1-yodo-4-trifluorometil-benceno en 5 ml de tetrahidrofurano se enfría a -40°C y se añaden gota a gota 500 μ l de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano. Después de agitar durante 4 horas, se añaden 100 mg de 5-(S)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbaldehído y la mezcla se agita durante 4 horas más, tiempo durante el cual la temperatura se aumenta hasta 0°C . Se añade metanol (2 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- 15 Los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 60:40 de ciclohexano/acetato de etilo). El producto se obtiene en forma de una mezcla de diastereómeros.

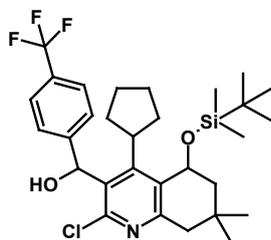
Rendimiento: 110 mg (82 % del valor teórico).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 568 [M+H]⁺

Los diastereómeros dan valores de R_f de 0,58 y 0,62 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo XVIII:

- 20 (1) [5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-yl]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol

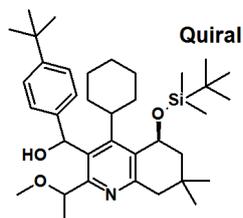


Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 568 [M+H]⁺

El producto se obtiene en forma de una mezcla de diastereómeros.

- 25 HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,30 min.

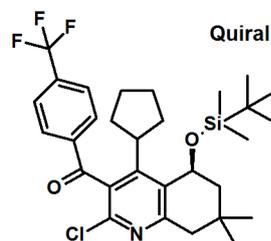
(2) 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-terc-butil-fenil)-metanol



5 Preparado a partir de bromuro de 4-terc-butil-fenil-magnesio disponible en el mercado. Se usa dioxano en lugar de tetrahidrofurano como disolvente.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺

Ejemplo XIX



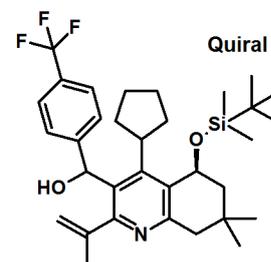
10 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona

Se disuelven 240 mg de 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol en 5 ml de diclorometano y la mezcla se enfría 0°C y se trata con 240 mg de Peryodinano de Dess-Martin. Después de agitar durante 3 horas el disolvente se evapora al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 80:20 de ciclohexano/acetato de etilo).

15 Rendimiento: 230 mg (96 % del valor teórico).

Valor de R_f: 0,67 (gel de sílice, 8:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

Ejemplo XX



20 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol

Se disuelven 105 mg de 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-cloro-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol y 160 mg de ácido 2-isopropilidenborónico en 2 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de tolueno. Se añade carbonato sódico (230 µl de una solución 2 M en agua) y se burbujea argón a través de la mezcla durante varios minutos. Después, se añaden 45 mg de tetraquis-trifenilfosfin-paladio (0), el matraz se cierra herméticamente y la mezcla se calienta durante 48 horas a 85°C. Después, la mezcla se diluye con diclorometano y se seca con sulfato de magnesio. Los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de

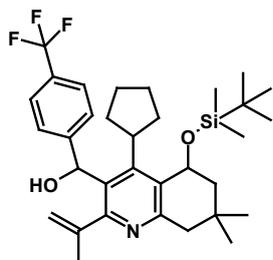
silíce (de 90:10 a 60:40 de ciclohexano/acetato de etilo).

Rendimiento: 39 mg (37 % del valor teórico).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo XX:

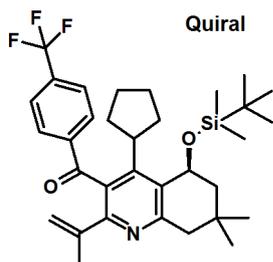
- 5 (1) [5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol



El producto en bruto se usa directamente en el ejemplo XXI

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

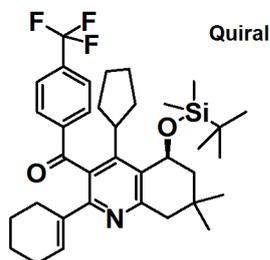
- 10 (2) 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 572 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,32 (gel de sílice, 16:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

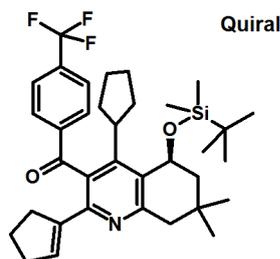
- 15 (3) (S)-[5-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-ciclohexenil-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-(4-(trifluorometil)fenil)metanona



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 612 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,42 (gel de sílice, 16:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

- 20 (4) (S)-[5-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-ciclopentenil-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-(4-(trifluorometil)fenil)metanona

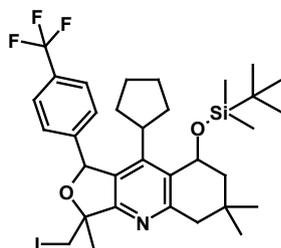


Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 598 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,43 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 16:1)

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,30 min.

5 Ejemplo XXI



8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina

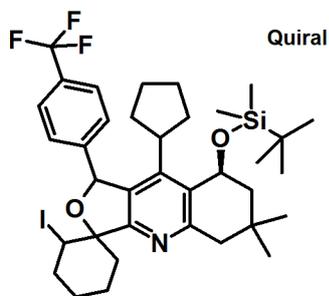
- 10 Una solución de 9 mg de [5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol en 1 ml de acetonitrilo se enfría a 0°C y se mezcla en argón sucesivamente con 2,7 mg de bicarbonato sódico, 8 mg de yodo y 3,7 mg de óxido de plata (I). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se reparte entre tiosulfato sódico acuoso al 5% y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera.
- 15 Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 90:10 a 70:30 de ciclohexano/acetato de etilo). El producto obtenido de esta manera se somete directamente a la siguiente etapa (ejemplo XXII).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 700 [M+H]⁺

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,38 min.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo XXI:

- 20 (1) (8'S)-8'-(terc-Butildimetilsililoxi)-9'-ciclopentil-2-yodo-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,3'-furo[3,4-b]quinolina]

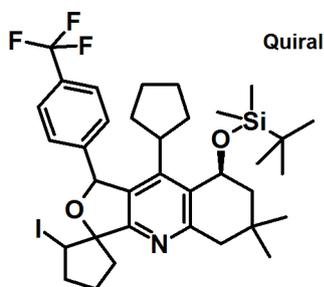


Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 740 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,31 (gel de sílice, 16:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,651 min.

(2) (8'S)-8'-(terc-butildimetilsililoxi)-9'-ciclopentil-2-yodo-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahydro-1'H-espiro[ciclopentano-1,3'-furo[3,4-b]quinolina]



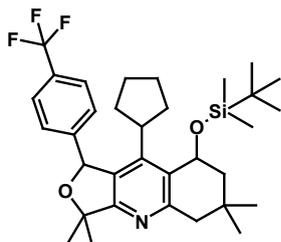
5

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 726 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,38 (gel de sílice, 8:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,50 min.

Ejemplo XXII



10

8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina

Se disuelven 10 mg de 8-(terc-butyl-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (ejemplo XXI) en 1 ml de tolueno y se mezclan sucesivamente en una atmósfera de argón con 300 μl de tris-trimetilsilil-silano y 1 mg de azo-bis-isobutiro-nitrilo. La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas a 110°C y durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de 1 ml de metanol, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío. El producto en bruto obtenido de esta manera se somete directamente a la siguiente etapa (ejemplo 1 (4)).

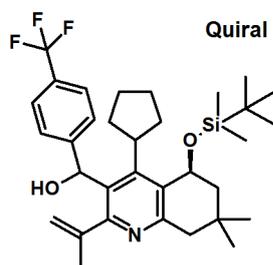
15

20

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

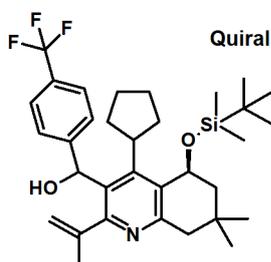
HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,18 min.

Ejemplo XXIII



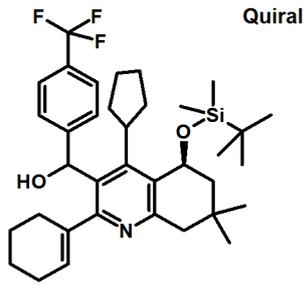
5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 1**)

5 y



5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 2**)

- 10 Se disuelven 125 mg de 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona en 10 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se enfría a 0°C y se mezcla con 890 μ l de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 2 h, se diluye con acetato de etilo y se mezcla con 890 μ l de ácido clorhídrico 1 M. Después, la mezcla se seca con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 70:30 de ciclohexano/acetato de etilo).
- 15 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 1**)
 Rendimiento: 30 mg (24 % del valor teórico).
 Valor de R_f: 0,72 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)
 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺
- 20 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 2**)
 Rendimiento: 35 mg (28 % del valor teórico).
 Valor de R_f: 0,58 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)
 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺
- 25 Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo XXIII:
 (1) ((S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-ciclohexenil-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol

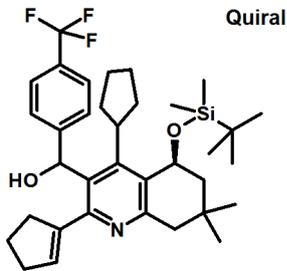


Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 614 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,3 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 8:1)

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 1,95 min.

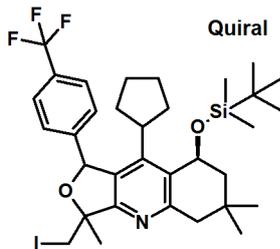
- 5 (2) ((S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-ciclopentenil-4-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(4-(trifluorometil)fenil)metanol



Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 600 [M+H]⁺

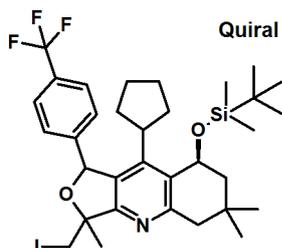
HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 1,97 min.

10 Ejemplo XXIV



8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**)

y



8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (Diastereómero 2**)**

- 5 Se disuelven 30 mg 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 1**) en 3 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se enfría a 0°C. Después, se añaden sucesivamente 10 mg de bicarbonato sódico, 30 mg de yodo y 15 mg de óxido de plata I. La mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y con exclusión de la luz. Después, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con tiosulfato sódico al 5% y salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 70:30 de ciclohexano/acetato de etilo).
- 10

8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (Diastereómero 1**)**

Rendimiento: 13 mg (36 % del valor teórico).

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,28 min.

- 15 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 700 [M+H]⁺

8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (Diastereómero 2**)**

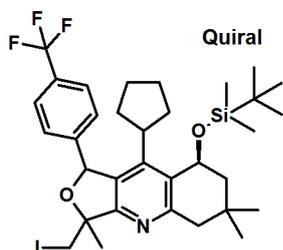
Rendimiento: 14 mg (38 % del valor teórico).

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,24 min.

- 20 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 700 [M+H]⁺

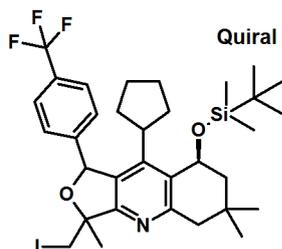
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo XXIV:

- (1) **8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 3**)**



- 25 y

8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (Diastereómero 4**)**

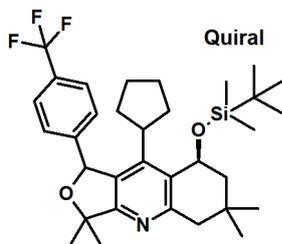


Los compuestos se obtienen en forma de una mezcla de diastereómeros partiendo de 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silanilo)4-ciclopentil-2-isopropenil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (**Diastereómero 2**).

- 5 HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,26 min.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 700 [M+H]⁺

Ejemplo XXV



- 10 8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silanilo)9-ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**)

Se disuelven 11 mg de 8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silanilo)9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**), 100 μl de tris-trimetilsilil-silano y 1 mg de azo-bis-isobutiro-nitrilo en 2 ml de tolueno. Se burbujea argón a través de esta solución durante 5 minutos. Después, la mezcla se calienta a 100°C durante 2 horas. Después, se diluye con acetato de etilo, se lava con salmuera y se seca con sulfato de magnesio. Los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 70:30 de ciclohexano/acetato de etilo).

- 15

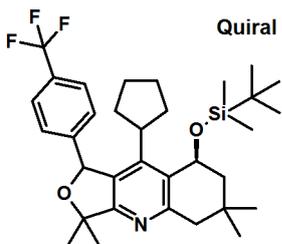
Rendimiento: 6 mg (67 % del valor teórico).

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,11 min.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

- 20 Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo XXV:

(1) 8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silanilo)9-ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**)

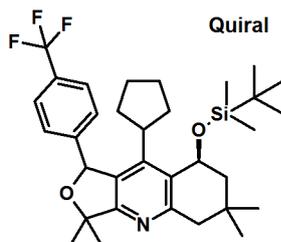


También se obtiene 8-(S)-8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**) partiendo de 8-(S)-8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 2**).

5 HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,11 min.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

(2) Se obtiene 8-(S)-8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 2**)

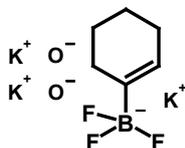


10 a partir de una mezcla de diastereómeros de 8-(S)-8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 3**) y 8-(S)-8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3-yodometil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 4**).

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,06 min.

15 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

Ejemplo XXVI



Ciclohexeniltrifluoroborato potásico

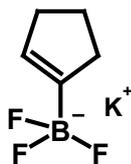
20 A 1 g de ácido 1-ciclohexilborónico en 20 ml de éter dietílico se le añaden 1,86 g de hidrogenofluoruro potásico y 0,86 ml de agua. Después, la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se evapora al vacío, el residuo se agita con éter dietílico y el precipitado se filtra y se seca al vacío.

Rendimiento: 2,3 g (97% del valor teórico)

Espectrometría de masas (EI): m/z = 130 [M+]

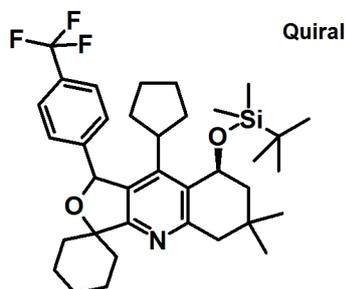
El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al ejemplo XXVI:

25 (1) Ciclopenteniltrifluoroborato potásico



Espectrometría de masas (EI): m/z = 130 [M+]

Ejemplo XXVII



(8'S)-8'-(terc-Butildimetilsililoxi)-9'-ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,3'-furo[3,4-b]quinolina]

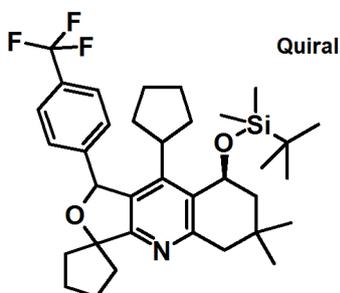
- 5 A 35 mg de (8'S)-8'-(terc-butildimetilsililoxi)-9'-ciclopentil-2-yodo-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,3'-furo[3,4-b]quinolina] y 25 μ l de trietilamina en 20 ml de metanol se le añaden 10 mg paladio sobre carbón (al 10%). Después, la mezcla se agita a una presión de hidrógeno de 344,74 kPa (50 psi) a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se filtra y se evapora al vacío. El residuo se purifica por MPLC con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo.
- 10 Rendimiento: 11 mg (38% del valor teórico)

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,4 min.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 614 [M+H]⁺

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo XXVII:

- 15 (1) (8'S)-8'-(terc-Butildimetilsililoxi)-9'-ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,3'-furo[3,4-b]quinolina]

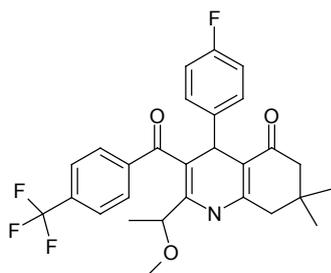


Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 614 [M+H]⁺

Valor de R_f: 0,67 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 8:1)

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 3,30 min.

20 Ejemplo XXVIII



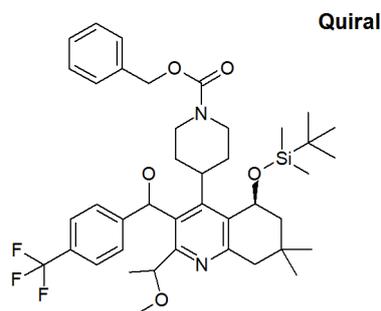
4-(4-Fluorofenil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(4-(trifluorometil)benzoil)-4,6,7,8-tetrahidroquinolin-5(1H)-ona

- 5 Se disuelven 6,4 g de 3-amino-4-metoxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-pent-2-en-1-ona en 25 ml de etanol, se añaden sucesivamente 2,51 ml de 4-fluorobenzaldehído, 3,28 g de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona y 270 mg de DL-prolina y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calienta durante 24 horas a la temperatura de reflujo en un purgador dean-stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan al vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice.

Rendimiento: 3,7 g (31% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 9,71 min.

10 Ejemplo XXIX

4-((5S)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-3-(hidroxi(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo Diastereómero 1, Diastereómero 2 y Diastereómero 3

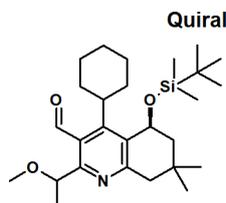
- 15 Se disuelven 959 mg de (6) 4-((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-3-(4-(trifluorometil)benzoil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo VI (69)) en 15 ml de etanol. A la mezcla se le añaden 441 mg de borohidruro sódico y la reacción se agita durante 2 horas a 70°C. Después, se añaden 8 equivalentes de borohidruro sódico y la reacción se agita durante una noche a 70°C. El disolvente se evapora al vacío. Se añaden agua, acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera. Después de secar con sulfato de sodio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre isolute.

Rendimiento: 307 mg (36 % del valor teórico).

Los **Diastereómeros 1, 2 y 3** se obtienen en forma de una mezcla.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 741 [M+H]⁺

- 25 El **Diastereómero 1**, el **Diastereómero 2** y el **Diastereómero 3** dan tiempos de retención de 8,97, 9,45 y 9,63 por el Método 10 de HPLC.

Ejemplo XXX

5-(S)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbaldehído

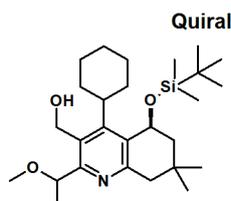
- 30 Se disuelven 769 mg de 5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-metanol en 10 ml de diclorometano y la mezcla se enfría a 0°C y se trata con 801 mg de

peryodinato de Dess-Martin. Después de agitar durante 48 horas, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se añade una solución de tiosulfato sódico acuoso y bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla mixture se agita durante 10 minutos, las fases se separan y la fase orgánica se evapora al vacío. El residuo se trata con acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (50:50:0.13) y el sólido que precipita se recoge por filtración.

5 Rendimiento: 463 mg (54% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

Ejemplo XXXI



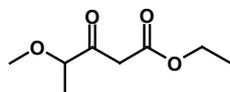
5-(S)-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-metanol

- 10 En una atmósfera de nitrógeno, se disuelven 850 mg de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría a 4°C y se añade una solución de 1,18 g de éster etílico del ácido 5-(S)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 5 horas. Después de enfriar a 0°C, se añaden 2 ml de agua en 10 ml de tetrahidrofurano, seguido de 10 ml de una solución acuosa saturada de sulfato sódico. La mezcla se filtra sobre celite y la torta de filtro se lava con tetrahidrofurano. Los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se tritura con éter de petróleo y los sólidos se recogen por filtración.
- 15

Rendimiento: 309 mg (29% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 462 [M+H]⁺

Ejemplo XXXII

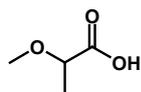


- 20
- Éster etílico del ácido 4-metoxi-3-oxo-pentanoico
- 25 Se disuelven 89 g de malonato de etilpotasio en 700 ml de acetonitrilo. Mientras se agita, se añaden 109 ml de trietilamina y 60 g de cloruro de magnesio y la mezcla se agita durante 2 horas. Después, se añade una solución de 1-imidazol-1-il-2-metoxi-propan-1-ona en 150 ml de acetonitrilo, preparada mezclando 27 g de ácido 2-metoxipropiónico y 48 g de carbonildiimidazol en acetonitrilo y agitando durante 12 horas, y la agitación se continúa durante 12 horas. Se añade 1 l de una solución al 13% de ácido clorhídrico mientras se mantiene la temperatura por debajo de 25°C y la mezcla se agita durante 10 minutos. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan. El producto en bruto se usa directamente en la siguiente etapa.
- 30

Rendimiento: 57 g (63% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 175 [M+H]⁺

Ejemplo XXXIII



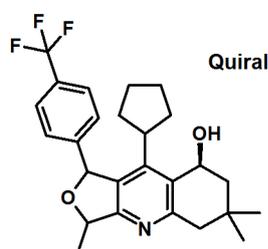
35

Ácido 2-Metoxipropiónico

Se disuelven 50 g de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral) en 600 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se enfría a 0°C. Se añaden gota a gota 98 g de (S)-(-)-lactato de metilo en 150 ml de tetrahidrofurano y la agitación se continúa durante 20 minutos. Después, se añaden gota a gota 76 ml de yoduro de metilo en 100 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agita durante 12 horas más, mientras se calienta a temperatura ambiente. Después de enfriar a 5°C, se añaden 400 ml de una solución 10 N de hidróxido sódico en agua y la mezcla se agita durante 2 horas. Después, se añade ácido clorhídrico concentrado hasta que se alcanza un valor de pH de 1. El tetrahidrofurano se evapora al vacío y la fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y los disolventes se evaporan al vacío. El producto en bruto, que se obtiene en forma de un racemato en las condiciones de reacción, se usa directamente en la siguiente etapa.

Rendimiento: 65,6 g (67% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI): $m/z = 103 [M-H]^-$

Preparación de los compuestos finales:Ejemplo 1

8-(S)-9-Ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol
(Diastereómero 1)

Se disuelven 80 mg de 8-(S)-8-(terc-butil-dimetil-silanilo)-9-ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**) en 6 ml de tetrahidrofurano, la mezcla se enfría a 0°C y se le añaden gota a gota 539 μ l de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 4 horas, se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 50:50 de ciclohexano/acetato de etilo).

Rendimiento: 31 mg (48 % del valor teórico).

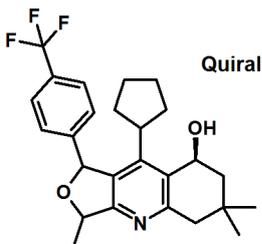
Espectrometría de masas (ESI⁺): $m/z = 446 [M+H]^+$

HPLC (Método 3): Tiempo de retención = 3,42 min.

La esteoquímica relativa de los sustituyentes sobre C-1 y C-9 se determina como trans por experimentos NOE.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo 1:

(1) 8-(S)-9-Ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol
(Diastereómero 2)



El compuesto se obtiene partiendo de 8-(S)-8-(terc-butil-dimetil-silanilo)-9-ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 2**).

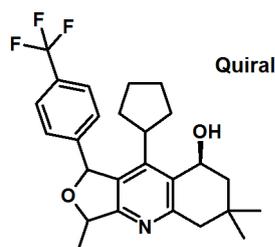
Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺

HPLC (Método 3): Tiempo de retención = 3,41 min.

- 5 La esteoquímica relativa de los sustituyentes sobre C-1 y C-9 se determina como cis por experimentos NOE.

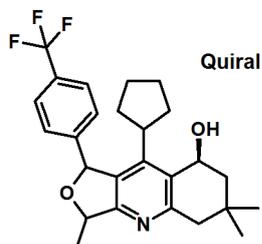
Se determina que el exceso enantiomérico (ee) por análisis de RMN del éster de Mosher es de 94%.

(2) 8-(S)-9-Ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 3**)



- 10 y

8-(S)-9-Ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 4**)



- 15 Los compuestos se obtienen partiendo de ejemplo VIII (1). Los diastereómeros se separan por cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 10:90 de ciclohexano/acetato de etilo).

8-(S)-9-Ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 3**) (eluye como primer producto de la columna de gel de sílice)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺

HPLC (Método 3): Tiempo de retención = 3,43 min.

- 20 La esteoquímica relativa de los sustituyentes sobre C-1 y C-9 se determina como trans por experimentos NOE.

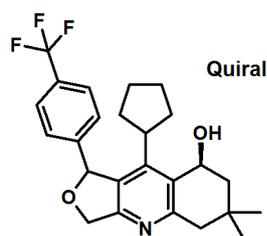
8-(S)-9-Ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 4**) (eluye como segundo producto de la columna de gel de sílice)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺

HPLC (Método 3): Tiempo de retención = 3,42 min.

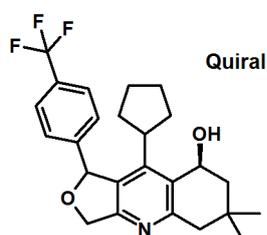
- 25 La esteoquímica relativa de los sustituyentes sobre C-1 y C-9 se determina como cis por experimentos NOE.

(3) 8-(S)-9-Ciclopentil-6,6-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 1**)



y

8-(S)-9-Ciclopentil-6,6-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 2**)



5

Se obtiene partiendo de la mezcla diastereomérica del ejemplo IX. Los productos pueden separarse por cromatografía sobre gel de sílice (de 95:5 a 50:50 de ciclohexano/acetato de etilo).

8-(S)-9-Ciclopentil-6,6-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 1**)

10 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 432 [M+H]⁺

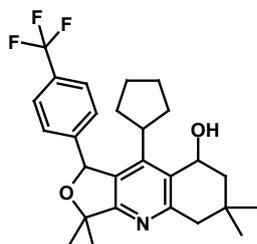
Valor de R_f: 0,76 (gel de sílice, 1:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

8-(S)-9-Ciclopentil-6,6-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 2**)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 432 [M+H]⁺

15 Valor de R_f: 0,53 (gel de sílice, 1:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

(4) 9-Ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol

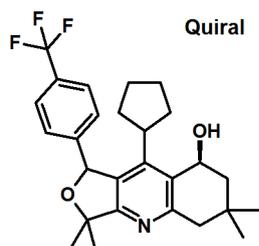


El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de 8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (ejemplo XXII).

20 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 2,06 min.

(5) 8-(S)-9-Ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 1**)

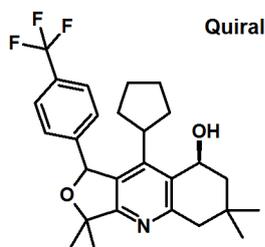


El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de 8-(S)-8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**) (ejemplo XXV).

5 HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 2,04 min.

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

(6) 8-(S)-9-Ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 2**)

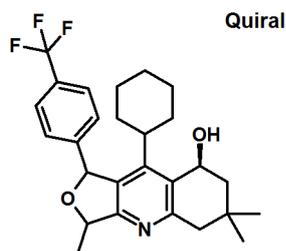


10 El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de 8-(S)-8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 2**) (ejemplo XXV).

Valor de R_f: 0,43 (gel de sílice, 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

15 (7) 8-(S)-9-Ciclohexil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol (**Diastereómero 1**)



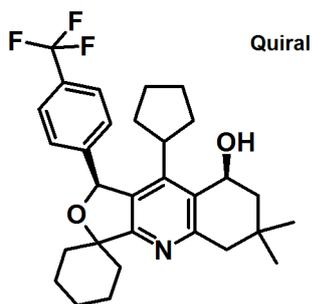
El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de 8-(S)-8-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-9-ciclohexil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolina (**Diastereómero 1**) (ejemplo IX (1)).

20

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

HPLC (Método 8): Tiempo de retención = 9,80 min.

(8) (1'S,8'S)-9'-Ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,3'-furo[3,4-b]quinolin]-8'-ol



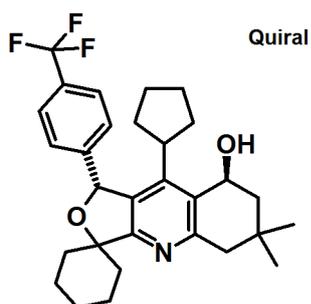
El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de (8'S)-8'-(terc-butildimetilsililoxi)-9'-ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,3'-furo[3,4-b]quinolina] (ejemplo XXVII).

5 Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 2,34 min.

Valor de R_f: 0,42 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 1:1)

(9) (1'R,8'S)-9'-Ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,3'-furo[3,4-b]quinolin]-8'-ol



10

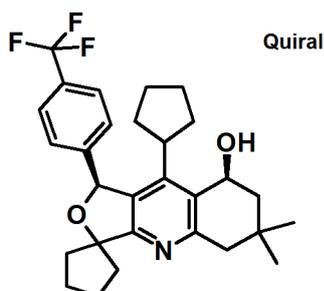
El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de (8'S)-8'-(terc-butildimetilsililoxi)-9'-ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,3'-furo[3,4-b]quinolina] (ejemplo XXVII).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 500 [M+H]⁺

15 HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 2,35 min.

Valor de R_f: 0,28 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

(10) (1'S,8'S)-9'-Ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,3'-furo[3,4-b]quinolin]-8'-ol



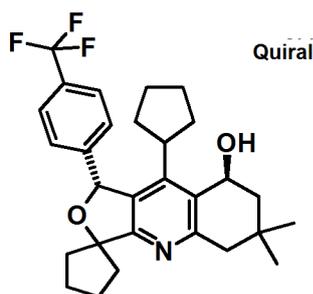
El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de (8'S)-8'-(terc-butildimetilsililoxi)-9'-ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,3'-furo[3,4-b]quinolina] (ejemplo XXVII(1)).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺

5 HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 2,23 min.

Valor de R_f: 0,39 (gel de sílice, 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo)

(11) (1'R,8'S)-9'-Ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,3'-furo[3,4-b]quinolin]-8'-ol



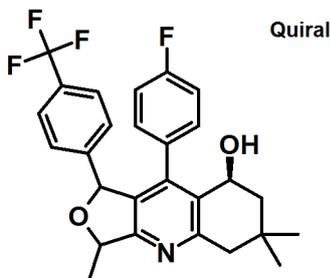
10 El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de (8'S)-8'-(terc-butildimetilsililoxi)-9'-ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,3'-furo[3,4-b]quinolina] (ejemplo XXVII(1)).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺

HPLC (Método 4): Tiempo de retención = 2,25 min.

15 Valor de R_f: 0,23 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 4:1)

(12) (8S)-9-(4-Fluorofenil)-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-8-ol

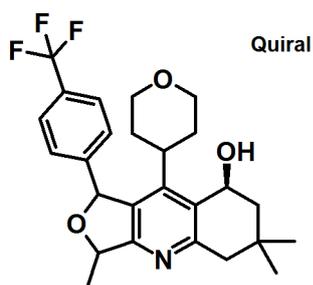


20 El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de una mezcla de diastereómeros (8S)-8-(terc-butildimetilsililoxi)-9-(4-fluorofenil)-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina (ejemplo IX (8)).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 472 [M+H]⁺

HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 9,25 min.

(13) (8S)-3,6,6-Trimetil-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-8-ol

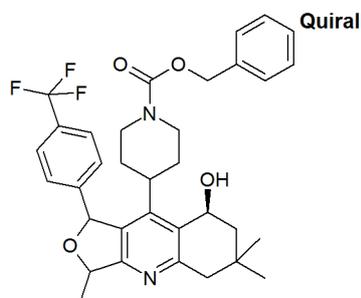


El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de (8S)-8-(terc-butildimetilsililoxi)-3,6,6-trimetil-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina (ejemplo IX (3)).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 462 [M+H]⁺

5 HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 7,52 min.

(14) 4-((8S)-8-Hidroxi-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-9-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo

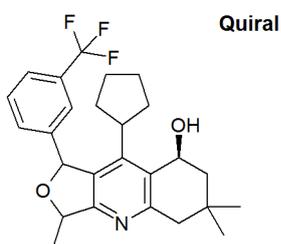


10 El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de 4-((8S)-8-(terc-butildimetilsililoxi)-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-9-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (ejemplo IX (4)).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 595 [M+H]⁺

HPLC (Método 10): Tiempo de retención = 9,54 min.

(15) (8S)-9-Ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-8-ol

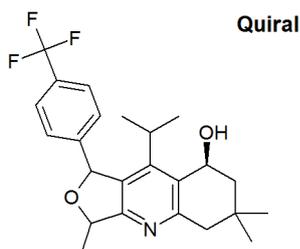


15 El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de ((5S)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-4-ciclopentil-2-(1-metoxietil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-(3-(trifluorometil)fenil)metanol (**Diastereómero 1**) (ejemplo IX (5)).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺

20 HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 8,84 min.

(16) (8S)-9-Isopropil-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-8-ol

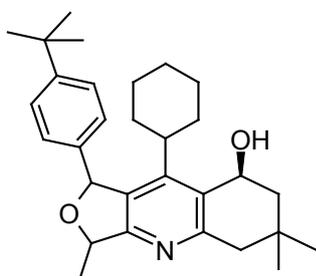


El producto se obtiene en forma de un solo diastereómero partiendo de (8S)-8-(terc-butildimetilsililoxi)-9-isopropil-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolina (ejemplo IX (6)).

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 420 [M+H]⁺

5 HPLC (Método 9): Tiempo de retención = 8,15 min.

Ejemplo 2



8-(S)-1-(4-terc-Butil-fenil)-9-ciclohexil-3,6,6-trimetil-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4b]quinolin-8-ol

10 Se disuelven 37 mg de 5-(S)-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclohexil-2-(1-metoxi-etil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il]-(4-terc-butyl-fenil)-metanol (ejemplo VIII (9)) en 0,50 ml de tetrahidrofurano y se añaden 46 mg de yoduro de tetrabutilamonio. La mezcla se enfría a -20°C y se añaden 42 µl de tricloruro de dietilaminoazufre (DAST). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Se añaden 2 ml de tetrahidrofurano y la agitación se continúa durante 24 horas más. La mezcla se diluye con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 N, se seca y el disolvente se evapora. El resto se disuelve en acetonitrilo/metanol/agua y se purifica por HPLC (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo).

15 Rendimiento: 1,6 mg (3,8% del valor teórico)

Espectrometría de masas (ESI⁺): m/z = 448 [M+H]⁺

HPLC (Método 11): Tiempo de retención = 1,81 min.

20 A continuación se describen algunos ejemplos de formulaciones en los que la expresión "sustancia activa" indica uno o más compuestos de acuerdo con la invención, incluyendo sales de los mismos. En el caso de una de las combinaciones con una o más sustancias activas como se ha descrito previamente, la expresión "sustancia activa" también incluye las otras sustancias activas.

Ejemplo A

Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

25 Composición:

1 comprimido contiene:

sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg

polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg
	220,0 mg

Método de preparación:

- 5 La sustancia activa, la lactosa y el almidón se mezclan juntos y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de tamizar (tamaño de malla 2,0 mm) la composición húmeda y secar en un secador de tipo rejilla a 50°C, se tamiza de nuevo (tamaño de malla 1,5 mm) y se añade el lubricante. La mezcla terminada se comprime para formar comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg

- 10 Diámetro: 10 mm, biplano, con facetas en ambos lados y una ranura en un lado.

Ejemplo B

Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:

15	sustancia activa	150,0 mg
	lactosa en polvo	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
	sílice coloidal	10,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
20	estearato de magnesio	1,0 mg
		300,0 mg

Preparación:

- 25 La sustancia activa mezclada con la lactosa, el almidón de maíz y la sílice se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se hace pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,5 mm. Los gránulos, secados a 45°C, se hacen pasar de nuevo a través del mismo tamiz y se mezclan con la cantidad especificada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se comprimen los comprimidos.

Peso del comprimido: 300 mg

Troquel: 10 mm, plano

Ejemplo C

- 30 Cápsulas de gelatina dura que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 cápsula contiene:

	sustancia activa	150,0 mg
	almidón de maíz (secado)	aprox. 180,0 mg
35	lactosa (en polvo)	aprox. 87,0 mg
	estearato de magnesio	3,0 mg
		aprox. 420,0 mg

Preparación:

La sustancia activa se mezcla con los excipientes, se hace pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,75 mm y se mezcla de forma homogénea utilizando un aparato adecuado. La mezcla finalizada se carga en cápsulas de gelatina duras de tamaño 1,

- 5 Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg
Cubierta de la cápsula: cápsula de gelatina dura de tamaño 1,

Ejemplo D

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

- 10 1 supositorio contiene:
- | | | |
|--|----------|------------|
| sustancia activa | 150,0 mg | |
| polietilenglicol 1500 | | 550,0 mg |
| polietilenglicol 6000 | | 460,0 mg |
| monoestearato de sorbitán polioxietileno | | 840,0 mg |
| 15 | | 2,000,0 mg |

Preparación:

Después de haber fundido la masa para supositorios, la sustancia activa se distribuye homogéneamente en la misma y la masa fundida se vierte en moldes enfriados rápidamente.

Ejemplo E

- 20 Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

Composición:

- sustancia activa 10,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N c.s.
agua bidestilada hasta 2,0 ml

- 25 Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se esteriliza mediante filtración y se transfiere a ampollas de 2 ml.

Ejemplo F

Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

- 30 Composición:

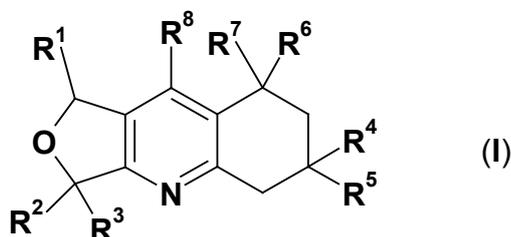
- sustancia activa 50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N c.s.
agua de doble destilación hasta 10,0 ml

Preparación:

- 35 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se esteriliza mediante filtración y se transfiere a ampollas de 10 ml.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

- 5 R^1 es fenilo sustituido con R^{11} y/o R^{12} y/o R^{13} o piridilo sustituido con R^{11} y/o R^{12} y/o R^{13} , donde
- R^{11} es halógeno, ciano, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquil C3-7-alcoxi C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor,
- 10 R^{12} es halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor,
- R^{13} es halógeno,
- R^2 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- R^3 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- 15 o R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcano C3-7, estando dicho anillo cicloalcano C3-7 opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor,
- R^4 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- R^5 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- 20 o R^4 y R^5 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcano C3-7, estando dicho anillo cicloalcano C3-7 opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor,
- R^6 es hidroxilo, halógeno, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor,
- 25 R^7 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- o R^6 y R^7 tomados juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo ($>C=O$) u oxima ($>C=N-OH$),
- R^8 es alquilo C1-9, R^{80} o R^{80} -alquilo C1-4, donde
- 30 R^{80} es cicloalquilo C3-7, cicloalquenilo C3-7, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde dicho R^{80} está opcionalmente sustituido con R^{81} y/o R^{82} , donde
- R^{81} es halógeno, ciano, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, alquilcarbonilo C1-4, alcoxycarbonilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor, donde cada uno de dichos alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilcarbonilo C1-4 y alcoxycarbonilo C1-4 puede estar opcionalmente sustituido con R^{810} , donde
- 35 R^{810} es cicloalquilo C3-7, cicloalquenilo C3-7, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde dicho R^{810} está opcionalmente sustituido con R^{811} y/o R^{812} , donde

- R⁸¹¹ es halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor
- R⁸¹² es halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor
- 5 R⁸² es halógeno, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor o alcoxi C1-4 sustituido completa o parcialmente con flúor,
- los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.
2. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- R¹ es fenilo sustituido con R¹¹ y/o R¹² y/o R¹³ o piridilo sustituido con R¹¹, donde
- 10 R¹¹ es flúor, terc-butilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,
R¹² es flúor o trifluorometilo,
R¹³ es flúor,
R² es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo,
R³ es hidrógeno, metilo o etilo,
- 15 o R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano o ciclohexano,
R⁴ es hidrógeno, metilo, isopropilo o isobutilo,
R⁵ es hidrógeno o metilo,
- 20 o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano,
R⁶ es hidroxilo, flúor o metoxi,
R⁷ es hidrógeno o metilo,
- o R⁶ y R⁷ tomados juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo (>C=O) u oxima (>C=N-OH),
- 25 R⁸ es alquilo C1-4, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o fenilo sustituido con R⁸¹ y/o R⁸², donde
R⁸¹ es flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,
R⁸² es flúor o trifluorometilo,
- los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.
- 30 3. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
R¹ es fenilo sustituido con R¹¹ y/o R¹² y/o R¹³ o piridilo sustituido con R¹¹, donde
R¹¹ es flúor, terc-butilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,
R¹² es flúor o trifluorometilo,
R¹³ es flúor,
- 35 o bien
R² es etilo, propilo o isopropilo, y
R³ es hidrógeno,
o

- R^2 es metilo, y
 R^3 es hidrógeno,
 o
 R^2 es metilo, y
 5 R^3 es metilo,
 o
 R^2 es hidrógeno, y
 R^3 es hidrógeno,
 o R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano,
 10 o R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano,
 o bien
 R^4 es isopropilo o isobutilo, y
 R^5 es hidrógeno;
 o
 15 R^4 es metilo, y
 R^5 es metilo,
 o
 R^4 es hidrógeno, y
 R^5 es hidrógeno;
 20 o R^4 y R^5 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano
 ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano,
 o bien
 R^6 es flúor o metoxi, y
 R^7 es hidrógeno,
 25 o
 R^6 es hidroxilo, y
 R^7 es metilo,
 o
 R^6 es hidroxilo, y
 30 R^7 es hidrógeno,
 o R^6 y R^7 tomados juntos y con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo ($>C=O$) u oxima
 ($>C=N-OH$),
 R^8 es alquilo C1-4, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo,
 tetrahidropiranilo o fenilo sustituido con R^{81} y/o R^{82} , donde
 35 R^{81} es flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,
 R^{82} es flúor o trifluorometilo,

los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

4. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es trifluorometil-fenilo,

o bien

5 R² es etilo, y

R³ es hidrógeno,

o

R² es isopropilo, y

R³ es hidrógeno,

10 o

R² es metilo, y

R³ es hidrógeno,

o

R² es metilo, y

15 R³ es metilo,

o R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano,

o R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano,

o bien

R⁴ es metilo, y

20 R⁵ es metilo,

o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano,

o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclobutano,

o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano,

o R⁴ y R⁵ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano,

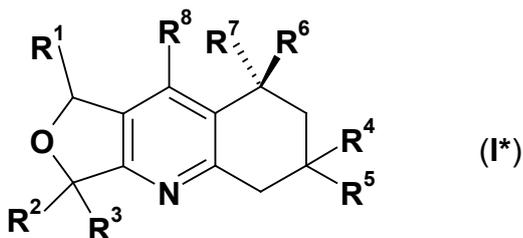
25 R⁶ es hidroxilo,

R⁷ es hidrógeno,

R⁸ es isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniilo o fluorofenilo,

los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que es de fórmula I*



que comprende uno o más de los siguientes:

R¹ es 4-trifluorometil-fenilo o 3-trifluorometil-fenilo;

R² es metilo, y

R³ es metilo, o

5 R² es metilo, y

R³ es hidrógeno, o

R² y R³ juntos y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano, o

R² y R³ juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano;

R⁴ es metilo, y

10 R⁵ es metilo;

R⁶ es hidroxilo, y

R⁷ es hidrógeno;

y

R⁸ es isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo o 4-fluorofenilo;

15 los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que es de fórmula I* como se ha definido en la reivindicación 5

que comprende uno o más de los siguientes:

R¹ es 4-trifluorometil-fenilo;

20 o bien

R² es metilo, y

R³ es metilo,

o

R² es metilo, y

25 R³ es hidrógeno;

R⁴ es metilo, y

R⁵ es metilo;

R⁶ es hidroxilo, y

R⁷ es hidrógeno;

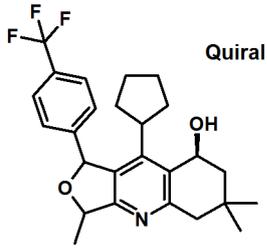
30 y

R⁸ es ciclopentilo o ciclohexilo;

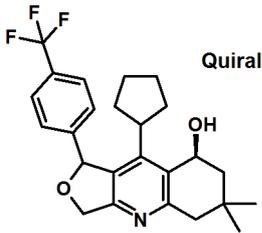
los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

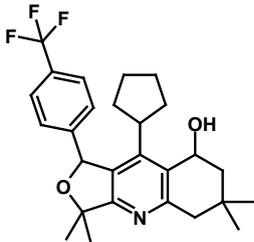
8-(S)-9-Ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol



8-(S)-9-Ciclopentil-6,6-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol

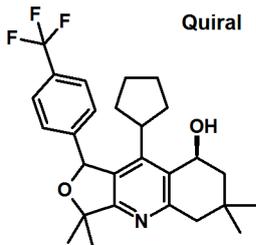


9-Ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol

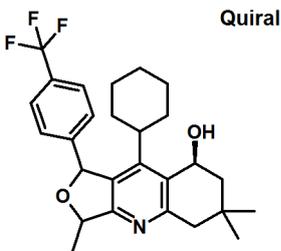


5

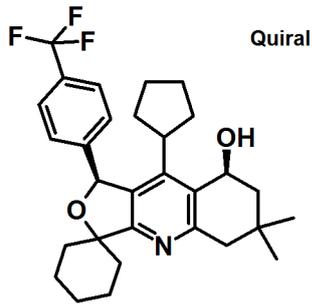
8-(S)-9-Ciclopentil-3,3,6,6-tetrametil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol



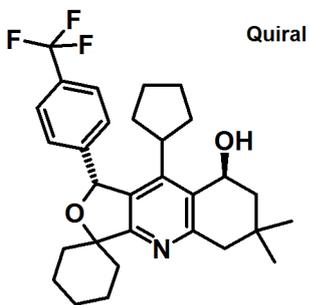
8-(S)-9-Ciclohexil-3,6,6-trimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4-b]quinolin-8-ol



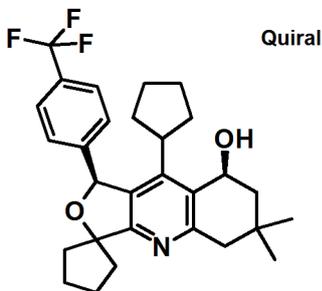
10 (1'S,8'S)-9'-Ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,3'-furo[3,4-b]quinolin]-8'-ol



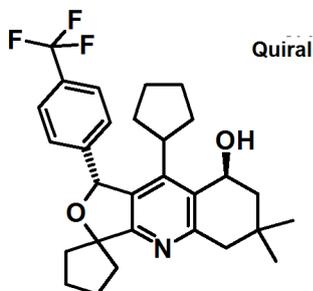
(1'R,8'S)-9'-Ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,3'-furo[3,4-b]quinolin]-8'-ol



5 (1'S,8'S)-9'-Ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,3'-furo[3,4-b]quinolin]-8'-ol

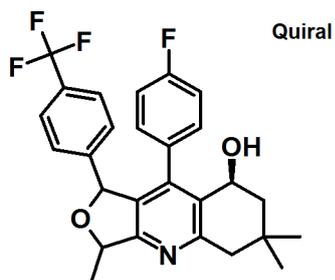


(1'R,8'S)-9'-Ciclopentil-6',6'-dimetil-1'-(4-(trifluorometil)fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,3'-furo[3,4-b]quinolin]-8'-ol

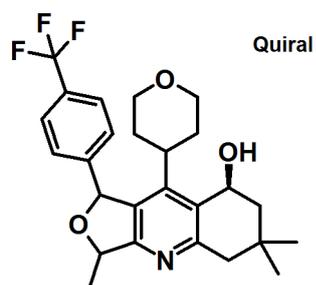


10

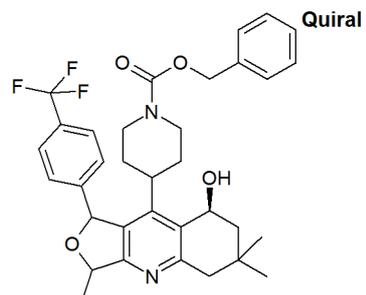
(8S)-9-(4-Fluorofenil)-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-8-ol



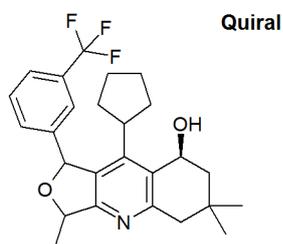
(8S)-3,6,6-Trimetil-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-8-ol



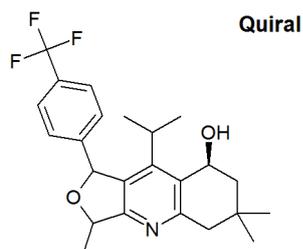
5 4-((8S)-8-Hidroxi-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-9-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



(8S)-9-Ciclopentil-3,6,6-trimetil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-8-ol

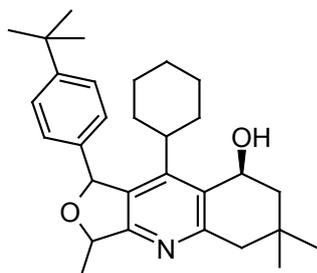


(8S)-9-Isopropil-3,6,6-trimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,5,6,7,8-hexahidrofuro[3,4-b]quinolin-8-ol



, y

8-(S)-1-(4-terc-Butil-fenil)-9-ciclohexil-3,6,6-trimetil-1,3,5,6,7,8-hexahidro-furo[3,4b]quinolin-8-ol



los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

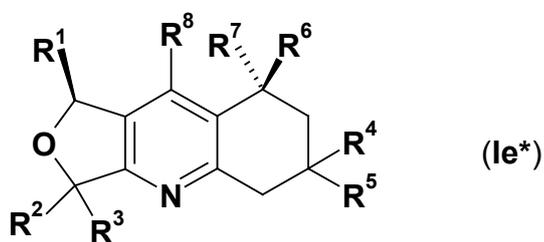
- 5 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^2 es metilo, y R^3 es metilo,

los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^2 y R^3 juntos y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentano, los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^2 y R^3 juntos, y con inclusión del átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexano, los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

- 15 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 que es de fórmula Ie*



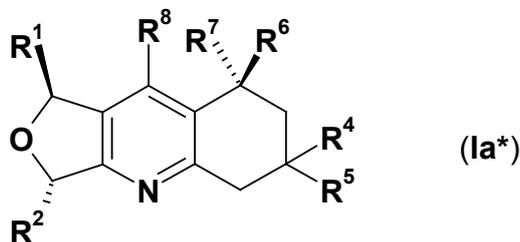
los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^2 es metilo, y R^3 es hidrógeno,

20

los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 que es de fórmula la*



los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales del mismo.

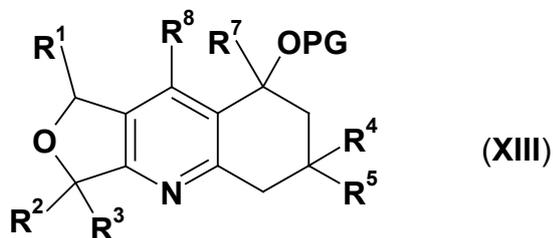
5 14. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

10 15. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para preparar una composición farmacéutica que es adecuado para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares o trastornos relacionados.

16. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo se incorpora en uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

15 17. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I como se ha representado en la reivindicación 1, donde R⁶ es hidroxilo, comprendiendo dicho proceso

a) desproteger un compuesto de fórmula XIII



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y

PG se refiere a un grupo protector adecuado,

20 y, si se requiere, el compuesto de fórmula I, obtenido de esta manera, se resuelve en sus enantiómeros o diastereómeros,

y, si se desea, el compuesto de fórmula I se convierte en las sales de los mismos, particularmente para uso farmacéutico en las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos o bases inorgánicas u orgánicas.