

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 315**

51 Int. Cl.:
C07D 215/22 (2006.01)
C07D 215/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07741046 .2**
96 Fecha de presentación: **29.03.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2007728**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TETRAHIDROQUINOLINA.**

30 Prioridad:
30.03.2006 JP 2006092783
30.11.2006 JP 2006322845

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.02.2012

73 Titular/es:
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:
OKAMOTO, Masaki;
SAKURAGI, Akira;
MORI, Yoshikazu;
HAMADA, Takeshi;
KUBOTA, Hitoshi;
NAKAMURA, Yoshinori;
HIGASHIJIMA, Takanori y
HAYASHI, Norimitsu

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 374 315 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

Un procedimiento para preparar derivados de tetrahydroquinolina

5 **Campo técnico**

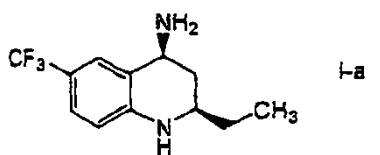
La presente invención se refiere a procedimientos para preparar derivados de tetrahydroquinolina que tienen una actividad inhibitoria contra la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), muestran efectos de aumento del nivel de colesterol HDL y disminución del nivel de colesterol LDL y pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tales como enfermedades arterioscleróticas, hiperlipidemia, dislipidemia y similares, y también se refiere a procedimientos para preparar productos intermedios sintéticos de los mismos.

Técnica anterior

15 Los inhibidores de CETP son eficaces para inhibir la transferencia de éster de colesterol de HDL a LDL o a VLDL, aumentando así el colesterol HDL que tiende a prevenir arteriosclerosis a la vez que reduce el colesterol LDL que tiende a promover arteriosclerosis y, por tanto, se espera que proporcione un nuevo medio médico útil como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades arterioscleróticas, hiperlipidemia o dislipidemia.

20 Y se conocen derivados de tetrahydroquinolina ópticamente activos como inhibidores de CETP. Véanse los documentos WO 00/17164, WO 00/17165, WO 00/17166, WO 2006/012093, WO 2005/095409 y US 6.197.786.

Muchos de los derivados de tetrahydroquinolina descritos en las bibliografías de patentes anteriores tienen una estructura común de (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il-amina como se muestra en la fórmula de I-a:



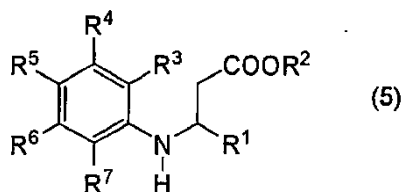
30 y el compuesto I-a se considera que es útil como producto intermedio sintético de los derivados de tetrahydroquinolina ópticamente activos descritos anteriormente.

Procedimientos típicos para preparar los derivados de tetrahydroquinolina se describen, por ejemplo, en las bibliografías de patentes anteriores. Por ejemplo, resolución óptica (documento Tokkyo Kokai 2001-163859), síntesis asimétrica (documento WO02/08869) y síntesis asimétrica usando un catalizador de rutenio (documento WO2004/074255) se describen como procedimientos para preparar derivados de tetrahydroquinolina ópticamente activos.

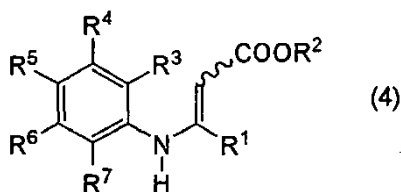
40 En los procedimientos de preparación de derivados de tetrahydroquinolina ópticamente activos hubo dificultades debido a la resolución óptica e/o introducciones y escisiones de grupos protectores. Específicamente, una resolución óptica se requiere en una etapa de preparación del compuesto objetivo de éster etílico de ácido 2-etil-4-amino-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-carboxílico como se muestra en el esquema de reacción de la bibliografía de patentes (documento Tokkyo Kokai 2001-163859).

45 Además, se requiere una introducción y escisión de un grupo protector en una etapa de preparación asimétrica de éster isopropílico de ácido 4-[acetil-(3,5-dimetilbencil)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico a partir de amida de ácido (R)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-pentanocarboxílico como se muestra en el Esquema de reacción B del documento WO 02/088069.

50 Además, se requiere un catalizador de rutenio caro en una etapa de preparación de un compuesto (5)



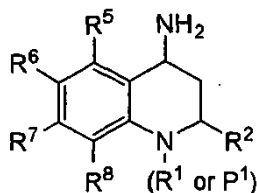
en el que los símbolos tienen el mismo significado que se define en el documento WO 2004/074255, por reducción asimétrica de un compuesto (4)



en el que los símbolos tienen el mismo significado que se define en el documento WO 2004/074255, y todavía se desea un procedimiento menos caro.

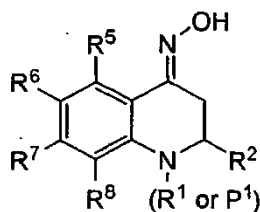
5 Un derivado de tetrahydroquinolin-4-ona que tiene una estructura química similar a la del compuesto I-a puede prepararse por una reacción de ciclación de ácido 3-(2-yodofenilamino)-propiónico con pentóxido de fósforo, pero no podría prepararse con ácido polifosfórico (J. Med. Chem., 47(22), 5467-5481(2004)). Sin embargo, en un caso de ácido 4-(4-trifluorometilfenil)butírico que tiene el grupo trifluorometilo en la posición para del anillo de fenilo, la
10 reacción de ciclación similar no avanzó bajo la misma condición (Tetrahedron Lett., 44, 4007-4010(2003)).

Como un procedimiento para preparar un racemato del compuesto I-a, el documento WO 00/17164 desvela la preparación de un compuesto V



V

15 en la que los símbolos tienen el mismo significado que se define en el documento WO 00/17164, mediante reducción de un compuesto de oxima XIII



XIII

20 en la que los símbolos tienen el mismo significado que se define en el documento WO 00/17164, usando aleación de Ni-Al. Sin embargo, no se describe una condición de reacción de reducción estereoselectiva.

25 Adicionalmente, se sabe que el derivado de tetrahydroquinolina que tiene una estructura química similar al compuesto I-a puede prepararse por reacción de ciclación de propiliden-(4-trifluorometil-fenil)-amina con una vinilamina protegida como se muestra en una bibliografía de patentes (documento WO 00/17164, Ejemplo 7B) y una bibliografía (Organic Process Research & Development 2006, 10, 464-471, Esquema 2). Sin embargo, se requiere un procedimiento de resolución en la etapa final para obtener el derivado de tetrahydroquinolina ópticamente activo
30 ya que la reacción de ciclación proporciona un producto racémico, y el rendimiento del derivado de tetrahydroquinolina ópticamente activo no es satisfactorio.

Divulgación de la invención

35 La presente invención proporciona procedimientos para preparar derivados de tetrahydroquinolina ópticamente activos que puedan usarse para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tales como enfermedades arterioscleróticas, hiperlipidemia, dislipidemia y similares, y para proporcionar procedimientos para preparar productos intermedios sintéticos de los mismos.

40 Los inventores han estudiado ampliamente para encontrar un procedimiento para preparar los derivados de

tetrahidroquinolina ópticamente activos y el compuesto I-a con menos etapas en el que no sea necesaria una resolución óptica e/o introducción/escisión de grupos protectores.

5 Además, los inventores han estudiado ampliamente la reacción de ciclación de ácido (R)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-valérico que tiene un sustituyente de trifluorometilo y sustituyente no voluminoso. Como resultado, han encontrado que la reacción de ciclación no puede llevarse a cabo en condiciones básicas empleando butil-litio o en condiciones ácidas empleando ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico, pero que puede llevarse a cabo en condiciones empleando tanto pentóxido de fósforo como ácido metanosulfónico.

10 Además, los inventores han estudiado ampliamente la reducción estereoselectiva de la oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona o la O-metil-oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona. Han encontrado que la reducción estereoselectiva no puede llevarse a cabo en condiciones empleando platino, rodio, rutenio, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, etc., pero que puede llevarse a cabo en condiciones empleando un catalizador de paladio, que es ventajoso para el uso industrial, para preparar el compuesto I-a.

15 La presente invención proporciona la materia descrita en las reivindicaciones.

20 Como se usa en este documento, el término "halo", "átomo de halógeno" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

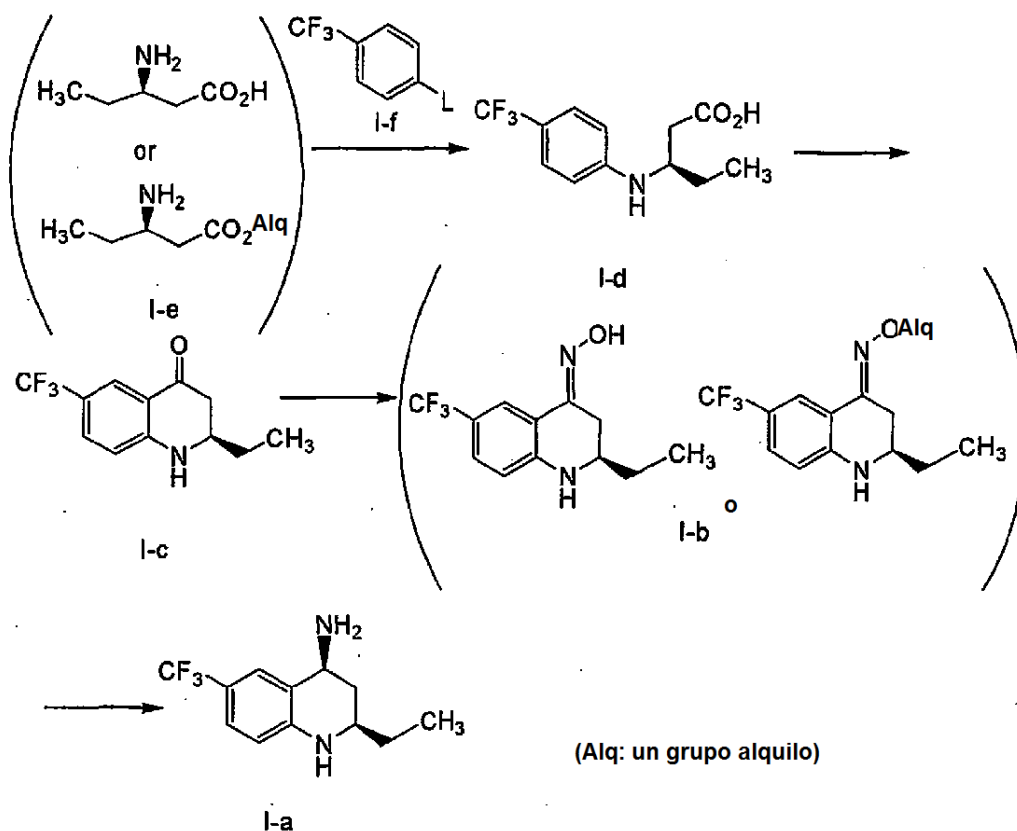
25 El término "grupo alquilo" o "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificada que tiene 1 a 10 átomos de carbono y una cadena de hidrocarburo saturado cíclico que tiene 3 a 10 átomos de carbono. Como cadena de hidrocarburo lineal o ramificada se prefieren aquellas que tienen 2 a 10 átomos de carbono y son más preferidas aquellas que tienen 2 a 6 carbonos. Otros ejemplos preferidos son grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, especialmente aquellos que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupo alquilo incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo e isohexilo, y similares.

30 El término "grupo alcoxi" o "alcoxi" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono y un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 10 átomos de carbono. Como cadena de hidrocarburo lineal o ramificada se prefieren aquellas que tienen 2 a 10 átomos de carbono y son más preferidas aquellas que tienen 2 a 6 carbonos. Otros ejemplos preferidos son grupos alcoxi de cadena lineal que tienen 1 a 6 átomos de carbono, especialmente aquellos que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupo alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, terc-pentoxi, hexoxi e isohexoxi, y similares.

35 En la presente invención, fenilo o naftilo se usa normalmente como "arilo" o "grupo arilo".

40 A continuación se muestra el esquema de reacción en el que los símbolos tienen el mismo significado que se definen anteriormente.

(Tabla en página siguiente)



(1) Un procedimiento de preparación del compuesto I-d

- 5 El compuesto I-d puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto I-e con el compuesto I-f en presencia de un catalizador metálico, si se desea, en presencia o ausencia de una base en un disolvente adecuado.

10 Como base pueden usarse preferentemente, por ejemplo, hidróxido de metal alcalino que incluye hidróxido sódico, hidróxido potásico; hidróxido de metal alcalinotérreo que incluye hidróxido de bario; alcóxido de metal alcalino que incluye metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio; carbonato de metal alcalino que incluye carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio; bicarbonato de metal alcalino que incluye bicarbonato sódico, bicarbonato potásico; fosfato de metal alcalino que incluye fosfato de potasio; aminas que incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, metilpiperidina, dicitclohexilmetilamina; piridinas que incluyen piridina, 4-dimetilaminopiridina.

15 Adicionalmente, la reacción avanza más preferentemente cuando se añade N,N-dimetilformamida, N,N'-dimetiletildiamina, 1,10-fenantrolina, etilenglicol y/o fenilfenol.

20 Ejemplos del catalizador metálico incluyen un catalizador de paladio y un catalizador de cobre. Como catalizador de paladio puede usarse preferentemente acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, dicloro-bis(trifenilfosfina) paladio, diclorobis(tri-o-tolilfosfina) paladio, acetato de bis(trifenilfosfina)paladio y similares. Como catalizador de cobre puede usarse preferentemente yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre, acetato de cobre, trifluorometanosulfonato de cobre y similares.

25 Cualquier disolvente que no perturbe la reacción puede usarse preferentemente, y ejemplos de un disolvente tal incluyen agua; éteres que incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima; hidrocarburos que incluyen benceno, tolueno, hexano, xileno; alcoholes que incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, terc-butanol; ésteres que incluyen acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo; disolventes polares que incluyen acetona, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y similares, o una mezcla de los mismos. En la presente reacción se prefieren etanol, dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo.

35 El grupo saliente incluye un átomo de halógeno que incluye átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y un grupo sulfoniloxi sustituido que incluye grupo metanosulfoniloxi, grupo p-toluenosulfoniloxi, grupo trifluorometanosulfoniloxi

(2) Preparación del compuesto I-c

5 El compuesto I-c puede prepararse haciendo reaccionar pentóxido de fósforo con el compuesto I-d, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido sulfónico orgánico o siloxano orgánico junto con pentóxido de fósforo.

En la presente reacción, el pentóxido de fósforo se usa como agente deshidratante.

10 Ejemplos del ácido sulfónico orgánico usado junto con pentóxido de fósforo incluyen un ácido sulfónico líquido a temperatura ambiente tal como ácido sulfónico alifático o ácido sulfónico aromático, y más específicamente ácido alquilsulfónico o ácido bencenosulfónico. El ejemplo más preferible es ácido alquil C₁₋₄-sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico y similares.

15 Ejemplos del siloxano orgánico usado en la reacción junto con pentóxido de fósforo incluyen un siloxano líquido a temperatura ambiente tal como polialquilsiloxano (por ejemplo, hexametildisiloxano).

Ejemplos preferidos del ácido sulfónico orgánico incluyen ácido metanosulfónico, y ejemplos preferidos del siloxano orgánico incluyen hexametildisiloxano.

20 En la presente invención, el reactivo de Eaton consiste en pentóxido de fósforo y el ácido metanosulfónico es el más preferible.

En la presente reacción es esencial usar pentóxido de fósforo.

25 La reacción puede llevarse a cabo sin usar un disolvente ya que el ácido sulfónico orgánico o el siloxano orgánico en forma de un líquido se usa preferentemente junto con pentóxido de fósforo. Sin embargo, en el procedimiento de la presente invención, un disolvente puede usarse adicionalmente con el fin de hacer la manipulación más sencilla y promover la reacción, aunque el ácido sulfónico orgánico o el siloxano orgánico se usen en forma de un líquido. Normalmente se usa un disolvente si el ácido sulfónico orgánico o el siloxano orgánico no está en forma de un líquido. Ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares); hidrocarburos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, trifluorometilbenceno y similares); éteres (por ejemplo, anisol, dietilglicol, éter dietílico, éter dimetílico y similares); nitrilos (por ejemplo, benzonitrilo y similares); y ésteres (por ejemplo, acetato de butilo y similares). Entre ellos se prefieren hidrocarburos aromáticos, y es preferible especialmente tolueno o xileno.

35 La cantidad del agente deshidratante usado en la reacción es aproximadamente 1 a 10 equivalentes, preferentemente aproximadamente 2 a 4 equivalentes por equivalente del compuesto I-d.

40 La cantidad del ácido sulfónico orgánico o el siloxano orgánico usado en la reacción es aproximadamente 15 a aproximadamente 40 equivalentes, preferentemente aproximadamente 20 a aproximadamente 30 equivalentes por equivalente del compuesto I-d.

45 La reacción puede llevarse a cabo preferentemente con calentamiento a aproximadamente 50 a aproximadamente 120°C, preferentemente a aproximadamente 60 a aproximadamente 100°C, más preferentemente a aproximadamente 65 a aproximadamente 75°C. En la presente invención, el tiempo de reacción es aproximadamente 15 minutos a 7 horas, preferentemente aproximadamente 2 a 4 horas. La reacción puede llevarse a cabo con agitación.

(3) Preparación del compuesto I-b

50 El compuesto I-b puede prepararse mediante un procedimiento convencional normalmente usado para la preparación de oximas y, por ejemplo, haciendo reaccionar hidroxilamina, alcoxilamina libre o una sal de las mismas con el compuesto I-c en un disolvente adecuado.

55 Cuando se hace reaccionar hidroxilamina puede usarse la propia hidroxilamina o la hidroxilamina recientemente preparada *in situ* por neutralización de la sal de hidroxilamina en el disolvente de reacción.

60 Ejemplos de la sal de hidroxilamina incluyen una sal con ácidos minerales (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y similares) y una sal con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tricloroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 1,5-naftalensulfónico y similares).

65 Cualquier sustancia básica puede usarse como base para neutralizar la sal de hidroxilamina, y pueden usarse bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, carbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato sódico y similares) y bases orgánicas (por ejemplo, aminas primarias que incluyen metilamina, etilamina, anilina; aminas secundarias que incluyen dimetilamina, dietilamina; aminas terciarias

que incluyen trietilamina, trimetilamina, dietilaminina, diisobutilmetilamina; heterociclos básicos que incluyen piridina, piperidina, morfolina, 2-metilpiridina, 2,6-lutidina).

5 Como sal de hidroxilamina se prefieren una sal de ácido clorhídrico y una sal de ácido sulfúrico de hidroxilamina ya que están comercialmente disponibles.

Como base para neutralizar la sal de hidroxilamina se prefieren piridina y acetato sódico y similares.

10 Adicionalmente, una disolución acuosa de hidroxilamina también está disponible como una forma libre de la misma. La reacción puede llevarse a cabo en la disolución acuosa.

15 Cualquier disolvente que disuelva hidroxilamina puede usarse como disolvente y, por ejemplo, pueden usarse acetato de etilo, n-heptano, alcohol isopropílico, metanol, etanol, butanol, metil-Cellosolve, etil-Cellosolve, acetona, dioxano, 2-metoxi-propanol, éter, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, ácido acético, agua y diglima. Se prefiere metanol, etanol, acetato de etilo, n-heptano, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, agua, o una mezcla de los mismos ya que la hidroxilamina no reacciona con estos disolventes dando impurezas.

La reacción se lleva a cabo a -10°C a 100°C , preferentemente a 0°C a 60°C , y más preferentemente a 40°C a 50°C .

20 Como condición de reacción se prefiere condición neutra o básica, y se prefiere el intervalo de pH de 7,0 a 14,0, especialmente el intervalo de pH de 8,0 a 12,0.

(4) Un procedimiento de preparación del compuesto I-a o una sal del mismo

25 El compuesto I-a o una sal del mismo pueden prepararse reduciendo el compuesto I-b y seguido de conversión del producto en una sal del mismo, si se desea.

30 La reducción se lleva a cabo en un disolvente adecuado bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio.

Ejemplos del catalizador de paladio incluyen paladio sobre carbón, haluro de paladio tal como cloruro de paladio, sal orgánica de paladio tal como acetato de paladio y similares, y es preferible paladio sobre carbón.

35 La reducción se lleva a cabo preferentemente a presión media (1 a 50 atm (0,1 a 5,1 MPa)), más preferentemente a 2 a 30 atm (0,2 a 3,0 MPa), y lo más preferentemente a 5 a 25 atm (0,5 a 2,5 MPa).

La reducción se lleva a cabo preferentemente a 0°C a 80°C , más preferentemente a 25°C a 50°C .

40 Cualquier disolvente que no perturbe la reacción puede usarse preferentemente, y ejemplos de un disolvente tal incluyen éteres que incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima; hidrocarburos que incluyen benceno, tolueno, hexano, xileno; alcoholes que incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, terc-butanol; ésteres que incluyen acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo; disolventes polares que incluyen acetona, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y similares, o una mezcla de los mismos. En la presente reacción se prefieren etanol, alcohol isopropílico, dioxano, tolueno y N,N-dimetilformamida.

45 Un procedimiento de formación de una sal se completa fácilmente añadiendo un agente de formación de sales. La sal resultante puede obtenerse por filtración, o recuperarse evaporando el disolvente.

50 Cualquier sustancia ácida puede usarse como agente de formación de sales, y ejemplos de una sal adecuada se revisan en la bibliografía (Berge y col., J. Pharm. Sci., 66:1-19(1977)). Ejemplos de las sales incluyen clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, formiato, gluconato, succinato, piruvato, oxalato, oxaloacetato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares.

55 (5) Un procedimiento de preparación del compuesto I

El compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse introduciendo $-\text{R}^{\text{A}5}$, $-\text{R}^{\text{A}1}$ y $-\text{R}^{\text{A}4}$ - $\text{R}^{\text{A}10}$ respectivamente al compuesto I-a o una sal del mismo, y una conversión posterior del producto en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si se desea.

60 El orden de introducción de $-\text{R}^{\text{A}5}$, $-\text{R}^{\text{A}1}$ y $-\text{R}^{\text{A}4}$ - $\text{R}^{\text{A}10}$ no se especifica necesariamente.

65 El compuesto I también puede prepararse introduciendo $-\text{R}^{\text{A}5}$ al compuesto I-a o una sal del mismo, y luego introduciendo $-\text{R}^{\text{A}1}$ y $-\text{R}^{\text{A}4}$ - $\text{R}^{\text{A}10}$ respectivamente. En este caso, el orden de introducción de $-\text{R}^{\text{A}1}$ y $-\text{R}^{\text{A}4}$ - $\text{R}^{\text{A}10}$ no se especifica particularmente.

Además, el compuesto I también puede prepararse introduciendo $-R^{A5}$ al compuesto I-a o una sal del mismo, y luego introduciendo $-R^{A1}$, y luego introduciendo $-R^{A4}-R^{A10}$.

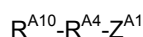
5 Además, el compuesto I también puede prepararse introduciendo $-R^{A5}$ al compuesto I-a o una sal del mismo, y luego introduciendo $-R^{A4}-R^{A10}$, y luego introduciendo $-R^{A1}$.

10 Si es necesaria una etapa de protección/desprotección de un grupo funcional en la preparación del compuesto I descrito anteriormente, puede usarse apropiadamente un procedimiento convencional. Una explicación general de los grupos protectores y su uso se describe en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Nueva York, 1991.

15 Los símbolos del compuesto I tienen el mismo significado que los del documento WO 2005/095409, siempre que la definición de R^{A1} , R^{A4} , R^{A5} y R^{A10} sean las mismas que R^1 , R^4 , R^5 y R^{10} del documento WO 2005/095409, respectivamente.

$-R^{A4}-R^{A10}$, $-R^{A5}$ y $-R^{A1}$ pueden introducirse según los procedimientos descritos en el documento WO 2005/095409, página 56, línea 16 - página 89, línea 14.

20 $-R^{A4}-R^{A10}$ se introduce usando un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que Z^{A1} significa un grupo saliente y los otros símbolos tienen el mismo significado que se describe antes.

25 La introducción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base.

Ejemplos del grupo saliente incluyen un átomo de halógeno que incluye un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y un grupo sulfoniloxi sustituido que incluye un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi y un grupo trifluorometanosulfoniloxi.

30 Una base convencional puede usarse como base y pueden usarse preferentemente, por ejemplo, hidruro de metal alcalino que incluye hidruro de sodio, hidruro de potasio; hidróxido de metal alcalino que incluye hidróxido sódico, hidróxido potásico; hidróxido de metal alcalinotérreo que incluye hidróxido de bario; alcóxido de metal alcalino que incluye metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio; carbonato de metal alcalino que incluye carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio; hidrogenocarbonato de metal alcalino que incluye hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio; aminas que incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, metilpiperidina, dimetilnilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno; yoduro de tetrabutilamonio, piridinas que incluyen piridina, dimetilaminopiridina.

40 Cualquier disolvente que no perturbe la reacción puede usarse preferentemente, y ejemplos de un disolvente tal incluyen, por ejemplo, hidrocarburos que incluyen pentano, hexano; hidrocarburos aromáticos que incluyen benceno, tolueno, nitrobenzono; hidrocarburos halogenados que incluyen diclorometano, cloroformo; éteres que incluyen éter dietílico, éter terc-butilmetílico, tetrahidrofurano; amidas que incluyen dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetilimidazolin-2-ona; sulfóxidos que incluyen sulfóxido de dimetilo; alcoholes que incluyen metanol, etanol; ésteres que incluyen acetato de etilo, acetato de butilo; cetonas que incluyen acetona, metiletilcetona; nitrilos que incluyen acetonitrilo; agua, o un disolvente mixto de los mismos.

50 La reacción se lleva a cabo normalmente de con enfriamiento a con calentamiento, preferentemente de -78°C a 200°C , más preferentemente de -30°C a 100°C .

$-R^{A5}$ se introduce usando un compuesto de la siguiente fórmula:



55 en la que Z^{A4} significa un grupo saliente y el otro símbolo tiene el mismo significado que se describe antes.

Ejemplos del grupo saliente incluyen un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y un grupo sulfoniloxi sustituido tal como un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi y un grupo trifluorometanosulfoniloxi.

60 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como tolueno, 1,4-dioxano, dimetilformamida, 1,3-dimetilimidazolidinona y similares, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina y similares, o la ausencia de una base, de a temperatura ambiente a con calentamiento.

65 Además, la reacción puede llevarse a cabo añadiendo un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio y una fosfina tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-

binaftilo y 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo en presencia de una base tal como terc-butóxido de sodio de a temperatura ambiente a con calentamiento, si se desea.

-R^{A1} se introduce haciendo reaccionar un compuesto



en la que Z^{A5} significa un grupo saliente y el otro símbolo tiene el mismo significado que se describe antes.

La introducción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base.

Ejemplos del grupo saliente incluyen un átomo de halógeno que incluye un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y un grupo sulfoniloxi sustituido que incluye un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi y un grupo imidazolilo que incluye un grupo imidazolilo y un grupo N-metilimidazolilo.

Como base puede usarse una base convencional, y puede usarse preferentemente, por ejemplo, hidruro de metal alcalino que incluye hidruro de sodio, hidruro de potasio; hidróxido de metal alcalino que incluye hidróxido sódico, hidróxido potásico; hidróxido de metal alcalinotérreo que incluye hidróxido de bario; alcóxido de metal alcalino que incluye metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio; carbonato de metal alcalino que incluye carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio; hidrogenocarbonato de metal alcalino que incluye hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio; aminas que incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, metilpiperidina, dimetilaniлина, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno; piridinas que incluyen piridina, dimetilaminopiridina.

Cualquier disolvente que no perturbe la reacción puede usarse preferentemente, y ejemplos de un disolvente tal incluyen hidrocarburos que incluyen pentano, hexano; hidrocarburos aromáticos que incluyen clorobenceno, benceno, tolueno, nitrobenzono; hidrocarburos halogenados que incluyen diclorometano, cloroformo; éteres que incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano; amidas que incluyen dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona; sulfóxidos que incluyen sulfóxido de dimetilo; alcoholes que incluyen metanol, etanol; ésteres que incluyen acetato de etilo, acetato de butilo; cetonas que incluyen acetona, metiletilcetona; nitrilos que incluyen acetonitrilo; agua, o un disolvente mixto de los mismos.

La reacción se lleva a cabo de con enfriamiento a con calentamiento, preferentemente de -78°C a 200°C, más preferentemente de -30°C a 100°C.

Si -R^{A1} es -COXR^{A11} en la que X significa un grupo -O- o -NH-, -R^{A1} también puede introducirse, por ejemplo, haciendo reaccionar un agente carbonilante con 1-grupo amino de la estructura de tetrahydroquinolina dando un derivado activado, y posterior reacción del derivado activado con R^{A11}-X-H.

La reacción de un agente carbonilante con 1-grupo amino de la estructura de la tetrahydroquinolina puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base.

Puede usarse un agente carbonilante convencional tal como carbonildiimidazol, fosgeno, trifosgeno, cloroformiato de 4-nitrofenilo y similares.

Cualquier disolvente que no perturbe la reacción puede usarse preferentemente, y ejemplos de un disolvente tal incluyen, por ejemplo, hidrocarburos que incluyen pentano, hexano; hidrocarburos aromáticos que incluyen clorobenceno, benceno, tolueno, nitrobenzono; hidrocarburos halogenados que incluyen diclorometano, cloroformo; éteres que incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano; amidas que incluyen dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona; sulfóxidos que incluyen sulfóxido de dimetilo; alcoholes que incluyen metanol, etanol; ésteres que incluyen acetato de etilo, acetato de butilo; cetonas que incluyen acetona, metiletilcetona; nitrilos que incluyen acetonitrilo; agua, o un disolvente mixto de los mismos.

Como base puede usarse una base convencional, y puede usarse preferentemente, por ejemplo, hidruro de metal alcalino que incluye hidruro de sodio, hidruro de potasio; hidróxido de metal alcalino que incluye hidróxido sódico, hidróxido potásico; hidróxido de metal alcalinotérreo que incluye hidróxido de bario; alcóxido de metal alcalino que incluye metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio; carbonato de metal alcalino que incluye carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio; bicarbonato de metal alcalino que incluye bicarbonato sódico, bicarbonato potásico; aminas que incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, metilpiperidina, dimetilaniлина, 1,8-diaza-bicyclo[5.4.0]undeceno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno; piridinas que incluyen piridina, dimetilaminopiridina.

La reacción se lleva a cabo de con enfriamiento a con calentamiento, preferentemente de -78°C a 200°C, más preferentemente de -30°C a 100°C.

La posterior reacción del derivado activado con R^{A11} -X-H puede llevarse a cabo del mismo modo que la reacción de un agente carbonilante con 1-grupo amino de la estructura de la tetrahydroquinolina.

5 - R^{A1} también puede introducirse apropiadamente, por ejemplo, por alcanilación, alcoxicarbonilación, alquilación y similares como se describe en el documento WO 2005/095409.

El compuesto I puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si se desea.

10 Un procedimiento de formación de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se completa fácilmente añadiendo un agente de formación de sales. La sal resultante puede obtenerse por filtración, o recuperarse evaporando el disolvente.

(6) Un procedimiento de preparación del compuesto II

15 El compuesto II, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco pueden prepararse introduciendo $-R^{B1}$, $-\text{COOR}^{B4}$ y $-R^{B3}$ respectivamente al compuesto I-a o una sal del mismo, y convirtiendo en una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, enantiómero, racemato, diaestereómero o mezcla de diaestereómeros del mismo, si se desea.

20 Si es necesaria una etapa de protección/desprotección de un grupo funcional en la preparación del compuesto II descrito anteriormente, puede usarse apropiadamente un procedimiento convencional. Una explicación general de los grupos protectores y su uso se describe en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Nueva York, 1991.

25 Los símbolos del compuesto II tienen el mismo significado que los del documento WO 00/17164, siempre que la definición de R^{B1} , Y^B , W^B , X^B , Z^B , R^{B3} , Q^B , V^B , R^{B4} , Q^{B1} , V^{B1} y R^{B4} sean las mismas que R^1 , Y , W , X , Z , R^3 , Q , V , R^4 , Q^1 , V^1 , R^4 del documento WO 00/17164, respectivamente.

30 $-R^{B1}$, $-\text{COOR}^{B4}$ y R^{B3} pueden introducirse según los procedimientos descritos en el documento WO 00/17164, página 35, línea 12 - página 60, línea 22.

35 $-R^{B1}$ puede introducirse usando un procedimiento convencional que se describe, por ejemplo, en Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., Nueva York, 1989; o Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1985.

40 Más específicamente, se introduce haciendo reaccionar un cloruro de carbonilo, cloruro de sulfonilo, cloruro de sulfinilo, isocianato o tioisocianato adecuado en un disolvente aprótico polar (preferentemente diclorometano) en presencia de una base (preferentemente piridina) a aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C (preferentemente se empieza a 0°C , y luego se calienta hasta temperatura ambiente) durante 1 a 24 horas (preferentemente 12 horas).

45 $-\text{COOR}^{B4}$ se introduce haciendo reaccionar un carbonato activado adecuado (cloroformiato, dicarbonato o carbonildiimidazol, y luego un alcohol adecuado) en un disolvente polar (preferentemente diclorometano) en presencia de una cantidad en exceso de una base (preferentemente piridina) a aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C (preferentemente temperatura ambiente) durante 1 a 24 horas (preferentemente 12 horas).

$-R^{B3}$ se introduce haciendo reaccionar un ácido carboxílico activado para formar un enlace amida, y luego reduciendo la amida usando borano en un disolvente etéreo tal como tetrahydrofurano.

50 Un procedimiento de conversión en un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, se describe en el documento WO 00/17164.

(7) Un procedimiento de preparación del compuesto III

55 El compuesto III o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, enantiómero, racemato, diaestereómero o mezcla de diaestereómeros del mismo puede prepararse introduciendo $-(\text{CHR}^{C6})_n\text{-Y}^C\text{-R}^{C1}$, $-\text{R}^{C4a}$ y $-\text{R}^{C4b}$ respectivamente al compuesto I-a o una sal del mismo, y convirtiendo en una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, enantiómero, racemato, diaestereómero, o mezcla de diaestereómeros del mismo, si se desea.

60 Si es necesaria una etapa de protección/desprotección de un grupo funcional en la preparación del compuesto III descrito anteriormente, puede usarse apropiadamente un procedimiento convencional. Una explicación general de los grupos protectores y su uso se describe en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Nueva York 1991.

65 Los símbolos del compuesto III tienen el mismo significado que los del documento WO 2006/012093, siempre que la definición de Y^C , R^{C1} , R^{C7} , R^{C8} , R^{C11} , R^{C12} , R^{C4a} , R^{C10} y R^{C4b} sean las mismas que Y , R^1 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{4a} , R^{10} y

R^{4b} del documento WO 2006/012093, respectivamente.

-(CHR^{C6})_n-Y^C-R^{C1}, -R^{C4a} y -R^{C4b} pueden introducirse según los procedimientos descritos en el documento WO 2006/012093, página 22, línea 1 - página 35, línea 5.

-(CER^{C6})_n-Y^C-R^{C1} se introduce haciendo reaccionar opcionalmente cloroformiato de arilo sustituido o cloroformiato de

alquilo opcionalmente sustituido en presencia de una base orgánica tal como piridina y similares.

-R^{C4a} se introduce haciendo reaccionar un sustrato de heteroarilo activado tal como mesilato, tosilato, bromuro y similares en presencia de una base.

Como base puede usarse preferentemente, por ejemplo, hidróxido de metal alcalino que incluye hidróxido sódico, hidróxido potásico; hidróxido de metal alcalinotérreo que incluye hidróxido de bario; alcóxido de metal alcalino que incluye metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio; carbonato de metal alcalino que incluye carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio; bicarbonato de metal alcalino que incluye bicarbonato sódico, bicarbonato potásico; fosfato de metal alcalino que incluye fosfato de potasio; aminas que incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, metilpiperidina, dicitclohexilamina; piridinas que incluyen piridina, 4-dimetilaminopiridina.

-R^{C4b} se introduce haciendo reaccionar el grupo amino con benzaldehído dando una base de Schiff, y luego reduciendo la base usando un reactivo reductor tal como borohidruro de sodio y similares en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, metanol y similares.

Un procedimiento de conversión en una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, enantiómero, racemato, diaestereómero o mezcla de diaestereómeros del mismo se describe en el documento WO 2006/012093.

Efecto de la invención

La presente invención es útil para la eficiente preparación de derivados de tetrahydroquinolina ópticamente activos que tienen actividad inhibitoria de CETP y muestran efectos de aumento del nivel de colesterol HDL y disminución del nivel de colesterol LDL, y para la preparación de un producto intermedio sintético del mismo.

Según el procedimiento de la presente invención, los derivados de tetrahydroquinolina ópticamente activos y el compuesto intermedio sintético I-a pueden prepararse eficientemente con menos etapas y sin una resolución óptica y/o protección/desprotección de los grupos funcionales.

Además, el ácido (R)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-valérico con sustituyente no voluminoso puede ciclarse estereoselectivamente según el procedimiento de la presente invención

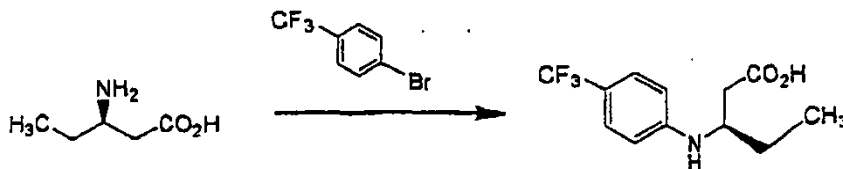
Además, la oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona o la O-alquil-oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona pueden reducirse estereoselectivamente dando el compuesto deseado I-a según el procedimiento de la presente invención.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

El procedimiento para preparar los compuestos de la presente invención se ilustra en más detalle por los ejemplos y los ejemplos de referencia

Ejemplo 1

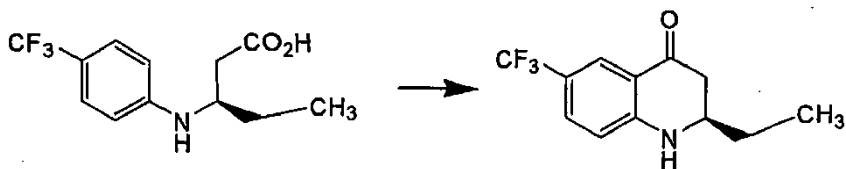
(1) Ácido (R)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-valérico



A una disolución de 1-bromo-4-trifluorometilbenceno (2530 g, 11,24 moles) y ácido (R)-3-aminovalérico (659 g, 5,63 moles) en N,N-dimetilformamida (12 litros) se añadieron yoduro de cobre (210 g, 1,10 moles) y carbonato de potasio (2330 g, 16,86 moles), y la mezcla se tapó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 100°C-120°C durante aproximadamente 60 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró a vacío a 60°C - 70°C de temperatura del baño, el residuo se disolvió en agua (6,0 litros) y la disolución se ajustó a un pH de aproximadamente 5,0 con adición de ácido clorhídrico. Se añadió acetato de etilo (6,0 litros) y la mezcla se agitó, se filtró y se lavó con acetato de etilo (2,4 litros). El filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3,6 litros). La fase orgánica se combinó y se extrajo con 25% de agua amoniacal (3,0 litros) y agua (3 litros). La fase acuosa se acidificó hasta un pH de aproximadamente 5,0 con adición de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato

de etilo (6,0 litros). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (600 g), se filtró y se lavó con acetato de etilo (2,4 litros). El filtrado se concentró a vacío a 45°C - 55°C de temperatura del baño, y el compuesto del título se obtuvo como un residuo aceitoso, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

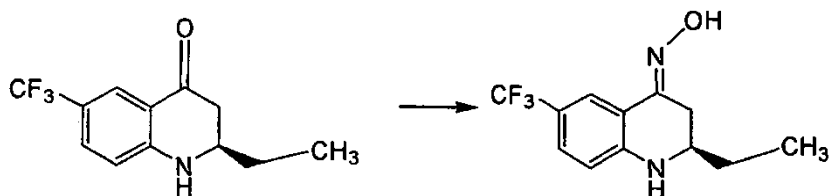
5 (2) (R)-2-Etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona



10 Se disolvió pentóxido de fósforo (600 g) en ácido metanosulfónico (6,0 litros) a por debajo de 40°C, la disolución se añadió al compuesto (1200 g) obtenido en el Ejemplo 1(1) anterior y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 65-75°C durante 3-4 horas.

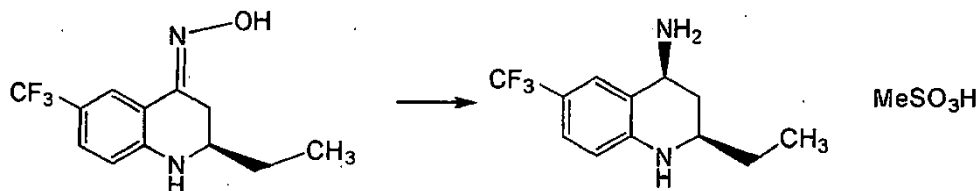
15 Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se enfrió, se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 12 N gota a gota a la misma a por debajo de 40°C y la mezcla se ajustó a pH 10-12. Se añadió acetato de etilo (6,0 litros) y la mezcla se agitó, se filtró y se lavó con acetato de etilo (6,0 litros). El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con 25% de agua amoniacal (1,8 litros) y agua (1,8 litros). La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (3,6 litros) y se concentró a vacío a 45-55°C de temperatura del baño. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1,2 litros) y n-hexano (4,8 litros) a 50-70°C y se añadió n-hexano (4,8 litros) gota a gota a la misma temperatura. Después de enfriarse a por debajo de 10°C, la mezcla se filtró y el cristal se lavó con acetato de etilo/n-hexano enfriado = 1/20 (1,2 litros). El producto húmedo se secó al aire o se secó a presión reducida a 45-55n°e y se obtuvo el compuesto del título (496 g, rendimiento 44%).

20 (3) Oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona



25 El compuesto obtenido en el Ejemplo 1(2) anterior (470 g), clorhidrato de hidroxilamina (671 g) y etanol (7,1 litros) se añadieron en este orden a un recipiente de reacción y se suspendieron. Se añadió piridina (1,4 litros) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla se enfrió a aproximadamente 25°C y el disolvente se evaporó. Al residuo se añadieron diclorometano (14,5 litros) y ácido clorhídrico 1 N (7,1 litros) y la mezcla se separó. Se confirmó que la fase acuosa tenía un pH de aproximadamente 1 usando un papel indicador de pH. La fase acuosa se separó, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (7,1 litros) y se separó. Se confirmó que el pH de la fase acuosa era superior a 8 usando un papel indicador de pH. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (94 g). Después de la filtración, el filtrado se concentró y se obtuvo el compuesto del título como un cristal (1,32 g, rendimiento 96%).

35 (4) Metanosulfonato de (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilamina

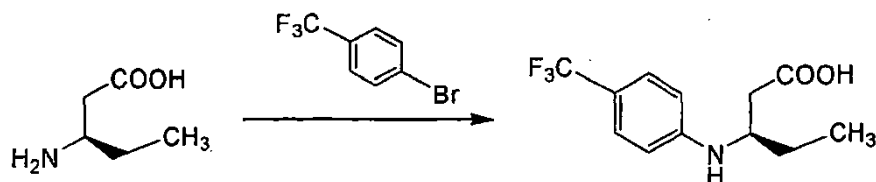


40 El compuesto obtenido en el Ejemplo 1(3) anterior (380 g) se disolvió en etanol (2,85 litros) en un autoclave, y se añadió 10% de paladio sobre carbón (167 g). Después de la sustitución con gas nitrógeno, el gas se sustituyó tres veces con gas hidrógeno y la reacción se llevó a cabo a 5 atm (0,5 MPa) a 40°C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró, los materiales insolubles se lavaron dos veces con etanol (1,0 litros) y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en alcohol isopropílico (1,9 litros), y a la disolución se añadió ácido metanosulfónico (141 g) a temperatura ambiente y se agitó. Después de la precipitación se añadió n-heptano (5,7 litros) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con n-heptano (1,1 litros), se secó a vacío a aproximadamente 40°C dando el metanosulfonato del título (375

g, rendimiento 75%).

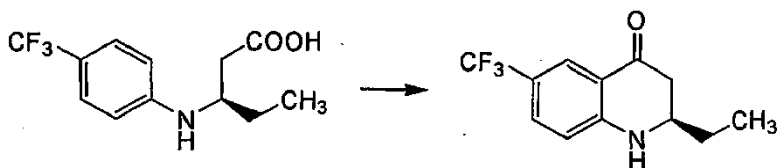
Ejemplo 2

5 (1) Ácido (R)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-valérico



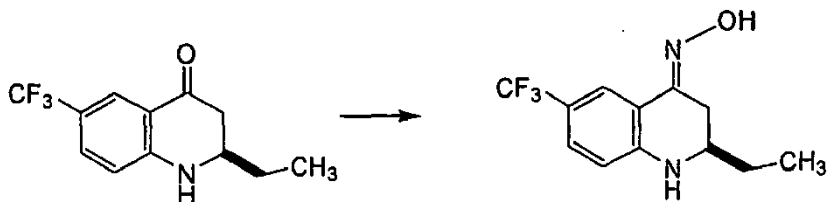
10 Se añadieron ácido (R)-3-aminovalérico (12 kg), 1-bromo-4-trifluorometilbenceno (34,6 kg), yoduro de cobre (3,9 kg) y carbonato de potasio (28,3 kg) a sulfóxido de dimetilo (120 litros) y la mezcla se tapó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 100-120°C durante 48 horas. Después de enfriarse la mezcla de reacción se añadieron agua (120 litros) y tolueno (120 litros), el valor del pH se ajustó a por debajo de 3 con la adición de ácido clorhídrico y la disolución se separó. La fase acuosa se extrajo con tolueno (120 litros) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (120 litros).
 15 Se añadieron 25% de agua amoniacal (60 litros) y agua (60 litros) a la fase orgánica y se extrajo. La fase acuosa se ajustó a pH 3-4 con adición de ácido clorhídrico y se extrajo con tolueno (120 litros). El filtrado se concentró a vacío a 30-70°C de temperatura del baño, se añadió n-heptano (24 litros) al residuo y se concentró dos veces dando el compuesto del título como un residuo aceitoso. El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (APCI) m/z: 262 [M+H]⁺.

20 (2) (R)-2-Etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona



25 Se disolvió pentóxido de fósforo (13,1 kg) en ácido metanosulfónico (131 litros) caliente, la disolución se añadió al compuesto (26,27 kg) obtenido en el Ejemplo 2(1) anterior y la mezcla se agitó a 65-75°C durante aproximadamente 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (342 litros) gota a gota mientras que la temperatura se mantenía a 10. 50°C, y la disolución se enfrió luego a por debajo de 10°C. El cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (393 litros). Cuando el pH del lavado fue ácido, el precipitado se lavó de nuevo. El cristal húmedo se disolvió en acetato de etilo (26,3 litros) y n-heptano (105 litros) a 60-70°C, y se añadió n-heptano (158 litros)
 30 adicionalmente a la misma temperatura. La disolución se agitó a 45-50 durante aproximadamente 3 horas, se enfrió a por debajo de 10°C y el cristal precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo/n-heptano = 1/10(26,3 litros). El producto húmedo se secó a presión reducida a por debajo de 50°C dando el compuesto del título (11,5 kg, rendimiento 47%). EM (APCI) m/z: 244 [M+H]⁺.

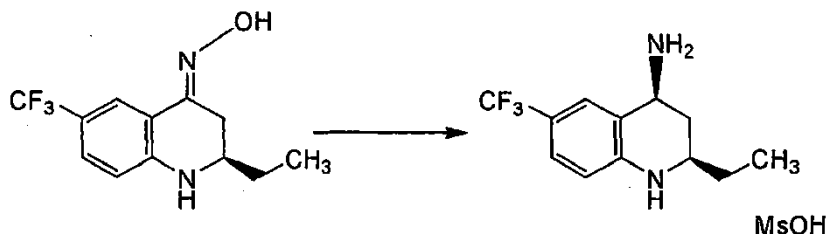
35 (3) Oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona



40 El compuesto obtenido en el Ejemplo 2(2) (11,1 kg), sulfato de hidroxilamina (5,62 kg), acetato sódico (7,49 kg) y agua (11,1 litros) se mezclaron con tetrahidrofurano (111 litros) y se agitaron a 45-50°C durante aproximadamente 11 horas. Después de enfriarse la mezcla se añadieron tolueno (111 litros) y agua (55,5 litros) a la misma y se extrajo, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (55,5 litros) a la fase orgánica y la disolución se separó. La fase orgánica se lavó con agua (55,5 litros), y luego salmuera (55,5 litros). La fase orgánica se concentró a vacío, se añadió tolueno (22,2 litros) al residuo y se concentró dos veces, y luego se añadió
 45 n-heptano (111 litros) a 50-60°C. Después de enfriarse la mezcla a 25-30°C, el precipitado se recogió por filtración y el cristal se lavó con n-heptano (22,2 litros). El producto húmedo se secó a presión reducida a por debajo de 30°C y

se obtuvo el compuesto del título (9,86 kg, rendimiento 84%). EM (APCI) m/z: 259 [M+H]⁺.

(4) Metanosulfonato de (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilamina

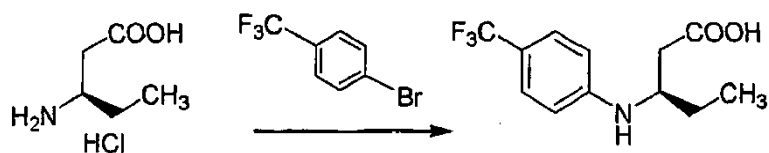


5

En un recipiente a presión, el compuesto obtenido en el Ejemplo 2(3) (9,4 kg) se disolvió en alcohol isopropílico (47 litros) y se añadió 10% de paladio sobre carbón (incluyendo agua, 57%, 2,63 kg). Después de la sustitución con gas nitrógeno, el gas se sustituyó tres veces con gas hidrógeno y la reacción se llevó a cabo a 5 atm (0,5 MPa) a aproximadamente 40°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se separó el paladio sobre carbón por filtración y se lavó con alcohol isopropílico (18,8 litros). El filtrado se concentró, se añadió n-heptano (47 litros) al residuo y a la misma se añadió ácido metanosulfónico (3,5 kg) disuelto en alcohol isopropílico (9,4 litros). Cuando se observó la precipitación de un cristal se añadió n-heptano (94 litros) y la mezcla se agitó a 20-30°C durante aproximadamente 3 horas. El cristal se recogió por filtración y se lavó con n-heptano (16,5 litros) y alcohol isopropílico (2,3 litros). El producto húmedo se secó a presión reducida a aproximadamente 40°C dando el compuesto del título como un cristal (9,45 kg, rendimiento 75%). EM (APCI) m/z: 245 [M+H]⁺, 228 [M-NH₂].

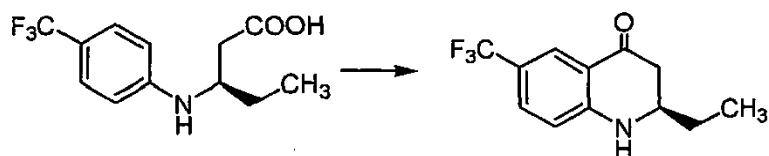
Ejemplo 3

(1) Ácido (R)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-valérico



A clorhidrato de ácido (R)-3-aminovalérico (5,0 g) se añadieron 1-bromo-4-trifluorometilbenceno (10,95 g), yoduro de cobre (1,24 g), carbonato de potasio (13,5 g) y sulfóxido de dimetilo (50 ml), la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno en un recipiente tapado a aproximadamente 110°C durante 46 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se añadió agua (50 ml) y tolueno (50 ml) a la misma, el pH se ajustó a 3-4 con adición de ácido clorhídrico (12,5 ml) y la disolución se separó. La fase acuosa se extrajo con tolueno (50 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml). Se añadieron 28% de agua amoniacal (50 ml) y agua (50 ml) a la fase orgánica y el producto se extrajo con la fase acuosa. A la fase acuosa se añadieron tolueno (50 ml) y ácido clorhídrico (30 ml) y la disolución se separó. La fase orgánica se concentró a vacío a aproximadamente 60°C de temperatura del baño, se añadió n-heptano (16,3 g) al residuo y se evaporó dos veces dando el compuesto del título como un residuo aceitoso. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

(2) (R)-2-Etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona



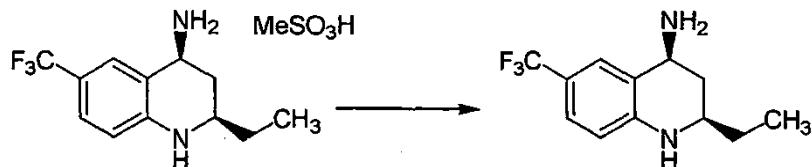
Se disolvió pentóxido de fósforo (4,24 g) en ácido metanosulfónico (42,35 ml) caliente, la disolución se añadió al compuesto (8,47 g) obtenido en el Ejemplo 3(1) anterior y la mezcla se agitó a aproximadamente 70°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 10°C y se añadió agua (110 ml) gota a gota mientras que la temperatura se mantenía a 10-50°C con enfriamiento. La mezcla se enfrió a por debajo de 10°C, después se añadió agua. El cristal se aisló por centrifugación, se lavó con agua (127 ml) y el producto húmedo se disolvió en acetato de etilo (8,5 ml) y n-heptano (34 ml) a 60-70°C y a la misma se añadió n-heptano (51 ml). Después de enfriarse a 5-10°C, el cristal se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo/n-heptano enfriado = 1/10 (9,3 ml). El producto húmedo se secó a presión reducida a aproximadamente 50°C de temperatura del baño dando el compuesto del título (4,75 g, rendimiento de la etapa (1) 60,2%).

40

45

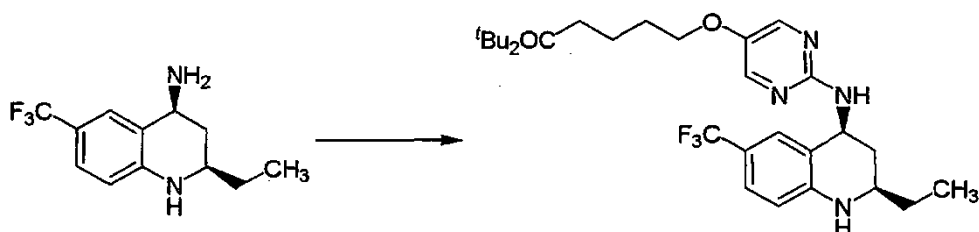
Ejemplo 4

(1) (2R,4S)-2-Etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilamina



Se añadieron agua (0,1 ml) y terc-butóxido de sodio (212 mg) a una disolución de metanosulfonato de (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilamina (500 mg) en tolueno (2,5 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante una hora. A la misma se añadió agua (2,5 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando el compuesto del título.

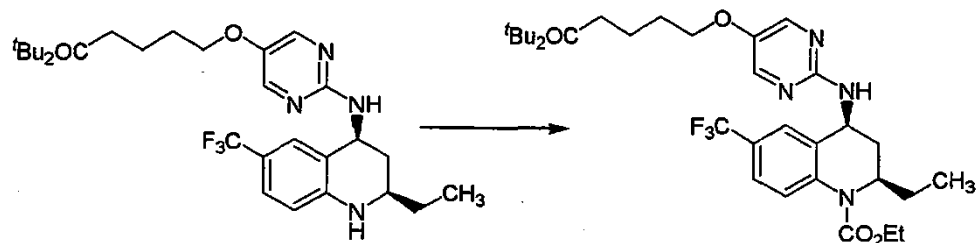
(2) (2R,4S)-4-[5-(4-Terc-butoxicarbonilbutoxi)pirimidin-2-il-amino]-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



Se disolvieron éster terc-butílico del ácido 5-(2-cloropirimidina-5-iloxi)-pentanoico (464 mg), acetato de paladio (26 mg), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (81 mg) en tolueno (0,5 ml) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 50°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a la misma se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo 4(1) disuelto en tolueno (9,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se añadió terc-butóxido de sodio (310 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 49:1→17:3→4:1) dando el compuesto del título (537 mg). EM (m/z): 495 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

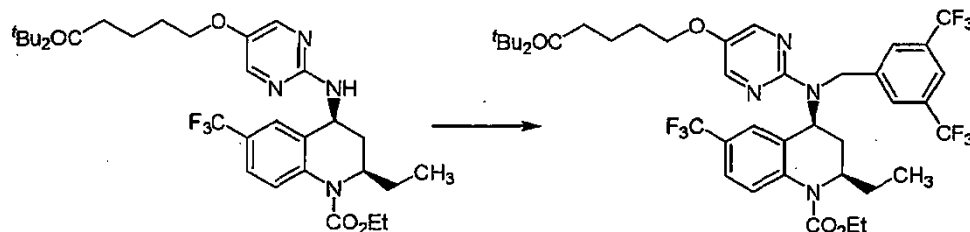
Éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[5-(4-terc-butoxicarbonilbutoxi)pirimidin-2-ilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico



Se añadió cloroformiato de etilo (510 μ l) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4(2) (527 mg) en clorobenceno (3,7 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 10°C y se añadió piridina (430 μ l) a la mezcla a por debajo de 30°C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante un día se añadieron cloroformiato de etilo (315 μ l) y piridina (258 μ l) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla y la fase orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 49:1→4:1) dando el compuesto del título (228 mg). EM (m/z): 567[M+H]⁺.

Ejemplo 6

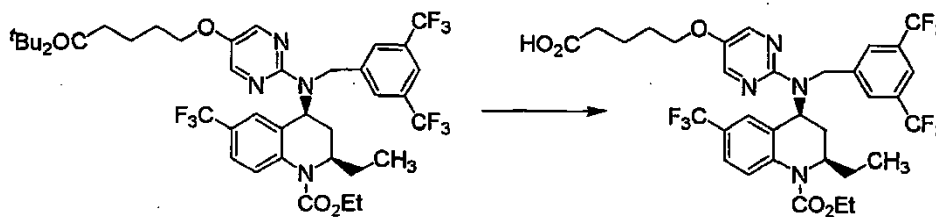
Éster etílico del ácido (2R,4S)-4-((3,5-bis-(trifluorometilbencil)-[5-(4-terc-butoxicarbonilbutoxi)pirimidin-2-il] amino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico



5 Se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (30 mg) y terc-butoxido de potasio (135 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 5 (228 mg) en éter terc-butilmetílico (3,4 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a -10°C , y luego se añadió bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencil (184 mg) disuelto en éter terc-butilmetílico (1,1 ml) a -10°C a -5°C de temperatura interna, y la mezcla se agitó a -10°C durante 2 horas. A la misma se añadieron HCl 1 N y acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 49:1 \rightarrow 17:3) dando el compuesto del título (255 mg). EM (m/z): 793 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 7

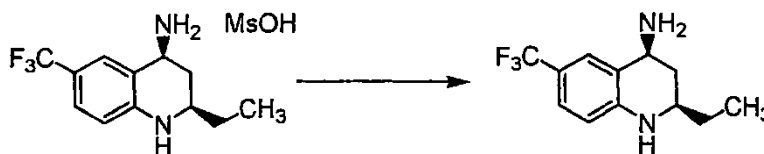
Éster etílico del ácido (2R,4S)-4-((3,5-bis-(trifluorometilbencil)-[5-(4-carboxibutoxi)pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico



20 Se añadió HCl 5 N (0,5 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 6 (250 mg) en ácido acético (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla y la fase orgánica se separó, se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 1:1) dando el compuesto del título (183 mg). EM (m/z): 737 [M+H]⁺.

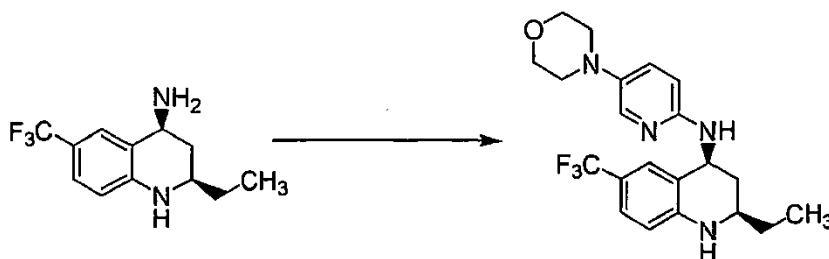
30 Ejemplo 8

(1) (2R,4S)-2-Etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilamina



35 Se añadieron agua (0,6 ml) y terc-butoxido de sodio (1,27 g) a una disolución de metanosulfonato de (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilamina (3 g) en tolueno (15 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante una hora, luego se añadió agua (15 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a 80°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando el compuesto del título.

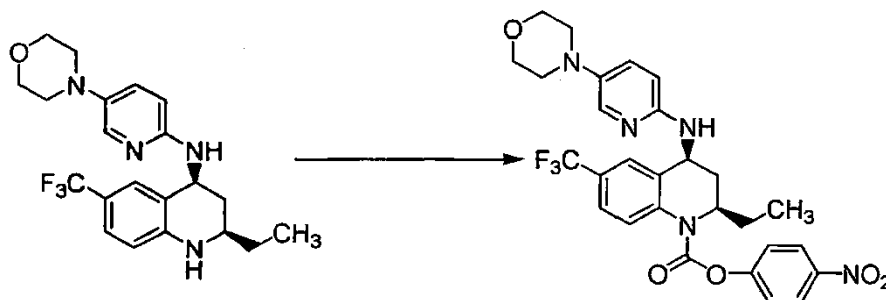
40 (2) (2R,4S)-4-(5-Morfolin-4-il-piridin-2-il-amino)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



5 Se disolvieron 4-(6-bromo-piridin-3-il)-morfolina (3,16 g), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (806 mg) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (2,2 g) en tolueno (60 ml) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 50°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a la misma se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo 8(1) disuelto en tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La agitación continuó adicionalmente a 50°C durante la noche después de la adición de terc-butóxido de sodio (1,86 g). Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando el compuesto del título. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 4:1→3:2) dando el compuesto del título (1,1 g). EM (m/z): 407 [M+H]⁺.

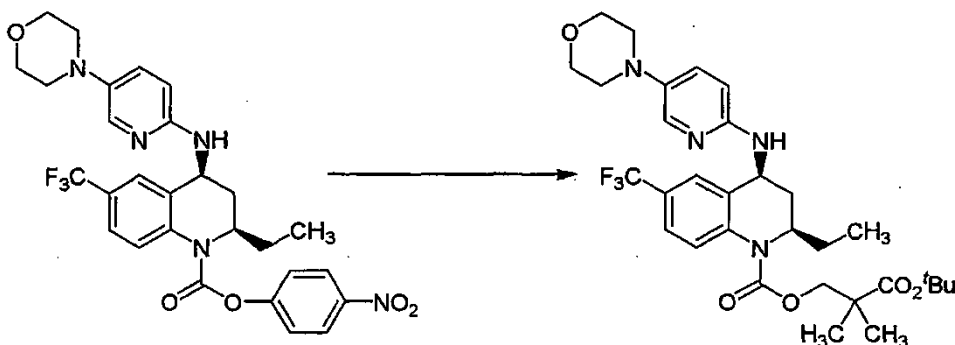
Ejemplo 9

15 (1) Éster 4-nitrofenílico del ácido (2R,4S)-2-etil-4-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il-amino)-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico



20 Se añadió cloroforniato de 4-nitrofenilo (3,47 g) a una disolución de (2R,4S)-4-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il-amino)-2-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1,4 g) disuelta en clorobenceno (30 ml) y se añadió piridina (1,4 ml) gota a gota. Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche se añadieron agua y cloroformo a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de NH-sílice; hexano:acetato de etilo = 17:3→3:2) dando el compuesto del título (1,08 g). EM (m/z): 572 [M+H]⁺.

(2) Éster 2-terc-butoxicarbonil-2-metil-propílico del ácido (2R,4S)-2-etil-4-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il-amino)-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico



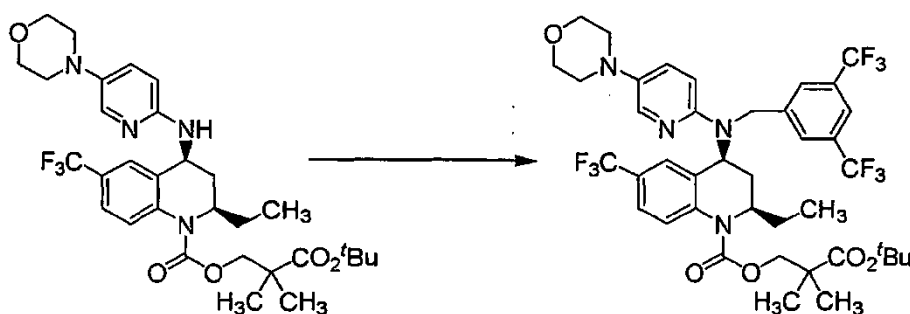
30 Se añadieron éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico (137 mg) e hidruro de sodio (60%; 32 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 9(1) (300 mg) disuelto en tetrahidrofurano (5 ml) y se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron una disolución ac. saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera

35

saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 7:3→2:3) dando el compuesto del título (227 mg). EM (m/z):607 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 10

Éster 2-terc-butoxicarbonil-2-metil-propílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico



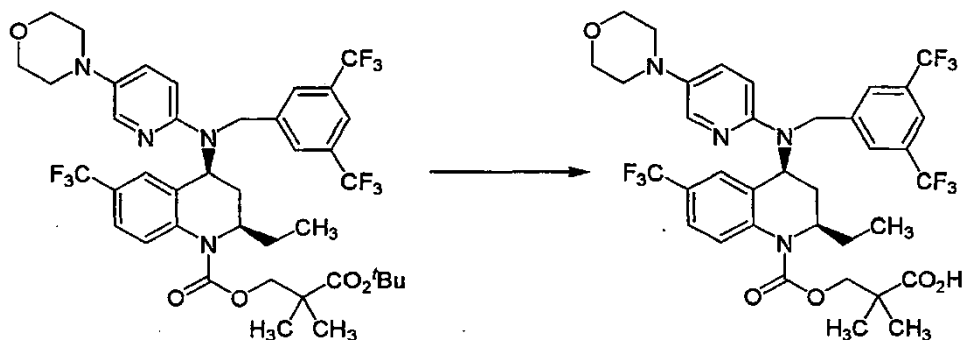
10

Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (53 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 9(2) anterior (217 mg) en éter terc-butilmetílico (4 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se añadió bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (164 mg) gota a gota y la disolución se agitó durante 4,5 horas mientras que la temperatura aumentaba gradualmente de 0°C hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1) dando el compuesto del título (182 mg). EM (m/z): 833 [M+H]⁺.

15

20 Ejemplo 11

Éster 2-carboxi-2-metil-propílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico



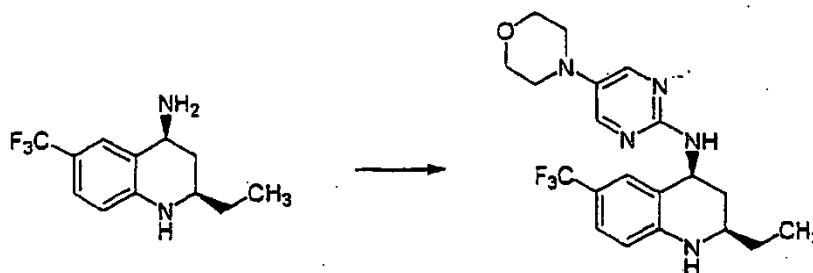
25

El compuesto obtenido en el Ejemplo 10 anterior (178 mg) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una disolución ac. saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo:metanol = 1:0→9:1) dando el compuesto del título (157 mg). EM (m/z): 777 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 12

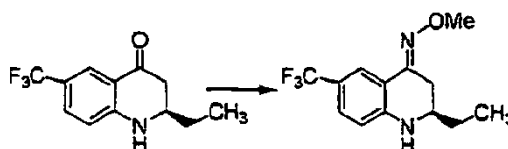
35 (2R,4S)-4-(5-Morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



5 Se disolvieron 4-(2-cloro-pirimidin-5-il)-morfolina (1,64 g), acetato de paladio (150 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (460 mg) en tolueno (5 ml) y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, a la misma se añadió gota a gota (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilamina (2 g) disuelta en tolueno (20 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La agitación continuó a 50°C durante la noche después de la adición de terc-butóxido de sodio (1,73 g). A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 7:3→2:3) dando el compuesto del título (1,55 g). EM (m/z): 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

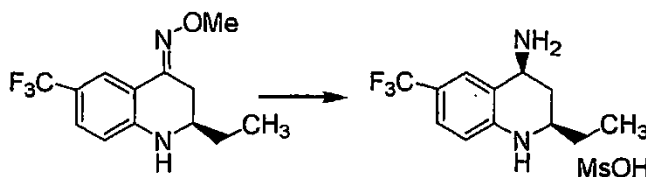
15 O-metil-oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4ona



20 Se añadieron el compuesto obtenido en el Ejemplo 2(2) anterior (2,43 g), clorhidrato de metoxiamina (1,25 g), acetato sódico (1,64 g) y agua (2,4 ml) a tetrahidrofurano (22 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas. Se añadieron tolueno (24 ml) y agua (12 ml) a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó y se lavó con agua (12 ml) y salmuera saturada (12 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna y se concentró dando el compuesto del título como un material aceitoso (1,92 g, rendimiento 71%). EM (APCI) m/z: 273 [M+H]⁺.

25

(2) Metanosulfonato de (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilamina



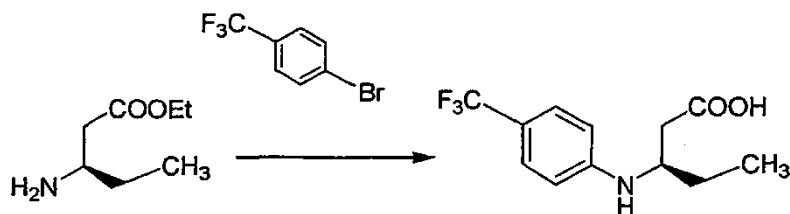
30 En un recipiente a presión, el compuesto obtenido en el Ejemplo 19(1) anterior (500 mg) se añadió y se disolvió en alcohol isopropílico y se añadió 10% de paladio sobre carbón (57% de producto húmedo; 172 mg). Después de la sustitución con gas nitrógeno, el gas se sustituyó tres veces con gas hidrógeno y la mezcla se agitó a 5 atm (0,5 MPa) a 40°C durante 4 horas. Después de enfriarse la mezcla, la mezcla se filtró, los materiales insolubles se lavaron con alcohol isopropílico (1 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, se añadió alcohol isopropílico (1,5 ml) al residuo y luego se añadió gota a gota a la disolución ácido metanosulfónico (176 mg) disuelto en alcohol isopropílico (0,5 ml). Después de la precipitación se añadió n-heptano (3 ml) a la mezcla y se agitó a 20-30°C durante aproximadamente 0,5 horas y bajo enfriamiento en hielo durante aproximadamente 0,5 horas. El cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de n-heptano (0,6 ml) y alcohol isopropílico (0,4 ml). El producto húmedo se secó a presión reducida a aproximadamente 40°C dando el compuesto del título como un cristal (532 mg, rendimiento 85%). EM (APCI) m/z: 245 [M+H]⁺, 228 [M-NH₂].

40

Ejemplo 20

Ácido (R)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-valérico

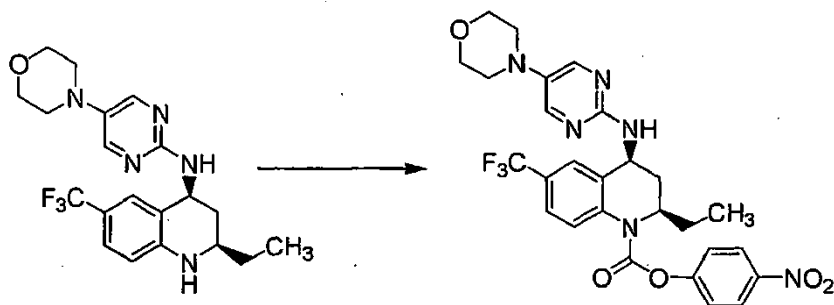
45



Se añadieron éster etílico de ácido (R)-3-aminovalérico (0,5 g), 4-bromobenzotrifluoruro (0,62 g), yoduro de cobre (0,053 g), carbonato de potasio (1,14 g) y agua (0,5 ml) a dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se tapó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 100°C durante 3 días. La mezcla se enfrió, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla y el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 3 o menos con adición de HCl 2 N. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (0,29 g, rendimiento 40,3%). EM (APCI) m/z: 262 [M+H]⁺.

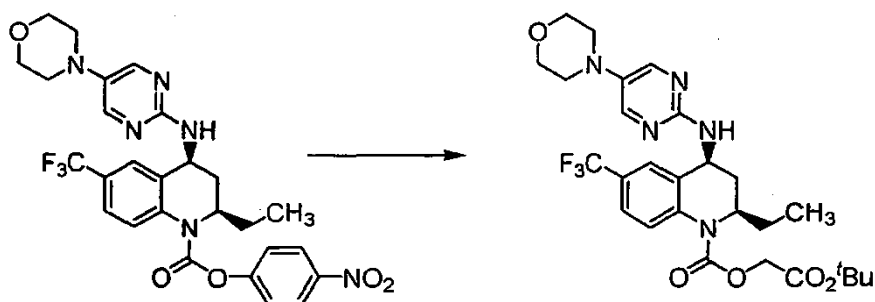
10 Ejemplo 21

(1) Éster 4-nitrofenílico del ácido (2R,4S)-2-etil-4-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamino)-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico



Se añadió cloroformato de 4-nitrofenilo (3,06 g) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 12 anterior (1,24 g) en clorobenceno (20 ml), y se añadió piridina (1,03 ml) gota a gota. Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche se añadieron agua y cloroformo a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se separó, se lavó con HCl 1 N, se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de NH-sílice; hexano:acetato de etilo = 17:3→3:2) dando el compuesto del título (1,35 g). EM (m/z): 573 [M+H]⁺.

(2) Éster terc-butoxicarbonilmetílico del ácido (2R,4S)-2-etil-4-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamino)-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico

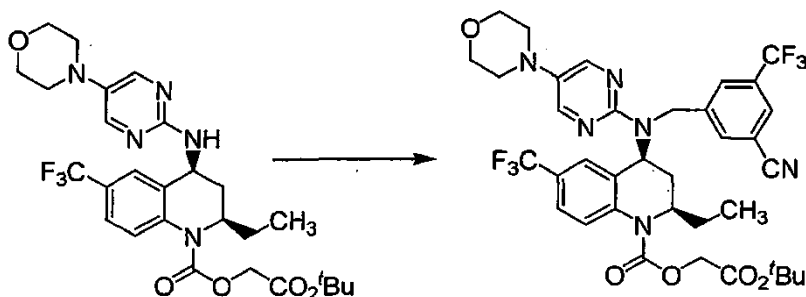


Se añadieron éster terc-butílico del ácido hidroxiacético (70 mg) e hidruro de sodio (60%; 21 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 21(1) anterior (200 mg) en tetrahydrofurano (3 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de NH-sílice; hexano:acetato de etilo = 9:1→3:2) dando el compuesto del título (183 mg). EM (m/z): 566 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

Éster terc-butoxicarbonilmetílico del ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico

5



El compuesto obtenido en el Ejemplo 21(2) anterior (177 mg) se disolvió en éter terc-butilmetílico (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la disolución se enfrió a 0°C. A la misma se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (46 mg), terc-butóxido de potasio (105 mg) y 3-bromometil-5-trifluorometil-benzonitrilo (124 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadieron HCl 1 N y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de NH-sílice; hexano:acetato de etilo = 4:1→3:2) dando el compuesto del título (39 mg). EM (m/z): 749 [M+H]⁺.

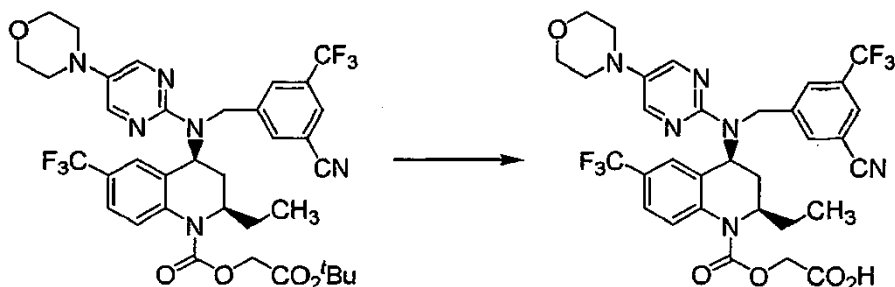
10

15

Ejemplo 23

Éster carboximetílico del ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico

20



El compuesto obtenido en el Ejemplo 22 anterior (37 mg) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo:metanol = 1:0→17:3) dando el compuesto del título (26 mg). EM (m/z): 693 [M+H]⁺.

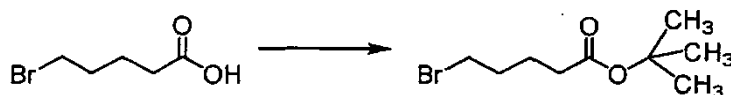
25

Ejemplo de referencia 1

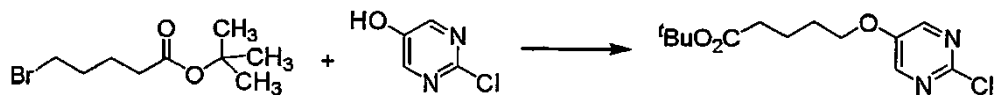
(1) Se añadió gota a gota anhídrido de ácido trifluoroacético (7,7 ml) a una disolución de ácido 5-bromovalérico (5 g) en tetrahidrofurano (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a -40°C y la disolución se agitó a -40°C durante 30 minutos. A la mezcla se añadió terc-butanol (25 ml) a -40°C y la agitación continuó durante 3 horas mientras que la temperatura aumentaba gradualmente hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla y la fase orgánica se separó, se lavó tres veces con una disolución ac. saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando éster terc-butílico del ácido 5-bromovalérico (5,88 g). EM (m/z): 237/239 [M+H]⁺.

35

40

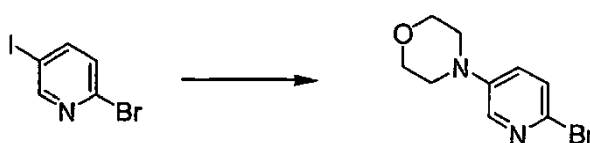


5 (2) Se añadió carbonato de potasio (2,54 g) a una disolución del éster terc-butílico del ácido 5-bromovalérico (4,3 g) obtenido en el Ejemplo de referencia (1) anterior y 2-cloropirimidin-5-ol (2 g) en sulfóxido de dimetilo (8,6 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 49:1→9:1) dando éster terc-butílico del ácido 5-(2-cloropirimidin-5-iloxi)valérico (3,82 g). EM (m/z): 287/289 [M+H]⁺.



10 Ejemplo de referencia 2

4-(6-Bromo-piridin-3-il)-morfolina



15 Se añadieron tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (840 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,6 g) y terc-butóxido de sodio (6,6 g) a una disolución de morfolina (2 ml) y 2-bromo-5-yodo-piridina (7,8 g) en tolueno (230 ml), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 9:1→7:3) dando el compuesto del título (5,07 g). EM (m/z): 243/245 [M+H]⁺.

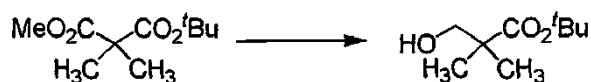
25 Ejemplo de referencia 3

(1) 2,2-Dimetil-malonato de terc-butilmetilo



30 Se añadió hidruro de sodio (60%; 500 mg) a una disolución de malonato de terc-butilmetilo (1 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,78 ml) a la mezcla y la agitación continuó durante 3 horas. Se añadieron salmuera saturada y acetato de etilo a la mezcla y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando el compuesto del título (1,12 g). EM (m/z): 147 [M+H]⁺.

35 (2) Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico

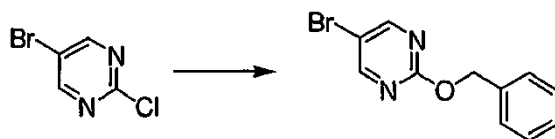


40 Se añadió gota a gota disolución de tri-terc-butoxi-aluminohidruro de litio-tetrahidrofurano 1 M (14 ml) a una disolución de 2,2-dimetil-malonato de terc-butilmetilo (1,12 g) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron una disolución ac. saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando el compuesto del título (800 mg). EM (m/z): 175 [M+H]⁺.

45 Ejemplo de referencia 4

(1) 2-Benciloxi-5-bromo-pirimidina

50



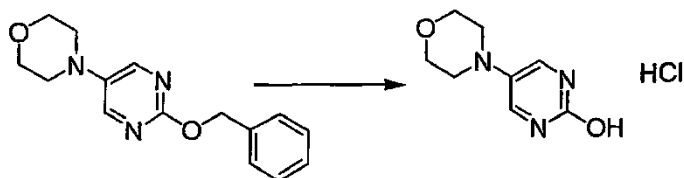
5 Se añadió terc-butoxido de potasio (6,96 g) a una disolución de 5-bromo-2-cloropirimidina (10 g) y alcohol bencílico (6,4 ml) en N,N-dimetilformamida (140 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol, se secó dando el compuesto del título (10,6 g). EM (m/z): 265/267 [M+H]⁺.

(2) 4-(2-Benciloxi-pirimidin-5-il)-morfolina



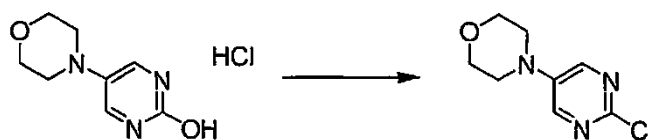
10 Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,78 g), 2-(di-terc-butilfosfino)-bifenilo (2,32 g) y terc-butoxido de sodio (4,49 g) a una disolución de 2-benciloxi-5-bromo-pirimidina (10,3 g) y morfolina (4,1 ml) en tolueno (180 ml) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 50°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y hexano dando el compuesto del título (9,12 g). EM (m/z): 272 [M+H]⁺.

20 (3) Clorhidrato de 5-morfolin-4-il-pirimidin-2-ol



25 Se añadió HCl 4 N/dioxano (100 ml) a 4-(2-benciloxi-pirimidin-5-il)-morfolina (8,4 g) y la suspensión resultante se agitó a 50°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexano, se secó dando el compuesto del título (7,49 g). EM (m/z): 182 [M+H]⁺.

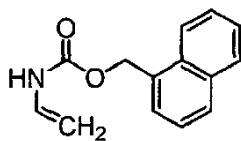
(4) 4-(2-Cloro-pirimidin-5-il)-morfolina



30 Se añadió cloruro de fosforilo (16 ml) a una disolución de clorhidrato de 5-morfolin-4-il-pirimidin-2-ol (7,49 g) y dietilanilina (11 ml) en acetonitrilo (150 ml) durante 10 minutos y la mezcla se calentó a reflujo durante 7,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a una mezcla de una disolución ac. saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 4:1→1:1) dando el compuesto del título (4,6 g). EM (m/z): 200/202 [M+H]⁺.

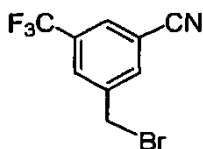
Ejemplo de referencia 5

40 Éster naftalen-1-ilmetílico de ácido vinil-carbámico



Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (5,4 ml) disuelto en tolueno (20 ml) a una disolución acuosa (33 ml) de azida de sodio (5,17 g) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. Después de la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución ac. saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución de tolueno resultante se diluyó a un volumen de 67 ml con una adición de tolueno. La disolución de tolueno (54 ml) se añadió a una mezcla de naftalen-1-il-metanol (5,67 g), piridina (1,45 ml), hidroquinona (197 mg) y tolueno (11 ml) a 85°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y a la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se añadieron alcohol isopropílico y hexano al residuo resultante, los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró de nuevo a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 4:1→1:1) dando el compuesto del título (3,28 g). EM (m/z): 245 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo de referencia 6 3-Bromometil-5-trifluorometil-benzonitrilo



(1) Se disuelve ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (50 g) en tetrahidrofurano (300 ml) y a la misma se añade gota a gota un complejo de borano 1,0 M-tetrahidrofurano/tetrahidrofurano (300 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y la mezcla se agita a 75°C durante 1 hora y media. La disolución de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se concentra a presión reducida, y a la misma se añade ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida dando (3-nitro-5-trifluorometilfenil)-metanol bruto. Este producto se disuelve en metanol (500 ml) y a la misma se añade 10% de paladio-carbón (5 g) y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se elimina por filtración, y el filtrado se concentra a presión reducida dando (3-amino-5-trifluorometilfenil)-metanol bruto. A bromuro de cobre (II) (53,6 g) se añade acetonitrilo (500 ml), seguido de una adición gota a gota de nitrito de terc-butilo (35,7 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. A mezcla de reacción se añade gota a gota una disolución del (3-amino-5-trifluorometilfenil)-metanol bruto anterior en acetonitrilo (200 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y 15 minutos y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. A la mezcla de reacción se añade ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 7:1→4:1) dando (3-bromo-5-trifluorometilfenil)-metanol (40,7 g). RMN (CDCl₃): 1,90 (1H, t), 4,76 (2H, d), 7,56 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,72 (1H, s).

(2) Se disuelve (3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-metanol (33,9 g) en N,N-dimetilformamida (400 ml) y a la misma se añaden cianuro de cinc (II) (16,39 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (7,68 g) y la mezcla se calienta bajo atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 2 horas. La disolución de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, y se filtra a través de Celite™, y el filtrado se concentra a presión reducida. A la misma se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) dando 3-hidroxiometil-5-trifluorometil-benzonitrilo (23,4 g). RMN (CDCl₃): 2,09 (1H, t), 4,85 (2H, d), 7,83 (1H, s), 7,87 (2H, s).

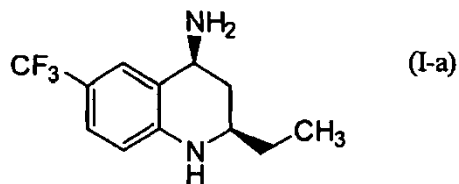
(3) Se disuelve 3-hidroxiometil-5-trifluorometil-benzonitrilo (23,4 g) en cloruro de metileno (230 ml) y a la misma se añade tetrabromuro de carbono (42,4 g), seguido de una adición de trifenilfosfina (32,0 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. La disolución de reacción se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =10:1) dando 3-bromometil-5-trifluorometil-benzonitrilo (25,5 g). RMN (CDCl₃): 4,51 (2H, s), 7,86 (1H, s), 7,88 (2H, s).

Aplicabilidad industrial

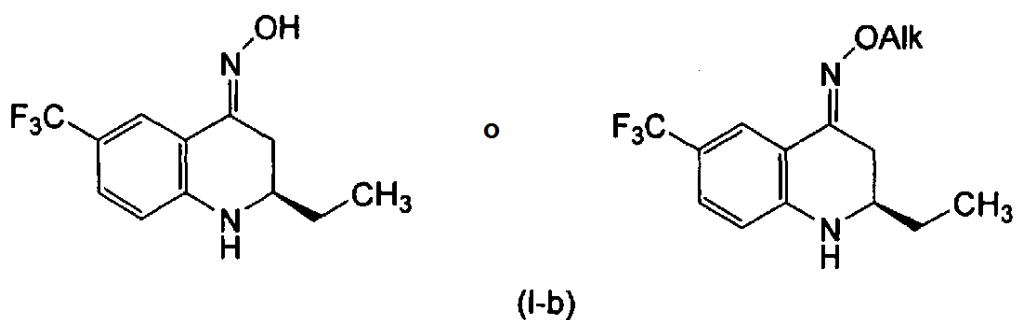
5 La presente invención es útil para preparar derivados de tetrahydroquinolina ópticamente activos que pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tales como enfermedades arterioscleróticas, hiperlipidemia, dislipidemia y similares, siendo un inhibidor de CETP eficaz, y para preparar productos intermedios sintéticos del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilamina (I-a):



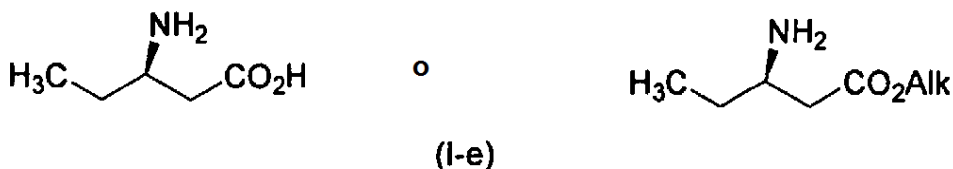
o una sal de la misma que comprende reducción catalítica de la oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona o la O-alkil-oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (I-b):



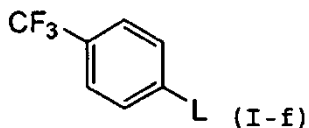
en presencia de un catalizador de paladio, seguido de conversión del producto en una sal del mismo, si se desea.

2. El procedimiento para preparar (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilamina (I-a) o una sal de la misma según la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

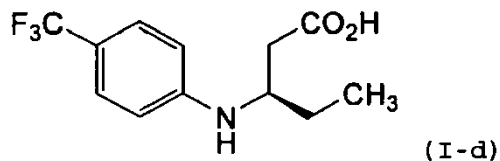
(a) Hacer reaccionar ácido (R)-3-aminovalérico o su éster alquílico (I-e):



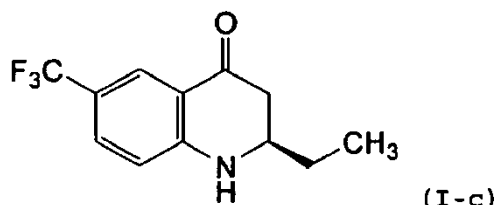
con un compuesto de fórmula I-f:



en la que L significa un grupo saliente, para formar ácido (R)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-valérico (I-d):

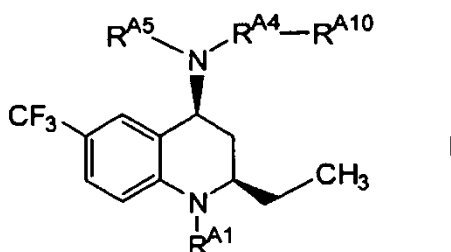


(b) hacer reaccionar el ácido (R)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-valérico (I-d) con pentóxido de fósforo para formar (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (I-c)



5 (c) convertir la (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (I-c) en la oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona o la O-alkil-oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (I-b).

3. Un procedimiento para preparar un compuesto mostrado en la fórmula (I):



10 en la que R^{A1} es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido), o un grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido);

15 R^{A4} es un grupo alquileo opcionalmente sustituido;

20 R^{A5} es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 5 sustituyente(s) seleccionado(s) de los siguientes grupos, o dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 5 sustituyente(s) seleccionado(s) de los siguientes grupos y adicionalmente con un átomo de halógeno, un grupo oxo y/o hidroxilo:

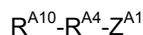
25 un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo C_{3-10} , un grupo alquilo sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{3-10} , un grupo alcoxi sustituido, un grupo cicloalcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamimidoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilitio opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido), un grupo oxi heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo oxi heterocíclico está opcionalmente sustituido) y un grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo carbonilo heterocíclico está opcionalmente sustituido); y

30 R^{A10} es un anillo aromático que opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el anillo aromático está opcionalmente sustituido), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

45 que comprende preparar (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilamina (I-a) o una sal de la misma, según el procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, e introducir $-R^{A5}$, $-R^{A1}$, y $R^{A4}-R^{A10}$ respectivamente, seguido de conversión del producto en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si se desea; en la que $-R^{A5}$ se introduce por una reacción con un compuesto de fórmula:



en la que Z^{A4} significa un grupo saliente y el otro símbolo tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente; $-R^{A4}-R^{A10}$ se introduce por una reacción con un compuesto de fórmula:



en la que Z^{A1} significa un grupo saliente y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente;

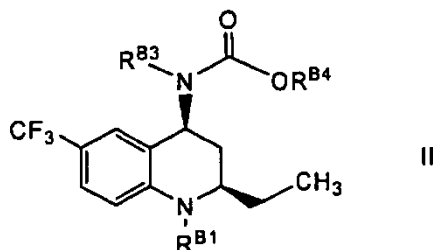
y $-R^{A1}$ se introduce por una reacción con un compuesto de fórmula:



en la que Z^{A5} significa un grupo saliente y el otro símbolo tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que $-R^{A5}$ se introduce primero y luego $-R^{A1}$ y $-R^{A4}-R^{A10}$ se introducen respectivamente.

5. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general (II):



en la que R^{B1} es hidrógeno, Y^B , W^B-X^B o W^B-Y^B ; W^B es carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo; X^B es $-O-Y^B$, $-S-Y^B$, $-N(H)-Y^B$ o $-N(Y^B)_2$; y

Y^B en cada caso es independientemente Z^B o una cadena de carbono lineal o ramificada completamente saturada, parcialmente insaturada o completamente insaturada que tiene 1 a 10 miembro(s), en el que dicho átomo de carbono, excepto un ligador, puede estar sustituido con uno o dos heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; y dicho átomo de carbono puede estar mono-, di- o tri-sustituido con halógeno, dicho átomo de carbono puede estar mono-sustituido con hidroxilo y dicho átomo de carbono puede estar mono-sustituido con oxo;

dicho azufre puede estar mono- o di-sustituido con oxo; dicho nitrógeno puede estar mono- o di-sustituido con oxo; y dicha cadena de carbono puede estar mono-sustituida con Z^B ;

Z^B es un anillo de 3 a 8 miembros parcialmente saturado, completamente saturado o completamente insaturado que puede contener 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que opcionalmente contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, en el que dos anillos de 3 a 6 miembros parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados están fusionados; y el grupo Z^B puede estar independientemente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, alqueno (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi (C_1-C_6) carbonilo, mono-N-alquil (C_1-C_6) amino y di-N,N-alquil (C_1-C_6) amino; dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) puede estar independientemente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_4), amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi (C_1-C_6) carbonilo, mono-N-alquil (C_1-C_6) amino y di-N,N-alquil (C_1-C_6) amino; y dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 9 flúor;

R^{B3} es hidrógeno o Q^B ; Q^B es una cadena de carbono lineal o ramificada completamente saturada, parcialmente insaturada o completamente insaturada que tiene 1 a 6 miembro(s), en el que el átomo de carbono, excepto un ligador, puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; y dicho átomo de carbono puede estar mono-, di- o tri-sustituido con halógeno, dicho átomo de carbono puede estar mono-sustituido con hidroxilo, y dicho átomo de carbono puede estar mono-sustituido con oxo; dicho azufre puede estar mono- o di-sustituido con oxo; dicho nitrógeno puede estar mono- o di-sustituido con oxo; y dicha cadena de carbono puede estar mono-sustituida con V^B ;

V^B es un anillo de 3 a 8 miembros parcialmente saturado, completamente saturado o completamente insaturado que puede contener 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que opcionalmente contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, en el que dos anillos de 3 a 6 miembros parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados están fusionados; dicho grupo V^B puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyente(s)

- haloalquilo (C₁-C₆), un átomo de halógeno, alcoxi (C₁-C₆), ariloxi, alquenioloxi (C₂-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo, alquil (C₀-C₆)-NR^{C11}R^{C12}, -O-alquil (C₁-C₆)arilo, nitro, ciano, alcohol haloalquílico (C₁-C₆) y alcohol alquílico (C₁-C₆); R^{C6} es un grupo seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueniolo (C₂-C₆), hidroxilo, -COR^{C7}, alcoxi (C₁-C₆), ariloxi, -O-alqueniolo (C₂-C₆), -O-haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NR^{C7}R^{C8}, cicloalquilo (C₃-C₈), heterocíclico, arilo, alquil (C₁-C₆)-O-C(O)NR^{C7}R^{C8}, alquil (C₁-C₆)-NR^{C7}C(O)NR^{C7}R^{C8} y alquil (C₁-C₆)cicloalquilo, R^{C7} y R^{C8} son grupos seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueniolo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), -O-alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), -O-arilo, -O-cicloalquilo (C₃-C₈), -O-heterocíclico, -NR^{C7}R^{C8}, alquil (C₁-C₆)cicloalquilo, -O-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo, -O-alquilo (C₁-C₆) heterocíclico, alquilo (C₁-C₆) heterocíclico, -O-alquil (C₁-C₆)arilo, cicloalquilo (C₃-C₈), heterocíclico, arilo y alquil (C₁-C₆)arilo; y el alquilo, el cicloalquilo, el heterocíclico y el arilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de hidroxilo, CN, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y NR^{C11}R^{C12}; o R^{C7} y R^{C8} pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que adicionalmente contiene 0, 1 ó 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y dicho anillo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con oxo o alquilo (C₁-C₆);
- R^{C10}, R^{C11} y R^{C12} son grupos seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueniolo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocíclico, arilo y alquil (C₁-C₆)arilo; y el alquilo, el arilo, el cicloalquilo y el heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de un átomo de halógeno, alquilo (C₁-C₆) heterocíclico y haloalquilo (C₁-C₆); o R^{C11} y R^{C12} pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que adicionalmente contiene 0, 1 ó 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; y dicho anillo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con oxo, alquilo (C₁-C₆), -COR^{C7} y -SO₂R^{C7};
- o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, enantiómero, racemato, diaestereómero o mezcla de diaestereómeros del mismo, que comprende preparar (2R,4S)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il-amina (I-a) o una sal de la misma según el procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, e introducir -(CHR^{C6})_n-Y^C-R^{C1}, -R^{C4a} y -R^{C4b} respectivamente, seguido de conversión del producto en una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, enantiómero, racemato, diaestereómero o mezcla de diaestereómeros de la misma, si se desea, en la que -(CHR^{C6})_n-Y^C-R^{C1} se introduce por una reacción con un cloroformiato de arilo o cloroformiato de alquilo, -R^{C4a} se introduce por una reacción con un sustrato de heteroarilo activado y -R^{C4b} se introduce por una reacción con benzaldehído y reducción del compuesto resultante.
7. Un procedimiento para preparar (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (I-c) que comprende hacer reaccionar pentóxido de fósforo con ácido (R)-3-(4-trifluorometilfenilamino)-valérico (I-d).
8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que la reacción de pentóxido de fósforo con ácido (R)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-valérico (I-d) se lleva a cabo en presencia de un ácido sulfónico orgánico o un siloxano orgánico.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el ácido sulfónico orgánico o el siloxano orgánico es ácido metanosulfónico.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en el que el catalizador de paladio es paladio sobre carbón.
11. (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (I-c).
12. Oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona o O-metil-oxima de (R)-2-etil-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (I-b).