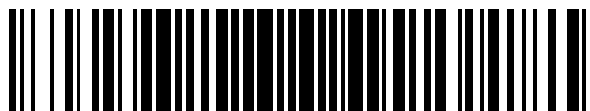


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 910**

51 Int. Cl.:

C07D 215/14	(2006.01)	A61P 3/06	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)	A61P 25/18	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61P 3/14	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	A61P 5/00	(2006.01)	A61P 27/06	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)		
A61K 31/47	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)	A61P 11/02	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07831813 .6**
- 96 Fecha de presentación: **14.11.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2085389**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.2009**

54 Título: **Derivado de 1,2-dihidroquinolina que tiene un grupo (fenil sustituido o heterociclil sustituido)carboniloxi-alquilo inferior y un grupo fenilo introducido por éster como sustituyentes**

30 Prioridad:

14.11.2006 JP 2006307651

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

03.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

03.12.2012

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI OSAKA 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUDA, MAMORU;
NAGATSUKA, MASATO;
MORI, TOSHIYUKI;
KOBAYASHI, SACHIKO;
KATO, MASATOMO y
TAKAI, MIWA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 391 910 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

Derivado de 1,2-dihidroquinolina que tiene un grupo (fenil sustituido o heterociclil sustituido)carboniloxi-alquilo inferior y un grupo fenilo introducido por éster como sustituyentes.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,2-dihidroquinolina que tienen un grupo (fenil sustituido o heterociclil sustituido)carboniloxi-alquilo inferior y un grupo fenilo introducido por éster como sustituyentes o una sal de los mismos, que son útiles como productos farmacéuticos. Los derivados tienen actividad de unión al receptor de glucocorticoides y son útiles como moduladores de los receptores de glucocorticoides que tienen una estructura no esteroidea (agonistas de los receptores de glucocorticoides y/o antagonistas de los receptores de glucocorticoides).

10 Un receptor de glucocorticoides es un factor regulador transcripcional intracelular activado por ligandos de 94 kDa que es miembro de la superfamilia de receptores nucleares. Se sabe que este receptor afecta la regulación del metabolismo de los carbohidratos, proteínas, grasas y similares, la supresión de las respuestas inmunitarias o inflamatorias, la activación del sistema nervioso central, la regulación de la función cardiovascular y la homeostasis basal y asociada con estrés, y similares debido a su acción reguladora transcripcional. Como enfermedades consideradas relacionadas con los receptores de glucocorticoides se conocen los trastornos metabólicos tales como
15 la diabetes y la obesidad, enfermedades inflamatorias tales como enteritis y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades alérgicas tales como asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica, enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer y trastornos por abuso de drogas, enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, hipercalcemia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia, enfermedades relacionadas con homeostasis que causan una anomalía del equilibrio neuro-inmuno-endocrino, glaucoma y similares (SOUYOU RINSYOU, 54 (7), 1951-2076 (2005), JP-A-2002-193955).

Por lo tanto, un compuesto que tiene actividad de unión a los receptores de glucocorticoides es útil como agente preventivo y/o terapéutico de estas enfermedades.

25 Como tal, se conocen los compuestos que tienen una actividad de unión a los receptores de glucocorticoides, agonistas de receptores de glucocorticoides sintetizados en el cuerpo tales como Cortisol y corticosterona, agonistas de los receptores de glucocorticoides sintéticos tales como dexametasona, prednisona y prednisilona, antagonistas de los receptores de glucocorticoides no selectivos tales como RU486 y similares (JP-A-2002-193955). El documento WO 2008/111632 A 1 describe un agonista de los receptores de glucocorticoides compuesto por un derivado de 2,2,4-trimetil-6-fenil-1,2-dihidroquinolina.

30 Por otra parte, los compuestos que tienen una estructura 1/2-dihidroquinolina se describen como moduladores de los receptores de esteroides en los documentos WO 2004/018429, JP-T-10-0510840, WO 2006/019716 y similares. En los documentos WO 2004/018429, JP-T-10-0510840 y WO 2006/019716, se describen muchos compuestos que tienen una amplia variedad de estructuras químicas, y la estructura 1,2-dihidroquinolina se describe como una de ellas. No obstante, los derivados de 1,2-dihidroquinolina que tienen un grupo (fenil sustituido o heterociclil sustituido)carboniloxi-alquilo inferior y un grupo fenilo introducido por éster como sustituyentes no se han descrito
35 específicamente en absoluto.

40 La síntesis de nuevos derivados de 1,2-dihidroquinolina que tienen un grupo (fenil sustituido o heterociclil sustituido)carboniloxi-alquilo inferior y un grupo fenilo introducido por éster como sustituyentes y sus sales, es un tema muy interesante de estudiar como también lo es encontrar una acción farmacológica de los derivados y sus sales.

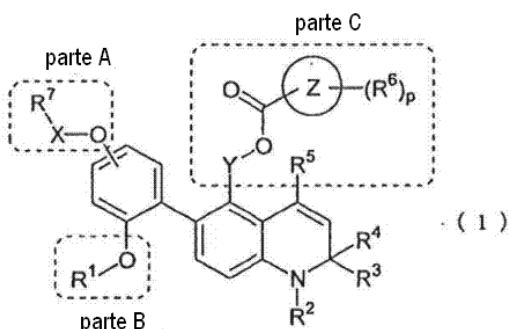
Los presentes inventores realizaron estudios de la síntesis de nuevos derivados de 1,2-dihidroquinolina que tienen un grupo (fenil sustituido o heterociclil sustituido)carboniloxi-alquilo inferior y un grupo fenilo introducido por éster, o sus sales que tienen una nueva estructura química, y tuvieron éxito al producir una gran cantidad de nuevos compuestos.

45 Estos nuevos compuestos tienen las características estructurales químicas 1) a 3) que se indican a continuación.

1) Tienen una estructura de éster (X es -C(O)-, C(O)NR⁸-, -S(O)- o -S(O)₂-) en la parte A de la fórmula general (1).

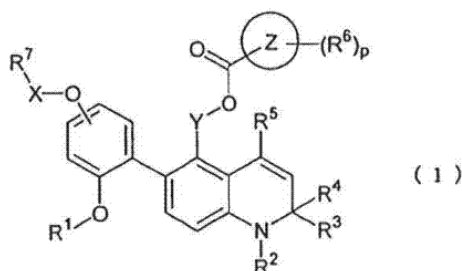
2) Tienen un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior en la parte B de la fórmula general (1).

3) Tienen un grupo (fenil sustituido o heterociclil sustituido)carboniloxi-alquilo inferior (Y es un grupo alquileo inferior, Z es un grupo fenilo o un grupo heterocíclico) en la parte C de la fórmula general (1).



Además, como resultado del estudio sobre las acciones farmacológicas de los nuevos compuestos, los presentes inventores descubrieron que los nuevos compuestos tienen actividad de unión a los receptores de glucocorticoides y son útiles como productos farmacéuticos, y por lo tanto se ha completado la presente invención.

- 5 Es decir, la presente invención se refiere a compuestos representados por la siguiente fórmula general (1) o su sal (en lo sucesivo "el presente compuesto") y a una composición farmacéutica que los contiene. A su vez, la invención preferida en su uso farmacéutico se refiere a moduladores de los receptores de glucocorticoides, y sus enfermedades diana se consideran enfermedades relacionadas con los receptores de glucocorticoides, es decir,
- 10 trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad, enfermedades inflamatorias tales como enteritis y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades alérgicas tales como asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica, enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer y trastornos por abuso de drogas, enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, hipercalcemia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia,
- 15 enfermedades relacionadas con homeostasis que causan una anomalía del equilibrio neuro-inmuno-endocrino, glaucoma y similares, y se prefiere particularmente una invención relacionada con un agente preventivo o terapéutico de estas enfermedades.



[R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

- 20 R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro o un grupo ciano;

X representa -C(O)-, -C(O)NR⁸-, -S(O)- o -S(O)₂-;

- 25 R⁷ y/o R⁸ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que puede tener un sustituyente;
- 30

Y representa un grupo alqueno inferior;

Z representa un anillo benceno o un anillo heterocíclico;

- 35 p representa 0, 1, 2 o 3, en el caso en el que p sea 2 o 3, cada R⁶ puede ser igual o diferente. En lo sucesivo, se aplicarán iguales].

La presente invención proporciona nuevos derivados de 1,2-dihidroquinolina que tienen un grupo (fenil sustituido o heterociclil sustituido) carboniloxi-alquilo inferior y un grupo fenilo introducido por éster como sustituyentes o sus sales, que son útiles como productos farmacéuticos. El presente compuesto posee una excelente actividad de unión a los receptores de glucocorticoides y es útil como modulador de los receptores de glucocorticoides. En particular, el presente compuesto es útil como agente preventivo o terapéutico de enfermedades relacionadas con los receptores de glucocorticoides, es decir, trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad, enfermedades inflamatorias tales como enteritis y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades alérgicas tales como asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica, enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer y trastornos por abuso de drogas, enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, hipercalcemia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia, enfermedades relacionadas con homeostasis que causan una anomalía en el equilibrio neuro-inmuno-endocrino, glaucoma y similares.

En lo sucesivo, las definiciones de los términos y expresiones (átomos, grupos y similares) utilizados en la presente memoria se describirán en detalle. Asimismo, cuando la definición de los términos y expresiones se aplica a la definición de otros términos y expresiones, también se aplica un intervalo deseable y el intervalo particularmente deseable de cada definición.

La expresión "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "grupo alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6, especial y preferiblemente 1 a 4. Sus ejemplos específicos incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo e isopentilo y similares.

La expresión "grupo alqueno inferior" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 6, especial y preferiblemente 2 a 4. Sus ejemplos específicos incluyen grupos vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo y 2-metil-2-butenilo y similares.

La expresión "grupo alquino inferior" se refiere a un grupo alquino de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 6, especial y preferiblemente 2 a 4. Sus ejemplos específicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, isobutinilo e isopentinilo y similares.

La expresión "grupo cicloalquilo inferior" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 8, especial y preferiblemente 3 a 6. Sus ejemplos específicos incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononanilo y ciclodecanilo.

La expresión "grupo arilo" se refiere a un residuo formado eliminando un átomo de hidrógeno de un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico, o un hidrocarburo aromático policíclico condensado, bicíclico o tricíclico, que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo y similares.

La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado que tiene uno o una pluralidad de heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo (preferiblemente, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros monocíclico, saturado o insaturado que tiene uno o dos heteroátomos y 3 a 5 átomos de carbono en el anillo), o un anillo heterocíclico policíclico condensado, bicíclico o tricíclico (preferiblemente, un anillo heterocíclico policíclico condensado, bicíclico o tricíclico – que tiene uno o dos heteroátomos y 7 a 13 átomos de carbono en el anillo).

Los ejemplos específicos del "anillo heterocíclico, monocíclico saturado" incluyen anillos pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, triazolidina, piperidina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, piperazina, homopiperidina y homopiperazina y similares que tienen por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo, anillos tetrahydrofurano y tetrahidropirano y similares que tienen por lo menos un átomo de oxígeno en el anillo, anillos tetrahydrotiofeno y tetrahidrotiopirano y similares que tienen un átomo de azufre en el anillo, anillos oxazolidina, isoxazolidina y morfolina y similares que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo, y anillos tiazolidina, isotiazolidina y tiomorfolina y similares que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo.

Además, dicho anillo heterocíclico, monocíclico, saturado puede condensarse con un anillo benceno o similar para formar un anillo heterocíclico, policíclico condensado bicíclico o tricíclico tal como un anillo dihidroindol, dihidroindazol, dihidrobencimidazol, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, tetrahydrocinolina, tetrahydroftalazina, tetrahydroquinazolina, tetrahydroquinoxalina, dihidrobenzofuran, dihidroisobenzofuran, cromano, isocromano, dihidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, tiocromano, isotiocromano, dihidrobenzoxazol, dihidrobencisoxazol, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazol, dihidrobencisotiazol, dihidrobenzotiazina, xanteno, 4a-carbazol o perimidina, y similares.

Los ejemplos específicos del "anillo heterocíclico, monocíclico, insaturado" incluyen anillos dihidropirrol, pirrol, dihidropirazol, pirazol, dihidroimidazol, imidazol, dihidrotriazol, triazol, tetrahidropiridina, dihidropiridina, piridina, tetrahidropiridazina, dihidropiridazina, piridazina, tetrahidropirimidina, dihidropirimidina, pirimidina, tetrahidropirazina, dihidropirazina y pirazina, y similares que tienen por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo, anillos dihydrofuran,

- 5 furan, dihidropiran y piran, y similares que tienen por lo menos un átomo de oxígeno en el anillo, anillos dihidrotiofeno, tiofeno, dihidrotiopiran y tiopiran, y similares que tienen un átomo de azufre en el anillo, anillos dihidrooxazol, oxazol, dihidroisoxazol, isoxazol, dihidrooxazina y oxazina, y similares que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo, anillos dihidrotiazol, tiazol, dihidroisotiazol, isotiazol, dihidrotiazina y tiazina, y similares que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo.
- 10 A su vez, dicho anillo heterocíclico, monocíclico insaturado puede condensarse con un anillo benceno o similar para formar un anillo heterocíclico, policíclico condensado bicíclico o tricíclico tal como un anillo indol, indazol, bencimidazol, benzotriazol, dihidroquinolina, quinolina, dihidroisoquinolina, isoquinolina, fenantridina, dihidrocinolina, cinolina, dihidroftalazina, ftalazina, dihidroquinazolina, quinazolina, dihidroquinoxalina, quinoxalina, benzofuran, isobenzofuran, cromeno, isocromeno, benzotiofeno, isobenzotiofeno, tiocromeno, isotiocromeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzoxazina, benzotiazol, bencisotiazol, benzotiazina, fenoxantina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina o fenoxazina y similares.
- 15 Incidentalmente, entre "anillo heterocíclico", "anillo heterocíclico, monocíclico" anteriormente mencionados se define como la cosa que unió el anillo heterocíclico, monocíclico saturado y el anillo heterocíclico, monocíclico insaturado.
- La expresión "grupo heterocíclico" se refiere a un residuo formado reemplazando un átomo de hidrógeno del anillo heterocíclico anteriormente mencionado.
- 20 La expresión "grupo alcoxi inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilo inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi e isopentoxi y similares.
- La expresión "grupo alquenoiloxi inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquenoil inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos viniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi, octeniloxi, isopropeniloxi, 2-metil-1-propeniloxi y 2-metil-2-buteniloxi y similares.
- 25 La expresión "grupo alquinoxil inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquinoxil inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi, octiniloxi, isobutiniloxi e isopentiniloxi y similares.
- La expresión "grupo cicloalquinoxil inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo cicloalquinoxil inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, ciclónonaniloxi y ciclodeciloxi.
- 30 La expresión "grupo ariloxi" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo arilo. Sus ejemplos específicos incluyen grupos fenoxi, naftoxi, antriloxi y fenantriloxi y similares.
- La expresión "grupo oxil heterocíclico" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo heterocíclico.
- 35 La expresión "grupo alquiltio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto con un grupo alquilo inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos metiltio, etiltio, n-propiltio, n-butiltio, n-pentiltio, n-hexiltio, n-heptiltio, n-octiltio, isopropiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio e isopentiltio y similares.
- La expresión "grupo alquenoiltio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto con un grupo alquenoil inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos viniltio, propeniltio, buteniltio, penteniltio, hexeniltio, hepteniltio, octeniltio, isopropeniltio, 2-metil-1-propeniltio y 2-metil-2-buteniltio y similares.
- 40 La expresión "grupo alquinoxiltio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto con un grupo alquinoxil inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos etiniltio, propiniltio, butiniltio, pentiniltio, hexiniltio, heptiniltio, octiniltio, isobutiniltio e isopentiniltio y similares.
- 45 La expresión "grupo cicloalquinoxiltio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto con un grupo cicloalquinoxil inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos ciclopropiltio, ciclobutililtio, ciclohexiltio, cicloheptiltio y ciclooctiltio.
- La expresión "grupo ariltio" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto con un grupo arilo. Sus ejemplos específicos incluyen grupos feniltio, naftiltio, antriltio y fenantriltio y similares.
- 50 La expresión "grupo tio heterocíclico" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto con un grupo heterocíclico.
- La expresión "grupo alquilcarbonilo inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo formilo con un grupo alquilo inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos metilcarbonilo, etilcarbonilo,

n-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, n-heptilcarbonilo, n-octilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo e isopentilcarbonilo y similares.

5 La expresión "grupo arilcarbonilo" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo formilo con un grupo arilo. Sus ejemplos específicos incluyen grupos fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, antrilcarbonilo y fenantrilcarbonilo y similares.

10 La expresión "grupo alcoxicarbonilo inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo formilo con un grupo alcoxi inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, n-heptiloxicarbonilo, n-octiloxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo e isopentoxicarbonilo y similares.

La expresión "grupo ariloxicarbonilo" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo formilo con un grupo ariloxi. Sus ejemplos específicos incluyen grupos fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, antriloxicarbonilo y fenantriloxicarbonilo y similares.

15 La expresión "grupo alquilcarboniloxi inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilcarbonilo inferior. Sus ejemplos específicos incluyen grupos metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, n-butilcarboniloxi, n-pentilcarboniloxi, n-hexilcarboniloxi, n-heptilcarboniloxi, n-octilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, sec-butilcarboniloxi, terc-butilcarboniloxi e isopentilcarboniloxi y similares.

20 La expresión "grupo arilcarboniloxi" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo arilcarbonilo. Sus ejemplos específicos incluyen grupos fenilcarboniloxi, naftilcarboniloxi, antrilcarboniloxi y fenantrilcarboniloxi y similares.

25 La expresión "grupo alquileo inferior" se refiere a un grupo alquileo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6, especial y preferiblemente 1 a 4. Sus ejemplos específicos incluyen grupos metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, metilmetileno y etilmetileno y similares.

La expresión "grupo alquilo inferior halogenado" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo alquilo inferior con uno o una pluralidad de átomos de halógeno. Sus ejemplos específicos incluyen difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, diclorometilo, triclorometilo, tricloroetilo, tricloropropilo y similares.

30 La expresión "grupo alcoxi inferior halogenado" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo alcoxi inferior con uno o una pluralidad de átomos de halógeno. Sus ejemplos específicos incluyen difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluoropropoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, tricloroetoxi, tricloropropoxi y similares.

35 Las expresiones "grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente" y/o "grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente" se refieren a un "grupo alquilo inferior", un "grupo alqueno inferior", un "grupo alqueno inferior", un "grupo alqueno inferior", un "grupo alqueno inferior", un "grupo alqueno inferior" y /o un "grupo alqueno inferior" que puede tener uno o una pluralidad de sustituyentes seleccionados del siguiente grupo α^1 , uno preferido o una pluralidad de sustituyentes seleccionados del siguiente grupo α^2 , respectivamente.

[grupo α^1]

45 Un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior halogenado, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo cicloalqueno inferior, un grupo ariloxi, un grupo oxo heterocíclico, un grupo mercapto, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo cicloalqueno inferior, un grupo ariloxi, un grupo tio heterocíclico, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo arilcarbonilo, un grupo carboxi, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo ariloxicarbonilo inferior, un grupo alquilcarboniloxi inferior, un grupo arilcarboniloxi, -NR^aR^b, un grupo nitro y un grupo ciano.

[grupo α^2]

50 Un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo cicloalqueno inferior, un grupo ariloxi, un grupo oxo heterocíclico y -NR^aR^b.

55 Las expresiones "grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo arilo que puede tener un sustituyente", "grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente", "grupo cicloalqueno inferior que puede tener un sustituyente", "grupo ariloxi que puede tener un sustituyente" y/o "grupo oxo heterocíclico que puede tener un sustituyente" se refieren a un "grupo cicloalquilo inferior", un "grupo arilo", un "grupo heterocíclico", un "grupo

ES 2 391 910 T3

cicloalquiloxi inferior", un "grupo ariloxi" y/o un "grupo oxi heterocíclico" que pueden tener uno o una pluralidad de sustituyentes seleccionados del siguiente grupo β , respectivamente.

[grupo β]

- 5 Un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior halogenado, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior halogenado, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo ariloxi, un grupo oxi heterocíclico, un grupo mercapto, un grupo alquino inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilitio, un grupo tio heterocíclico, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo arilcarbonilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo arilcarbonilo inferior, $-NR^aR^b$, un grupo nitro y un grupo ciano.

R^a y R^b en $-NR^aR^b$ anteriormente mencionado pueden ser iguales o diferentes y representan un sustituyente seleccionado del siguiente grupo γ^1 , preferiblemente del siguiente grupo γ^2 .

[grupo γ^1]

- 15 Un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxycarbonilo inferior y un grupo ariloxycarbonilo.

[grupo γ^2]

- 20 Un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxycarbonilo inferior y un grupo ariloxycarbonilo.

La expresión "una pluralidad de grupos", tal como se emplea en la presente invención, significa que cada grupo puede ser igual o diferente y equivale a 2 o más, pero a no más que el número de grupos que pueden introducirse en una posición o posiciones sustituibles, y el número es preferiblemente 2 o 3, y se prefiere particularmente 2.

- 25 Además, en la presente invención, también se incluyen un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno en el concepto del "grupo".

La expresión "modulador de los receptores de glucocorticoides", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un modulador que exhibe una acción farmacéutica uniéndose al receptor de glucocorticoides. Sus ejemplos incluyen agonistas de los receptores de glucocorticoides, antagonistas de los receptores de glucocorticoides y similares.

- 30 La "sal" del presente compuesto no se limita particularmente siempre y cuando sea una sal farmacéuticamente aceptable. Sus ejemplos incluyen sales con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico y similares; sales con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido tereftálico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido hipúrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido benecenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, lauril sulfato éster, metil sulfato, ácido naftalenosulfónico, ácido sulfosalicílico o similares; sales de amonio cuaternario con bromuro de metilo, yoduro de metilo o similares; sales con un ión de halógeno tal como ión de bromo, ión de cloro, ión de yodo o similares; sales con un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio o similar; sales con un metal alcalino térreo tal como calcio, magnesio o similar; sales con un metal tal como hierro, zinc o similar; sales con amoníaco; sales con una amina orgánica tal como trietilendiamina, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis(etanol), 1-desoxi-1-(metilamino)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, procaína, N,N-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina o similares.

- 45 En el caso en que haya isómeros geométricos y/o isómeros ópticos en el presente compuesto, estos isómeros también se incluyen en el alcance de la presente invención.

En el caso en que haya tautómeros de protones en el presente compuesto, estos tautómeros (forma ceto, forma enol) también se incluyen en el alcance de la presente invención.

En el caso en que haya hidrato y/o solvato en el presente compuesto, estos hidratos y/o solvatos también se incluyen en el alcance de la presente invención.

- 50 En el caso en que haya polimorfismo y grupos polimorfos (sistema de polimorfismo) en el presente compuesto, estos polimorfismos y grupos polimorfos (sistema de polimorfismo) también se incluyen en el alcance de la presente invención. La expresión "grupo polimorfo (sistema de polimorfismo)" en la presente memoria significa cada forma cristalina en cada etapa donde cambia la forma cristalina dependiendo de las condiciones y estados (los estados también incluyen un estado de formulación del fármaco) de fabricación, cristalización y conservación y similares, y el procedimiento total.

55

ES 2 391 910 T3

- (a) Los ejemplos preferidos del presente compuesto incluyen compuestos en los que los respectivos grupos son grupos según se define a continuación y sus sales en los compuestos representados por la fórmula general (1) y sus sales.
- (a1) R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o
- 5 (a2) R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o
- (a3) R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o
- (a4) R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o
- (a5) R^6 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro o un grupo ciano; y/o
- 10 (a6) X representa $-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8-$, $-\text{S}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$; y/o
- (a7) R^7 y/o R^8 pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquinoxio inferior, un grupo alquinoxio inferior, un grupo cicloalquinoxio inferior, un grupo ariloxio o un grupo oxio heterocíclico;
- 15 en el caso en el que R^7 y/o R^8 es un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquinoxio inferior o un grupo alquinoxio inferior, el grupo alquilo inferior, grupo alqueno inferior, grupo alquino inferior, grupo alcoxi inferior, grupo alquinoxio inferior o grupo alquinoxio inferior puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquinoxio inferior, un grupo alquinoxio inferior, un grupo cicloalquinoxio inferior, un grupo ariloxio, un grupo oxio heterocíclico y $-\text{NR}^a\text{R}^b$ como sustituyente(s);
- 20 en el caso en que R^7 y/o R^8 sea un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquinoxio inferior, un grupo ariloxio o un grupo oxio heterocíclico, el grupo cicloalquilo inferior, grupo arilo, grupo heterocíclico, grupo cicloalquinoxio inferior, grupo ariloxio o grupo oxio heterocíclico puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior halogenado, un grupo arilo, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior halogenado, un grupo alquinoxio inferior, un grupo alquinoxio inferior, un grupo cicloalquinoxio inferior, un grupo ariloxio, un grupo oxio heterocíclico, un grupo mercapto, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo cicloalquiltio inferior, un grupo ariltio, un grupo tio heterocíclico, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo arilcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo alquilcarboniloxio inferior, un grupo arilcarboniloxio, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, un grupo nitro y un grupo ciano como sustituyente(s);
- 25 R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxycarbonilo inferior o un grupo ariloxycarbonilo; y/o
- 30 (a8) Y representa un grupo alquilo inferior; y/o
- (a9) Z representa un anillo benceno o un grupo heterocíclico; y/o
- (a10) p representa 0, 1, 2 o 3, en el caso en que p sea 2 o 3, cada R^6 puede ser igual o diferente.
- 40 Es decir, en los compuestos representados por la fórmula general (1) y sus sales, los ejemplos preferidos incluyen compuestos que comprenden uno o una combinación de dos o más seleccionados entre los anteriores (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6), (a7), (a8), (a9) y (a10), y sus sales.
- (b) Los ejemplos más preferidos del presente compuesto incluyen compuestos en los que los respectivos grupos son grupos según se define a continuación y sus sales en los compuestos representados por la fórmula general (1) y sus sales.
- 45 (b1) R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o
- (b2) R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o
- (b3) R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o
- (b4) R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
- (b5) R^6 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior; y/o
- 50 (b6) X representa $-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8-$, $-\text{S}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$; y/o

ES 2 391 910 T3

- (b7) R^7 y/o R^8 pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquiloxi inferior, un grupo ariloxi o un grupo oxi heterocíclico;
- 5 en el caso en que R^7 y/o R^8 sea un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, el grupo alquilo inferior o el grupo alcoxi inferior puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico y $-NR^aR^b$ como sustituyente(s);
- 10 en el caso en que R^7 y/o R^8 sea un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquiloxi inferior, un grupo ariloxi o un grupo oxi heterocíclico, el grupo cicloalquilo inferior, grupo arilo, grupo heterocíclico, grupo cicloalquiloxi inferior, grupo ariloxi o grupo oxi heterocíclico puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo mercapto, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo alquilcarboniloxi inferior y un grupo nitro como sustituyente(s);
- R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o
- (b8) Y representa un grupo alquileo inferior; y/o
- 15 (b9) Z representa un anillo benceno o un anillo heterocíclico
- (b10) p representa 0, 1, 2 o 3, en el caso en que p sea 2 o 3, cada R^6 puede ser igual o diferente.
- Es decir, en los compuestos representados por la fórmula general (1) y sus sales, los ejemplos más preferidos incluyen compuestos que comprenden uno o una combinación de dos o más seleccionados entre los anteriores (b1), (b2), (b3), (b4), (b5), (b6), (b7), (b8), (b9) y /b10), y sus sales.
- 20 (c) Otros ejemplos más preferidos del presente compuesto incluyen compuestos en los que los respectivos grupos son grupos según se define a continuación y sus sales en los compuestos representados por la fórmula general (1) y sus sales.
- (c1) R^1 representa un grupo alquilo inferior; y/o
- (c2) R^2 representa un átomo de hidrógeno; y/o
- 25 (c3) R^3 y R^4 representan un grupo alquilo inferior; y/o
- (c4) R^5 representa un grupo alquilo inferior; y/o
- (c5) R^6 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; y/o
- (c6) X representa $-CO-$, $-C(O)NR^8-$ o $-S(O)_2-$; y/o
- 30 (c7) R^7 representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi inferior o un grupo ariloxi;
- en el caso en que R^7 sea un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo arilo, un grupo heterocíclico y $-NR^aR^b$ como sustituyente(s);
- 35 en el caso en que R^7 sea un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo ariloxi, el grupo arilo, el grupo heterocíclico o el grupo ariloxi puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo alquilcarboniloxi inferior y un grupo nitro como sustituyente(s);
- R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o
- 40 (c8) R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; en el caso en que R^8 sea un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener 1 o una pluralidad de grupos seleccionados entre un grupo arilo o un grupo heterocíclico como sustituyente (s); y/o
- (c9) Y representa un grupo alquileo inferior; y/o
- (c10) Z representa un anillo benceno o un anillo heterocíclico; y/o
- (c11) p representa 0, 1 o 2, en el caso en que p sea 2, cada R^6 puede ser igual o diferente.
- 45 Es decir, en los compuestos representados por la fórmula general (1) y sus sales, otros ejemplos más preferidos incluyen compuestos que comprenden uno o una combinación de dos o más seleccionados entre los anteriores (c1), (c2), (c3), (c4), (c5), (c6), (c7), (c8), (c9), (c10) y (c11), y sus sales.

ES 2 391 910 T3

- (d) Otros ejemplos más preferidos del presente compuesto incluyen compuestos en los que los respectivos grupos son grupos según se define a continuación y sus sales en los compuestos representados por la fórmula general (1) y sus sales.
- (d1) R¹ representa un grupo alquilo inferior; y/o
- 5 (d2) R² representa a átomo de hidrógeno; y/o
- (d3) R³ y R⁴ representan un grupo alquilo inferior; y/o
- (d4) R⁵ representa un grupo alquilo inferior; y/o
- (d5) R⁶ representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; y/o
- (d6) X representa -CO-, -C(O)NR⁸- o -S(O)₂-; y/o
- 10 (d7) R⁷ representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi inferior o un grupo ariloxi;
- en el caso en que R⁷ sea un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo arilo, un grupo heterocíclico y -NR^aR^b como sustituyente(s);
- 15 en el caso en que R⁷ sea un grupo arilo, el grupo arilo puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo alquilcarboniloxi inferior y un grupo nitro como sustituyente(s);
- 20 en el caso en que R⁷ sea un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior como sustituyente(s);
- en el caso en que R⁷ sea un grupo ariloxi, el grupo ariloxi puede tener uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente(s);
- R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o
- (d8) R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; en el caso en que R⁸ sea un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener 1 o una pluralidad de grupos seleccionados entre un grupo arilo o un grupo heterocíclico como sustituyente (s); y/o
- 25 (d9) Y representa un grupo alquileo inferior; y/o
- (d10) Z representa un anillo benceno o un anillo heterocíclico; y/o
- (d11) p representa 0, 1 o 2, en el caso en que p sea 2, cada R⁶ puede ser igual o diferente.
- 30 Es decir, en los compuestos representados por la fórmula general (1) y sus sales, otros ejemplos más preferidos incluyen compuestos que comprenden uno o una combinación de dos o más seleccionados de los anteriores (d1), (d2), (d3), (d4), (d5), (d6), (d7), (d8), (d9), (d10) y (d11), y sus sales.
- (e) Los ejemplos específicos del presente compuesto representados por el sustituyente(s) preferido incluyen compuestos en los que Z representan un anillo heterocíclico monocíclico en la fórmula general 1 y satisfacen las condiciones anteriormente indicadas (a), (b), (c) y/o (d), y sus sales.
- 35 (f) Otros ejemplos específicos del presente compuesto representados por el sustituyente(s) preferido incluyen compuestos en los que R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan un grupo metilo, R² representa un átomo de hidrógeno, Y es un grupo metileno en la fórmula general (1) y satisfacen las condiciones anteriormente indicadas (a), (b), (c) y/o (d), y sus sales.
- 40 (g) Los ejemplos específicos particularmente preferidos del presente compuesto incluyen los siguientes compuestos y sus sales.
- 6-[2-Metoxi-4-(6-metilpiridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 6-[4-(Furan-3-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 45 6-[4-(2-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 6-[2-Metoxi-4-(2-metoxibenzoiloxi)fenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 5-(4-Metilbenzoiloximetil)-6-[2-metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,

ES 2 391 910 T3

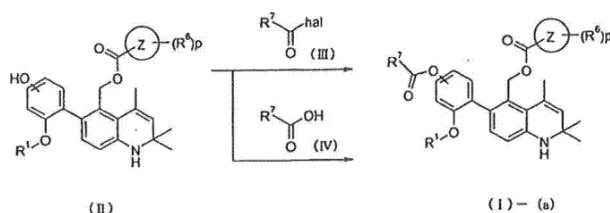
- 6-[4-(Furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-Butiriloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(2-metoxibenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 5 6-[4-(Furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-(2-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[4-(3-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[4-(4-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-Benzoiloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 10 6-(2-Metoxi-4-(2-metilbenzoiloxi)fenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[4-(2-Fluorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(4-metoxibenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(pirimidin-5-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(tiofen-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 15 6-[4-(Furan-3-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(3-metoxicarbonilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-(3-Acetilbenzoiloxi)-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(tiofen-2-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 20 6-[2-Metoxi-4-(2-metilpiridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[4-(3-Clorotiofen-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(2-Metoxi-4-(tiazol-4-ilcarboniloxi)fenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(2-Metoxi-4-(piridin-4-ilcarboniloxi)fenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 25 5-(4-Metoxibenzoiloximetil)-6-[2-metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-(2-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil)-5-(4-metoxibenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-(Furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil)-5-(4-metoxibenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 5-(5-Bromotiofen-2-ilcarboniloximetil)-6-[2-metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 5-(5-Bromotiofen-2-ilcarboniloximetil)-6-[4-(furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 30 6-(4-Isopropilcarboniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-il-carboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[4-(2-Acetoxibenzoiloxi)-2-metoxifenil]5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(2-metoxipiridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2, 4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(3-metilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 35 6-[2-Metoxi-4-(4-metilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[4-(4-Fluorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(2-nitrobenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(3-metilfuran-2-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 40 6-[2-Metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,

- 6-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-Isobutilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-Ciclopentilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 5 6-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-Etilsulfoniloxi-2-metoxifenil) -5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-Butilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(2-Metoxi-4-metoxycarboniloxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 10 6-[2-Metoxi-4-(piridin-3-ilaminocarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-[N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilaminocarboniloxi]-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)-fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-Dimetilaminocarboniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 15 6-[4-[N-(2-Dimetilaminoetil)-N-etilaminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina, y
 6-[4-[N-Bencil-N-(2-dimetilaminoetil)aminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina.

20 El presente compuesto puede sintetizarse de acuerdo con los siguientes procedimientos. Los procedimientos de preparación concretos individuales se explican en detalle en la sección "Ejemplos de producción" en los Ejemplos. Estos ejemplos tienen como fin que la presente invención pueda entenderse más claramente. El hal que se muestra en las siguientes rutas sintéticas representa un átomo de halógeno.

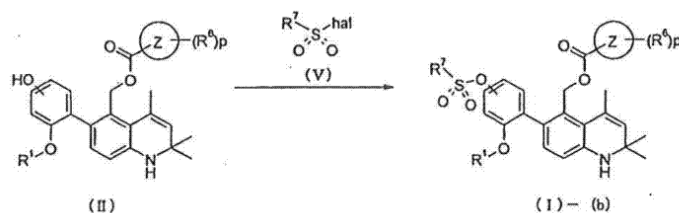
25 El presente compuesto (I)-(a) (el compuesto en el que Y es un grupo metileno, R² es H, R³, R⁴ y R⁵ son grupos metilo, X es C(O) en la fórmula general (1)) puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 1. A saber, el compuesto (I)-(a) puede darse por la reacción del compuesto (II) con un correspondiente haluro (III) en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo DMF) en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina (en lo sucesivo DIEA) a 0°C hasta temperatura ambiente durante 1 hora a 2 días.

30 El compuesto (I)-(a) puede darse por la reacción del compuesto (II) con un correspondiente ácido carboxílico (IV) en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, DMF en presencia de una base tal como trietilamina, DIEA y un agente de condensación tal como N,N'-diclohexilcarbodiimida, hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio a 0°C hasta temperatura ambiente durante 30 minutos hasta 3 días.



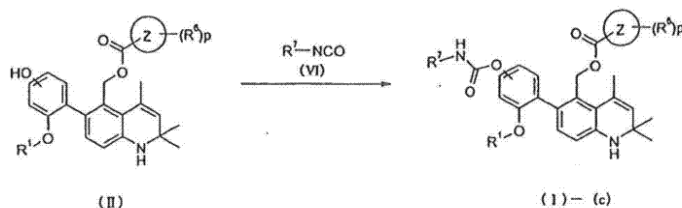
Ruta sintética 1

35 El presente compuesto (I)-(b) (el compuesto en el que Y es un grupo metileno, R² es H, R³, R⁴ y R⁵ son grupos metilo, X es S(O)₂ en la fórmula general (1)) puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 2. A saber, el compuesto (I)-(b) puede darse por la reacción del compuesto (II) con un correspondiente haluro (V) en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, DMF en presencia de una base tal como trietilamina, DIEA a 0°C hasta temperatura ambiente durante 1 hora hasta 2 días.



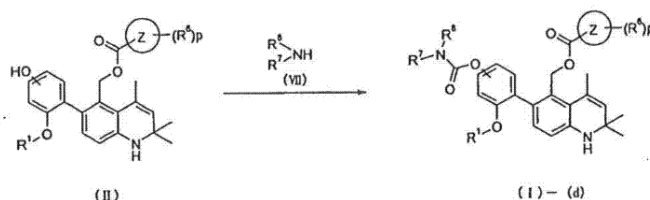
Ruta sintética 2

5 El presente compuesto (I)-(c) (el compuesto en el que Y es un grupo metileno, R² es H, R³, R⁴ y R⁵ son grupos metilo, X es C(O)NR⁸ y R⁸ es un átomo de hidrógeno en la fórmula general (1)) puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 3. A saber, el compuesto (I)-(c) puede darse por la reacción del compuesto (II) con un correspondiente isocianato (VI) en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, DMF en presencia de una base tal como trietilamina, DIEA a 0°C hasta temperatura ambiente durante 30 minutos hasta 1 día.



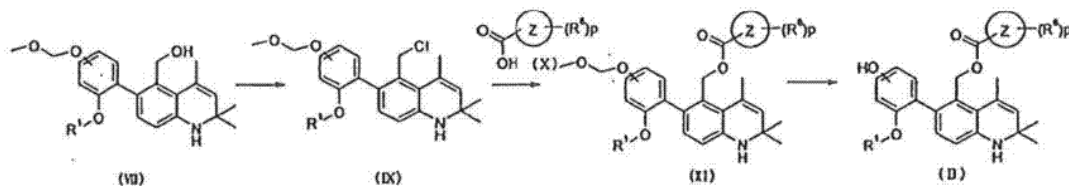
Ruta sintética 3

10 El presente compuesto (I)-(d) (el compuesto en el que Y es un grupo metileno, R² es H, R³, R⁴ y R⁵ son grupos metilo, X es C(O)NR⁸ en la fórmula general (1)) puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 4. A saber, el compuesto (I)-(d) puede darse por la reacción del compuesto (II) con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, tetrahidrofurano (en lo sucesivo THF) a temperatura ambiente hasta 50°C durante 30 minutos hasta 12 horas, seguido de la reacción con una amina correspondiente (VII) a temperatura ambiente hasta 50°C durante 30 minutos hasta 5 horas.



Ruta sintética 4

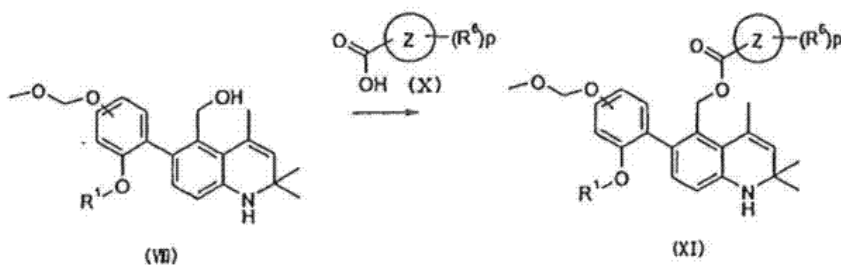
20 El compuesto (II) puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 5. A saber, el compuesto (IX) puede darse por la reacción del compuesto (VIII) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, DMF en presencia de una base tal como trietilamina, DIEA a 0°C hasta temperatura ambiente durante 30 minutos hasta 3 días. El compuesto (XI) puede darse por la reacción del compuesto (IX) con un correspondiente ácido carboxílico (X) en un disolvente orgánico tal como DMF, dicloruro de metileno en presencia de una base tal como carbonato de potasio, DIEA, hidruro de sodio a 50°C hasta 100°C durante 1 hora hasta 2 días. El compuesto (II) puede darse por el tratamiento del compuesto (XI) en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, 1,4-dioxano en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético.



Ruta sintética 5

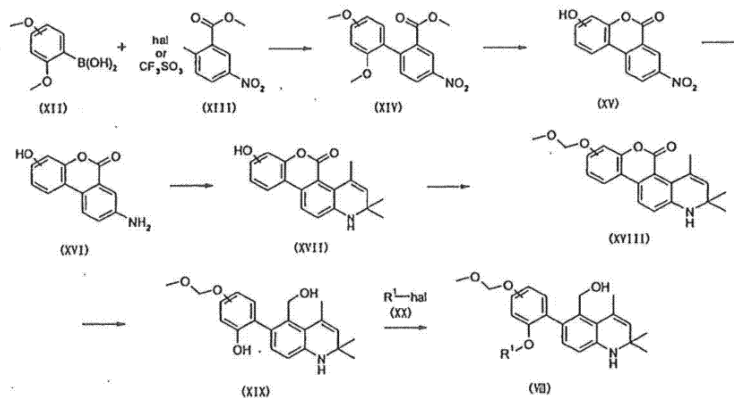
30 El compuesto (XI) puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 6. A saber, el compuesto (XI) puede darse por la reacción del compuesto (VIII) con un correspondiente ácido carboxílico (X) en un disolvente orgánico tal como benceno, THF en presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina, tributilfosfina y un reactivo tal como

dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina a temperatura ambiente durante 1 hora hasta 2 días.



Ruta sintética 6

- 5 El compuesto (VIII) puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 7. A saber, el compuesto (XIV) puede darse por la reacción de un ácido borónico (XII) con un haluro o triflato (XIII) en un disolvente tal como DMF, etanol, tolueno, agua en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio, fosfato de potasio y un catalizador tal como dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) a 50° C hasta 120° C durante 12 horas hasta 2 días. El compuesto (XV) puede darse por el tratamiento del compuesto obtenido (XIV) en un disolvente tal como dicloruro de metileno, THF en presencia de un ácido tal como tribromuro de boro, cloruro de hidrógeno a -78° C hasta temperatura ambiente durante 1 hora hasta 1 día. El compuesto (XVI) puede darse por el tratamiento del compuesto obtenido (XV) bajo atmósfera de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, 1,4-dioxano, THF en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, dióxido de platino a temperatura ambiente durante 2 horas hasta 2 días. El compuesto (XVII) puede darse por el tratamiento del compuesto obtenido (XVI) en acetona en presencia de yodo a 80° C hasta 130° C durante 24 horas hasta 5 días. El compuesto (XVIII) puede darse por la reacción del compuesto obtenido (XVII) con clordimetiléter en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, DMP en presencia de una base tal como carbonato de potasio, trietilamina, DIEA. El compuesto (XIX) puede darse por el tratamiento del compuesto obtenido (XVIII) en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, THF en presencia de un agente reductor tal como hidruro de aluminio y litio a 0° C hasta 50° C durante 1 hora hasta 1 día. El compuesto (VIII) puede darse por la reacción del compuesto obtenido (XIX) con un correspondiente haluro (XX) en un disolvente orgánico tal como DMF, etanol en presencia de una base tal como carbonato de potasio, DIEA a temperatura ambiente hasta 100°C durante 1 hora hasta 24 horas.



25 Ruta sintética 7

- Se describirá una explicación detallada de este tema en la sección de "Ensayo farmacológico" en los Ejemplos provistos a continuación. Con el fin de encontrar la utilidad del presente compuesto como producto farmacéutico, se llevó a cabo un ensayo competitivo de los receptores de glucocorticoides con el método de polarización de fluorescencia, usando un kit de ensayo competitivo de receptores de glucocorticoides (fabricado por Invitrogen, cat Núm. P2816) para estudiar la actividad de unión de los receptores de glucocorticoides al presente compuesto. Como resultado, el presente compuesto exhibió una excelente actividad de unión de los receptores de glucocorticoides al receptor de glucocorticoides.

Incidentalmente, el receptor de glucocorticoides se asocia con la aparición de diversas enfermedades anteriormente descritas, por lo tanto, que el presente compuesto tenga una excelente actividad de unión al receptor de glucocorticoides es útil como modulador de los receptores de glucocorticoides.

El presente compuesto puede administrarse o bien oral o parenteralmente. Los ejemplos de la forma farmacéutica incluyen un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo, una inyección, una gota ocular, un supositorio, una

preparación de absorción percutánea, un ungüento, un aerosol (lo que incluye un inhalante) y similares, y dicha preparación puede realizarse usando una técnica de uso frecuente.

5 Por ejemplo, una preparación oral tal como un comprimido, una cápsula, un gránulo o un polvo puede prepararse añadiendo opcionalmente una cantidad necesaria de un excipiente tal como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, anhídrido silícico liviano, carbonato cálcico o calcio hidrógeno fosfato; un lubricante tal como ácido esteárico, estearato de magnesio o talco; un aglutinante tal como almidón, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa o polivinilpirrolidona; un disgregante tal como carboximetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa poco sustituida o citrato de calcio; un agente de recubrimiento tal como hidroxipropilmetil celulosa, macrogol o una resina de silicona; un estabilizador tal como p-hidroxibenzoato de etilo o alcohol bencílico; una sustancia para lograr un sabor agradable tal como un edulcorante, un agente agrio o un saporífero, o similares.

10 Una preparación parenteral tal como una inyección o una gota ocular puede prepararse añadiendo opcionalmente una cantidad necesaria de un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio, glicerina concentrada, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro de potasio, sorbitol o manitol; un tampón tal como fosfato de sodio, hidrógeno fosfato de sodio, acetato de sodio, ácido cítrico, ácido acético glaciar o trometamol; un tensoactivo tal como polysorbate 80, polyoxi 40 estearato o aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 60; un estabilizador tal como citrato de sodio o edetato de sodio; un conservante tal como cloruro de benzalconio, parabeno, cloruro de benzotonio, éster de p-hidroxibenzoato, benzoato de sodio o clorobutanol; un agente de ajuste de pH tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético glaciar, hidróxido sódico, carbonato de sodio o hidrógeno carbonato de sodio; un agente calmante tal como alcohol bencílico, o similares.

20 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para uso en un método preventivo o terapéutico de enfermedades relacionadas con los receptores de glucocorticoides, por ejemplo, trastornos metabólicos, tales como diabetes y obesidad, enfermedades inflamatorias tales como enteritis y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades alérgicas tales como asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica, enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer y trastornos por abuso de drogas, enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, hipercalcemia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia, enfermedades relacionadas con homeostasis que causan una anomalía del equilibrio neuro-inmuno-endocrino, glaucoma y similares.

30 La dosis del presente compuesto puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de las clases de enfermedades, los síntomas, la edad, la forma farmacéutica o similar. Por ejemplo, en el caso de una preparación oral, puede administrarse en una cantidad en general entre 0,01 y 1000 mg, preferiblemente entre 1 y 100 mg por día en una dosis individual o dividida en varias dosis. Además, en el caso de una gota ocular, una preparación que contiene el presente compuesto en una concentración en general entre 0,0001% y 10% (p/v), preferiblemente entre 0,01% y 5% (p/v) puede administrarse en una dosis individual o dividida en varias dosis.

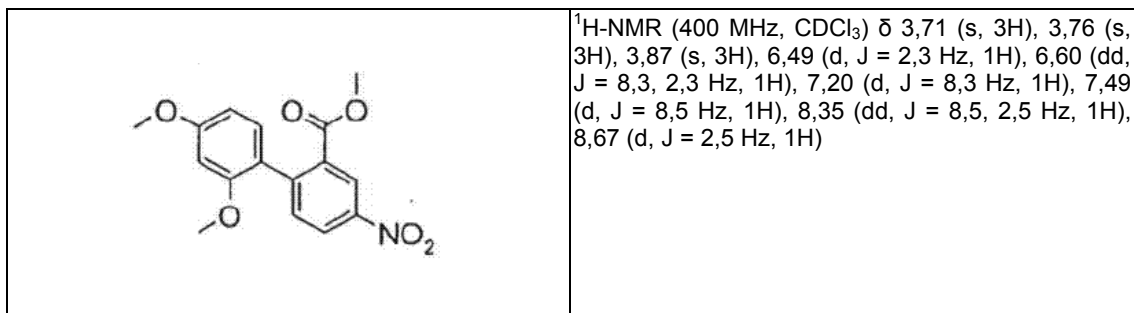
35 En lo sucesivo, se describirán los Ejemplos de producción, los Ejemplos de preparación y los resultados del Ensayo farmacológico del presente compuesto. Estos ejemplos se describen exclusivamente con el propósito de entender mejor la presente invención.

[Ejemplos de producción]

Ejemplo de referencia 1

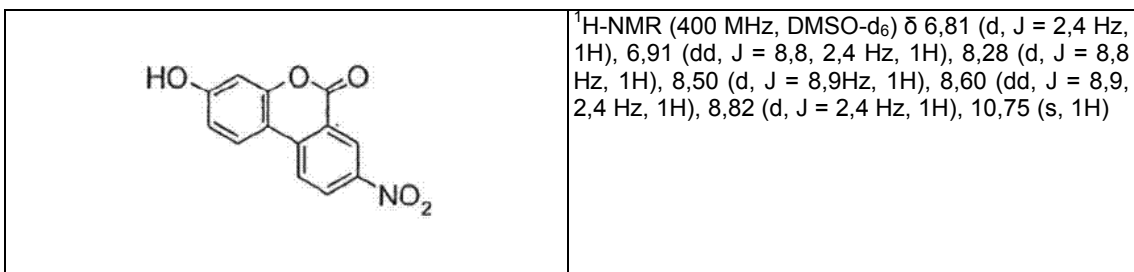
40 5-Hidroximetil-6-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm.1)
2-(2,4-Dimetoxifenil)-5-nitrobenzoato de metilo (Compuesto de referencia Núm.1-(1))

45 Una mezcla de ácido 2,4-dimetoxifenilborónico (25,0 g, 137 mmol), 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (35,7 g, 137 mmol), carbonato de cesio (89,4 g, 274 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4,81 g, 6,85 mmol) se suspendió en N,N-dimetilformamida (450 mL), y luego la suspensión se agitó en atmósfera de argón a 80°C durante una noche. Después de enfriar, se añadieron acetato de etilo (200 mL), éter dietílico (400 mL) y agua (1000 mL) y la mezcla se separó en una fase acuosa y una capa orgánica. La capa de agua se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo (150 mL) – éter dietílico (150 mL) (dos veces). La capa orgánica combinada se lavó con agua (500 mL, 3 veces) y salmuera saturada (500 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título en forma de un aceite pardo.
50 (Cuantitativo)



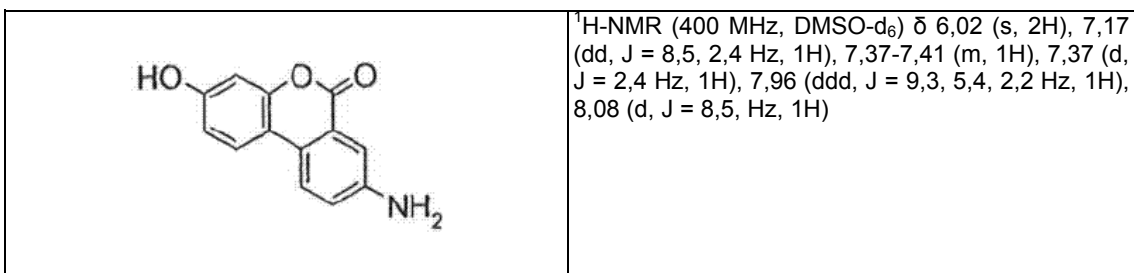
3-Hidroxi-8-nitrobenzo[c]cromen-6-ona (Compuesto de referencia núm.1-(2))

- 5 Una disolución de 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-nitrobenzoato de metilo (Compuesto de referencia Núm.1-(1), 43,5 g, 137 mmol) en dicloruro de metileno anhidro (250 mL) se enfrió hasta -78°C, se añadió tribromuro de boro (96,2 g, 384 mmol) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta -50°C y se añadió allí metanol (300 mL). Los precipitados resultantes se separaron por filtración con metanol para dar el compuesto de referencia del título (18,0 g) en forma de un sólido amarillo. (Rendimiento 51%)



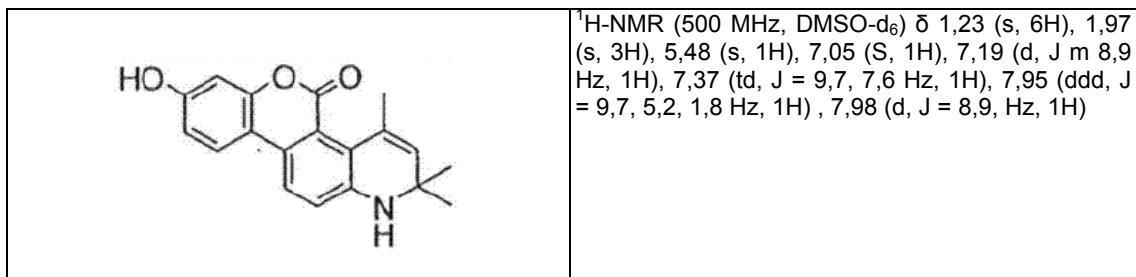
8-Amino-3-hidroxibenzo[c]cromen-6-ona (Compuesto de referencia Núm.1- (3))

- 10 3-Hidroxi-8-nitrobenzo[c]cromen-6-ona (Compuesto de referencia Núm.1-(2), 52,01 g, 202 mmol) se disolvió en metanol (150 mL) - N,N-dimetilformamida (600 mL), se añadió allí paladio al 10% sobre carbón (5,00 g) y luego la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (3 kgf/cm²) a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtrar los materiales insolubles, el metanol se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (2 L) al residuo. El sólido precipitado se separó por filtración y se secó a 90°C a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (44,02 g) en forma de un sólido amarillo pálido. (Rendimiento 96%)



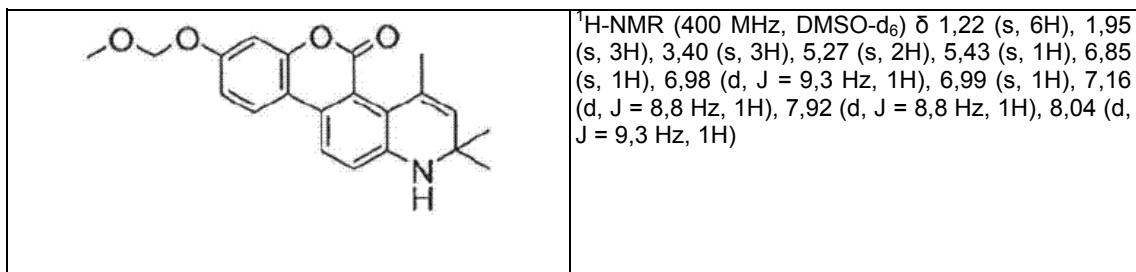
8-Hidroxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidro-6-oxa-1-azacrisen-5-ona (Compuesto de referencia Núm.1-(4))

- 20 En un tubo a presión, se disolvió 8-amino-3-hidroxibenzo[c]cromen-6-ona (Compuesto de referencia Núm.1-(3), 40,0 g, 176 mmol) en acetona (440 mL) - N-metilpirrolidona (240 mL), se añadió allí yodo (17,9 g, 70,5 mmol), el tubo a presión se selló y la mezcla de reacción se agitó luego a 110°C durante 3 días. Después de enfriar, se eliminó la acetona a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron acetato de etilo (700 mL), hexano (150 mL) y disolución de tiosulfato de sodio acuoso al 1% (700 mL), y la mezcla se separó en una fase acuosa y una capa orgánica. La capa de agua se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo (250 mL) - hexano (50 mL) (3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con agua (500 mL, 3 veces) y salmuera saturada (500 mL)
- 25 sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió cloroformo (150 mL) y se filtraron los materiales insolubles. Después de concentrar el filtrado, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (26,0 g) en forma de un sólido amarillo. (Rendimiento 48%)



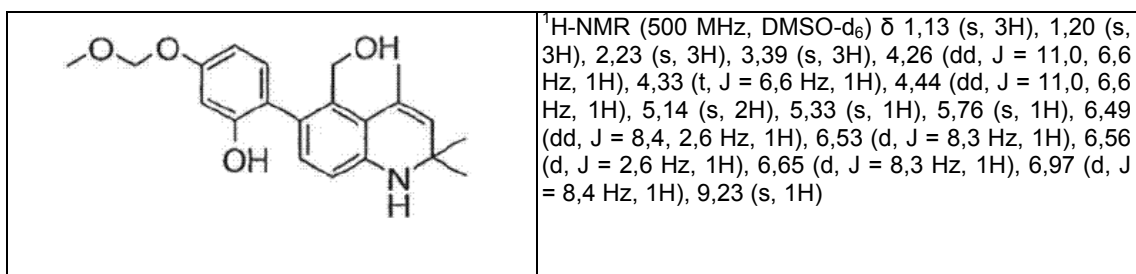
8-Metoximetoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidro-6-oxa-1-azacrisen-5-ona (Compuesto de referencia Núm.1-(5))

5 Una mezcla de 8-hidroxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidro-6-oxa-1-azacrisen-5-ona (Compuesto de referencia Núm.1-(4), 1,00 g, 3,25 mmol), clordimetiléter (420 µL, 5,53 mmol) y carbonato de potasio (1,35 g, 9,77 mmol) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidra (15 mL), y la suspensión se agitó a 50°C durante una noche. Después de enfriar, se añadieron allí acetato de etilo (100 mL) y éter dietílico (100 mL). Se lavó todo con agua (150 mL, 100 mL) y salmuera saturada (100 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (747 mg) en forma de un sólido amarillo. (Rendimiento 66%)



10 6-(2-Hidroxi-4-metoximetoxifenil)-5-hidroximetil-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia núm.1-(6))

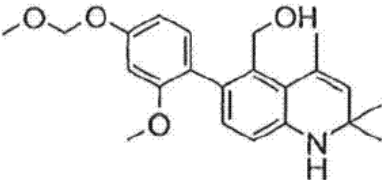
15 Se suspendió hidruro de aluminio y litio (167 mg, 4,40 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL). Se añadió gota a gota una disolución de 8-metoximetoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidro-6-oxa-1-azacrisen-5-ona (Compuesto de referencia Núm.1-(5), 744,1 mg, 2,12 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a la suspensión a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo (2 mL) y agua (1 mL) a la mezcla de reacción sucesivamente, y luego se añadió allí acetato de etilo (150 mL). Se añadió disolución acuosa 1N de HCl (6 mL), la mezcla se lavó con agua (100 mL, dos veces) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (750,6 mg) en forma de un producto amorfo amarillo pálido. (Cuantitativo)



5-Hidroximetil-6-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm.1)

25 Una mezcla de 6-(2-hidroxi-4-metoximetoxifenil)-5-hidroximetil-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm.1-(6), 746,1 mg, 2,10 mmol), yoduro de metilo (131 µL, 2,10 mmol) y carbonato de potasio (582 mg, 4,21 mmol) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidra (10 mL), y la suspensión se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y éter dietílico (50 mL). La mezcla se lavó con agua (100 mL, dos veces) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (513,2 mg) en forma de un sólido incoloro. (Rendimiento 66%)

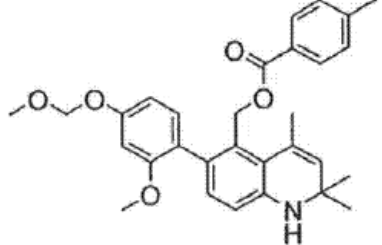
30

	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,13 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,14 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,33 (br s, 1H), 4,45 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,61-6,64 (m, 2H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H)
---	---

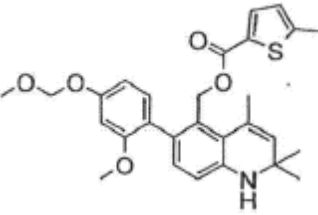
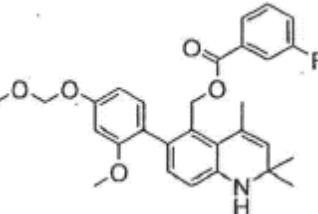
Ejemplo de referencia 2

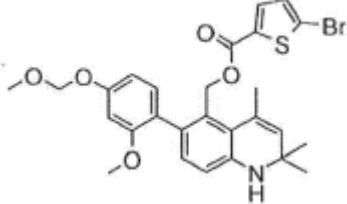
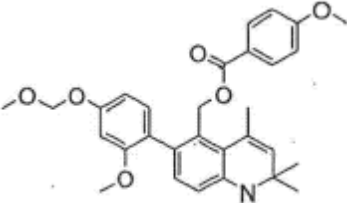
6-(2-Metoxi-4-metoximetoxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 2-1)

- 5 5-Hidroximetil-6-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 1, 1,00 g, 2,71 mmol), ácido 2-metilbenzoico (739 mg, 5,43 mmol), tri-n-butilfosfina (1,35 mL, 5,40 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,37 g, 5,43 mmol) se disolvieron en benceno anhidro (30 mL), y luego la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hexano (30 mL) a la mezcla de reacción, y luego se filtraron los materiales insolubles. El filtrado se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (967 mg) en forma de un producto amorfo incoloro. (Rendimiento 73%)
- 10

	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,97 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,44 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,58 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 2H)
--	---

Usando el Compuesto de referencia núm. 1, se obtuvieron los Compuestos de referencia (Núm. 2-2-2-5) por un método similar a aquel del Compuesto de referencia Núm. 2-1.

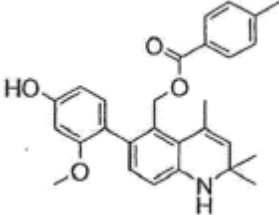
<p>6-(2-Metoxi-4-metoximetoxifenil)-5-(5-metil-2-tiofenilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 2-2)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,90 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 3,7, 1,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,7 Hz, 1H)
<p>5-(3-Fluorobenzoiloximetil)-6-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 2-3)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,05 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,25 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,66 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H)

<p>5-(5-Bromotiofen-2-ilcarboniloximetil)-6-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 2-4)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,97 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 4,0 Hz, 1H)</p>
<p>5-(4-Metoxibenzoiloximetil)-6-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 2-5)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,95 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,44 (s, 1H), 6,05 (br s, 1H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 2H)</p>

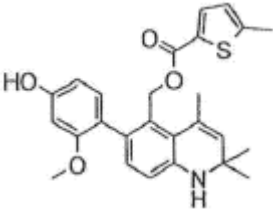
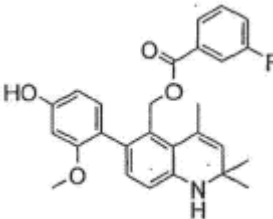
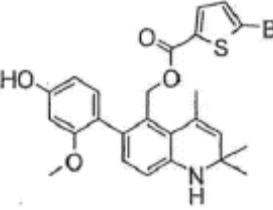
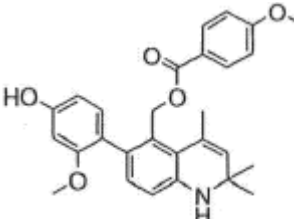
Ejemplo de referencia 3

6-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 3-1)

- 5 6-(2-Metoxi-4-metoximetoxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 2-1, 943 mg, 1,93 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (9 mL), se añadió allí disolución de HCl 4N/1,4-dioxano (980 µL), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La mezcla se lavó con agua (80 mL)-disolución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (20 mL) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia (687 mg) en forma de un producto amorfo incoloro. (Rendimiento 80%).
- 10

	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,96 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,31 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 9,42 (s, 1H)</p>
---	---

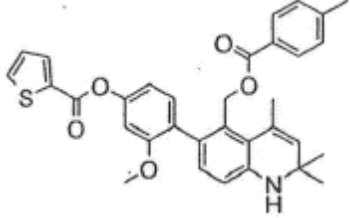
- 15 Usando cualquiera de los Compuestos de referencia Núm. 2-2-2-5, se obtuvieron los siguientes Compuestos de referencia (Núm. 3-2-3-5) por un método similar a aquel del Compuesto de referencia Núm. 3-1.

<p>6-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 3-2)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,89 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,31 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 3,7, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H)</p>
<p>5-(3-Fluorobenzoiloximetil)-6-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 3-3)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 5,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,32 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,66-7,67 (m, 1H), 9,43 (s, 1H)</p>
<p>5-(5-Bromotiofen-2-ilcarboniloximetil)-6-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 3-4)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,95 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,32 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H)</p>
<p>6-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-5-(4-metoxibenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 3-5)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,94 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,31 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 9,2, 2,2 Hz, 2H), 7,78 (dt, J = 9,2, 2,2 Hz, 2H), 9,41 (s, 1H)</p>

Ejemplo 1

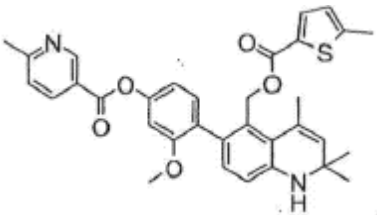
6-[2-Metoxi-4-(tiofen-2-ilcarboniloxi)fenil]-5-4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-1)

- 5 6-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 3-1, 25,6 mg, 0,0577 mmol) se disolvió en dicloruro de metileno anhidro (1 mL), y después se añadieron allí trietilamina (19 µL, 0,14 mmol) y cloruro de 2-tenoilo (11,2 mg, 0,0764 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (28,8 mg) en forma de un producto amorfo amarillo pálido. (Rendimiento 93%).
- 10

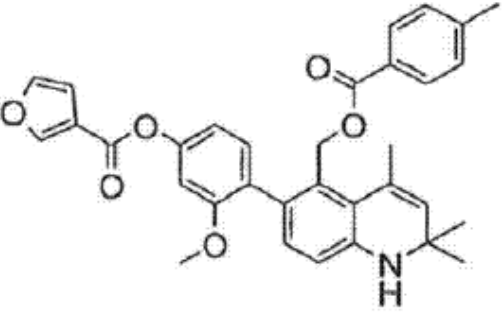
	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,99 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 4,9, 3,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 3,9, 1,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 4,9, 1,3 Hz, 1H)
---	---

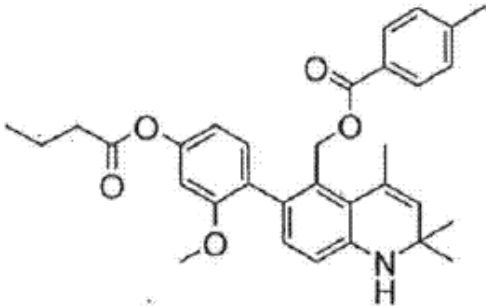
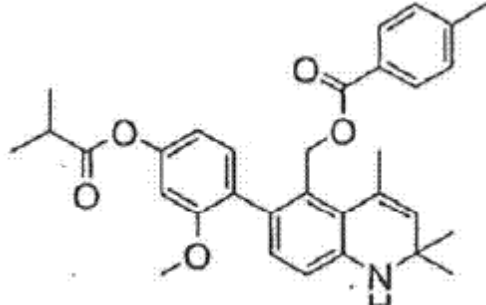
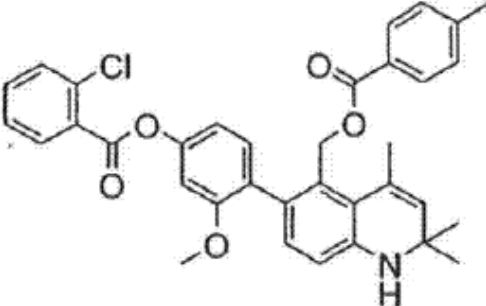
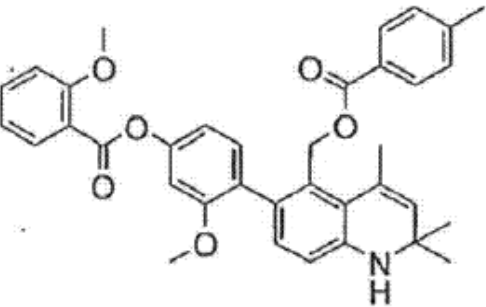
6-[2-Metoxi-4-(6-metilpiridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-2)

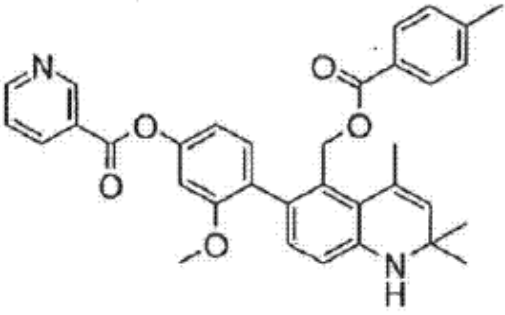
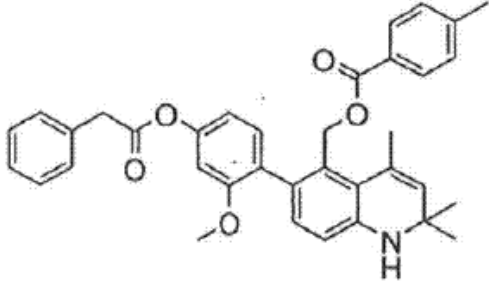
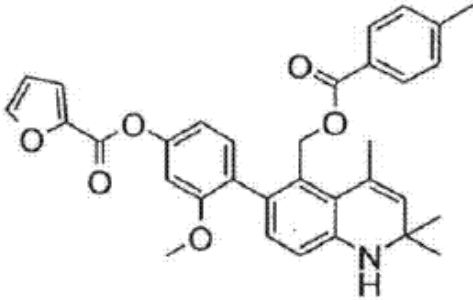
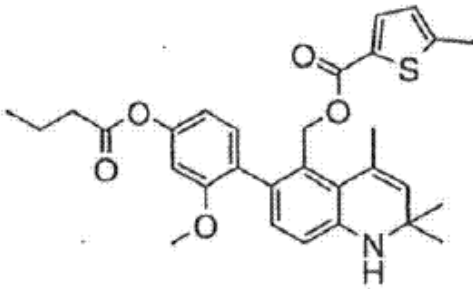
- 5 6-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 3-2, 32,5 mg, 0,0723 mmol) y ácido 6-metilnicotínico (15,7 mg, 0,114 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (1 mL), se añadieron allí N,N-diisopropiletilamina (35 µL, 0,201 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (38,3 mg, 0,101 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo (20 mL) a la mezcla de reacción, y luego la mezcla se lavó con agua (20 mL) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente* Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (21,5 mg) en forma de un producto amorfo gris. (Rendimiento 57%)
- 10

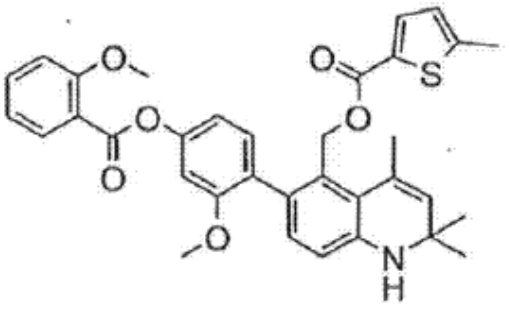
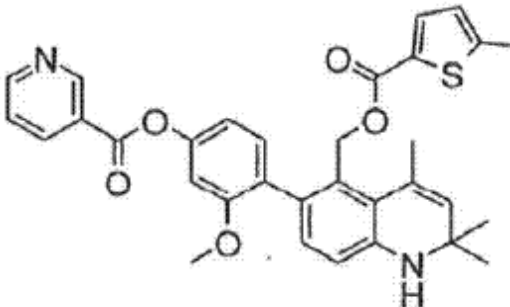
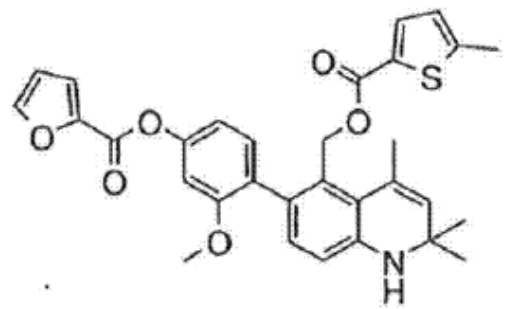
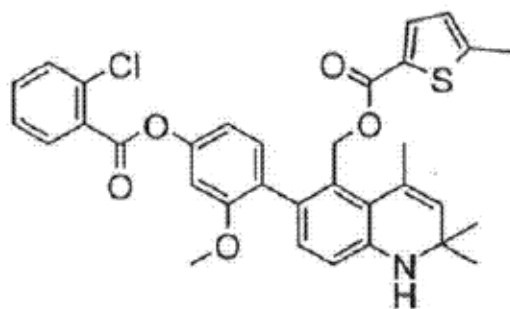
	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,92 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,0, 2,6 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H)
--	---

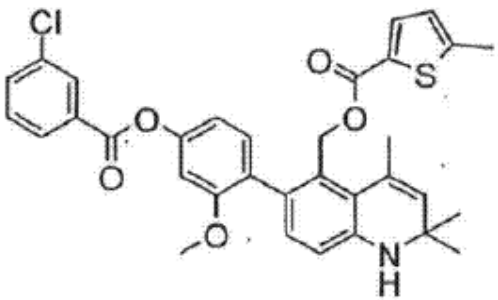
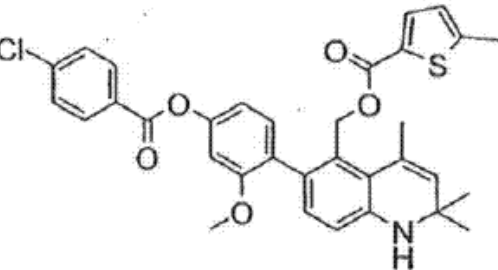
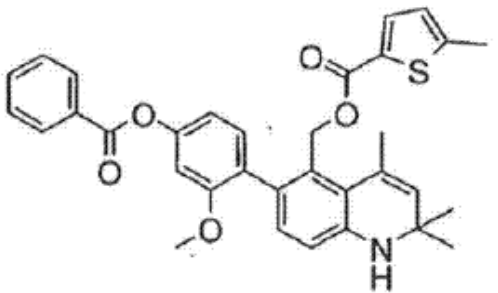
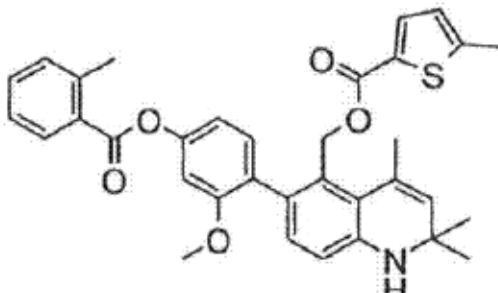
- 15 Usando cualquiera de los compuestos entre los Compuestos de referencia Núm. 3-1-3-5, se obtuvieron los siguientes Compuestos (Núm. 1-3-1-53) por un método similar a aquel del Compuesto Núm. 1-1 o 1-2.

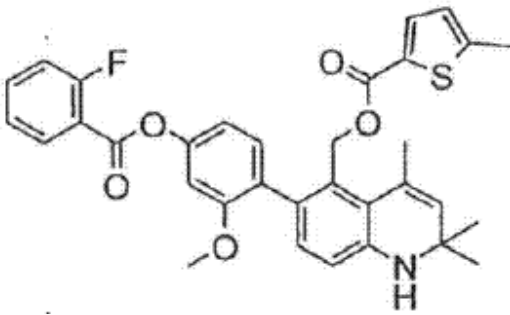
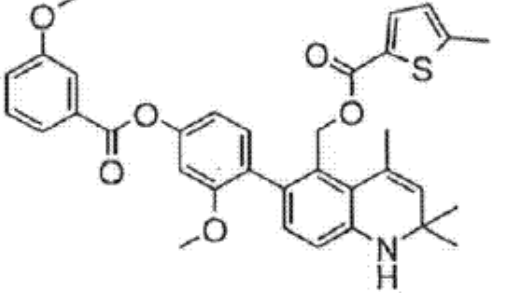
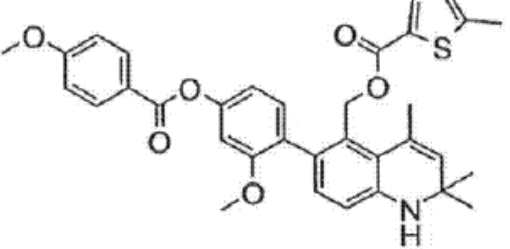
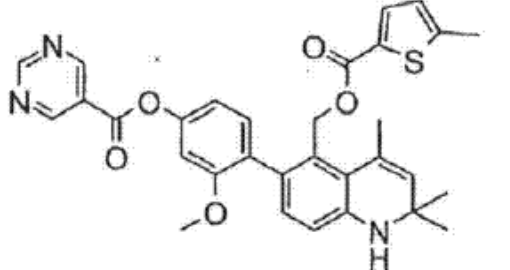
<p>6-[4-(Furan-3-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-3)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,98 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H)
--	---

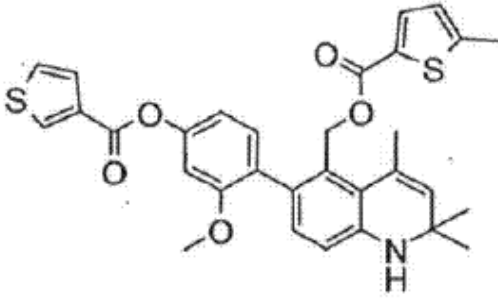
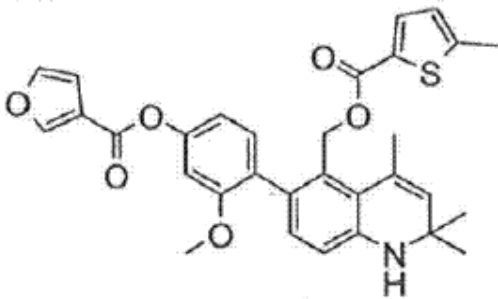
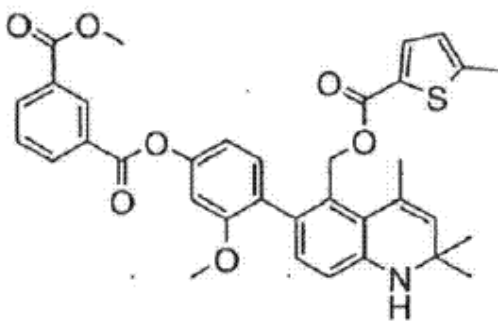
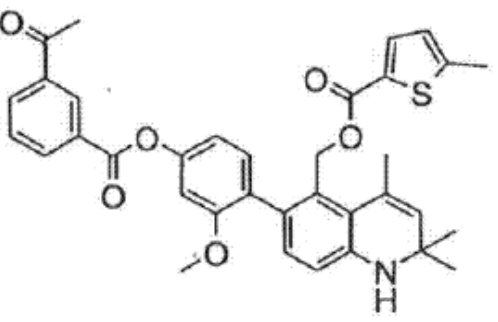
<p>6-(4-Butiriloxi-2-metoxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-4)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,67 (sexteto, J = 7,4 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,96 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H)</p>
<p>6-(4-Isobutiriloxi-2-metoxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-5)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,81 (septeto, J = 7,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H)</p>
<p>6-[4-(2-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-6)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,00 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,68-7,69 (m, 2H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(2-metoxibenzoiloxi)fenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-7)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,00 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H)</p>

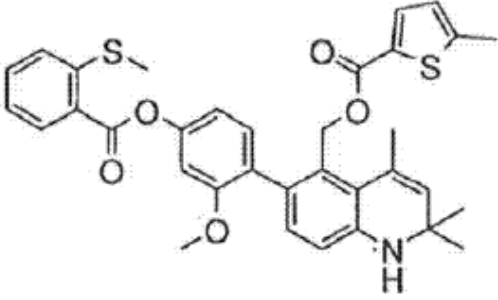
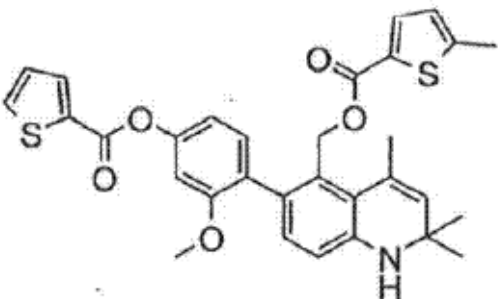
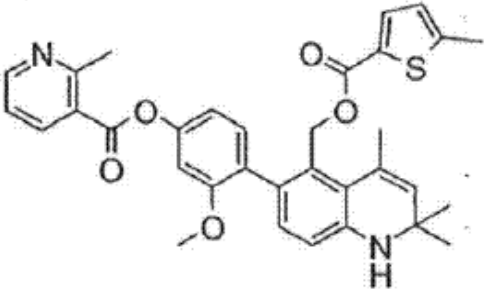
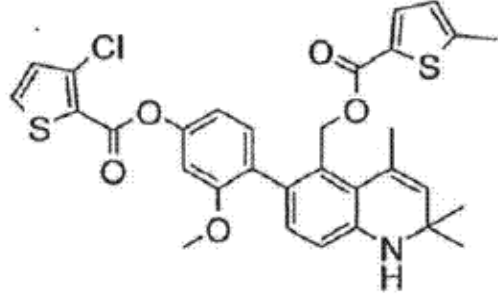
<p>5-(4-Metilbenzoiloximetil)-6-[2-metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-8)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,00 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,67 (ddd, $J = 7,9, 4,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,47-8,49 (m, 1H), 8,91 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz, 1H), 9,28 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H)</p>
<p>5-(4-Metilbenzoiloximetil)-6-(2-metoxi-4-fenilacetoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-9)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,95 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,67-6,69 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H)</p>
<p>6-[4-(Furan-2-ilcarboniloxi)2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-10)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,99 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 3,5, 1,7$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,57 (dd, $J = 3,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 8,11 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H)</p>
<p>6-(4-Butiriloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metilfufen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-11)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,67 (sexteto, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,89 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 3,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H)</p>

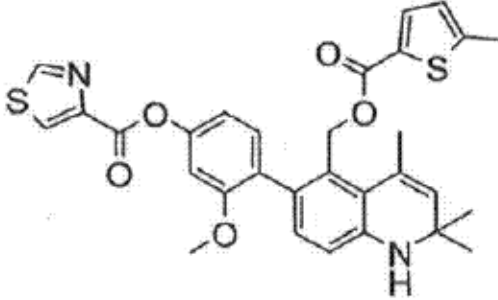
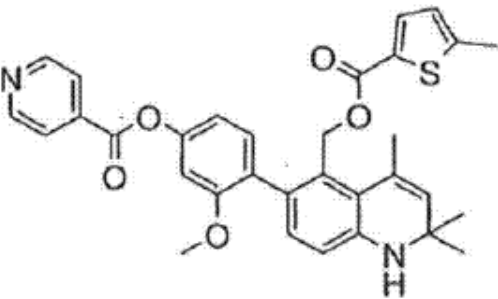
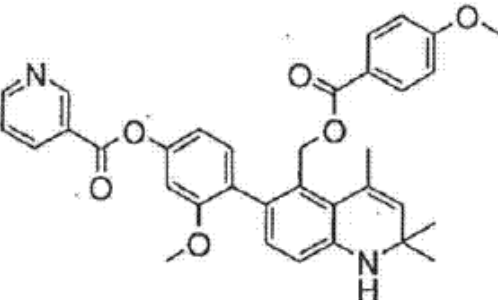
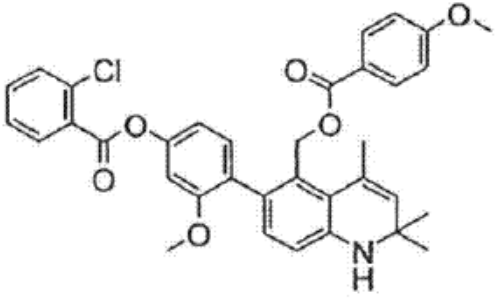
<p>6-[2-Metoxi-4-(2-metoxibenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-12)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 3,7, 1,0$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-13)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 3,7, 0,9$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,67 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,49 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,91 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 9,28 (dd, $J = 2,0, 0,9$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(Furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-14)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,92 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 3,7, 1,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 3,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 1,4, 0,8$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(2-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-15)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,68-7,69 (m, 2H), 8,10-8,13 (m, 1H)</p>

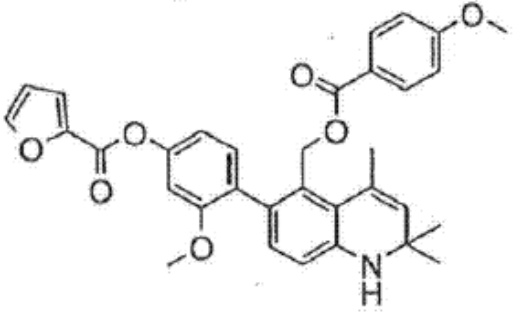
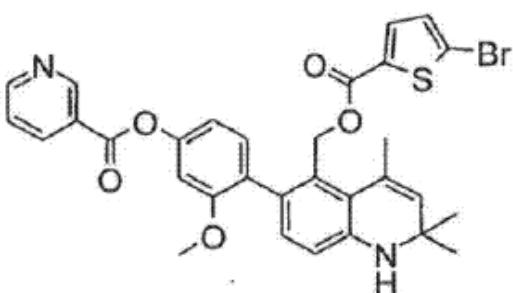
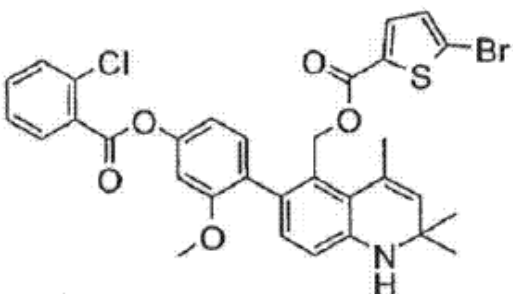
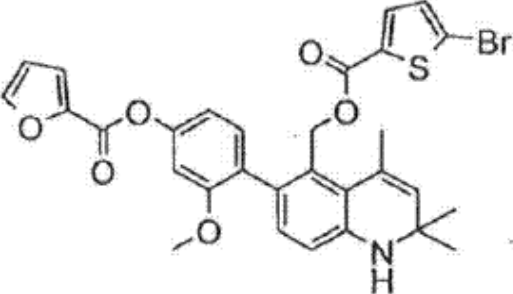
<p>6-[4-(3-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-16)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,93 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 7,8, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 8,10 (ddd, J = 7,8, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 1,9 Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(4-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-17)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H)</p>
<p>6-(4-Benzoiloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-18)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,93 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 2H), 7,76 (tt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 2H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(2-metilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-19)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H); 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,94 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H)</p>

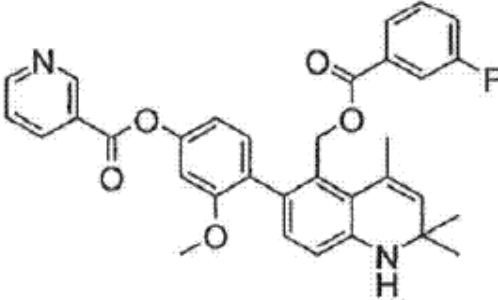
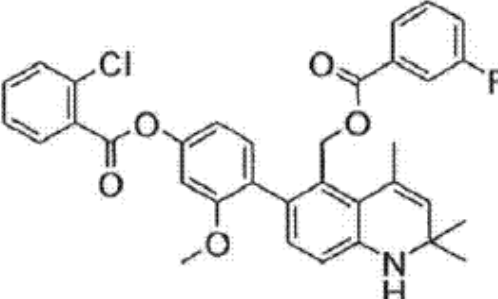
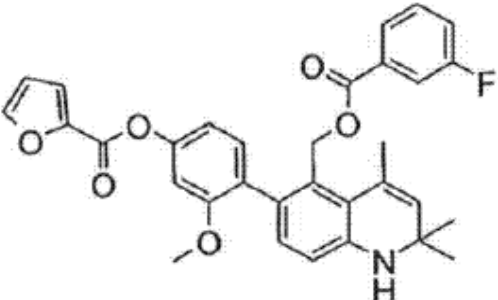
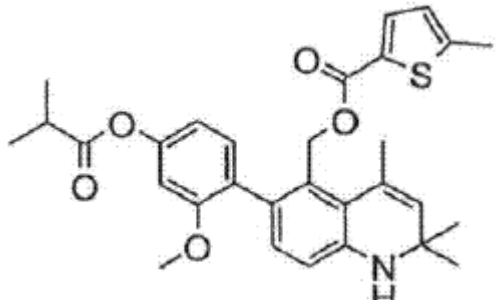
<p>6-[4-(2-Fluorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-20)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2, 3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,77-7,82 (m, 1H), 8,12 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(3-metoxibenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-21)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 3,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (ddd, $J = 7,9, 2,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 2,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,74 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(4-metoxibenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-22)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 3,7, 1,2$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(pirimidin-5-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-23)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,92 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 9,44 (s, 2H), 9,51 (s, 1H)</p>

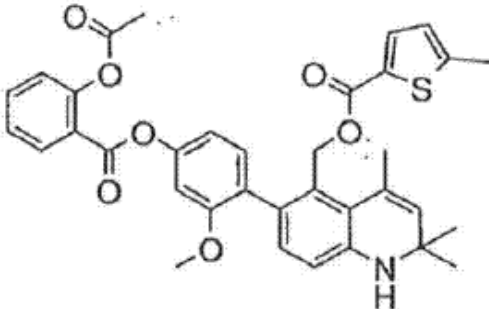
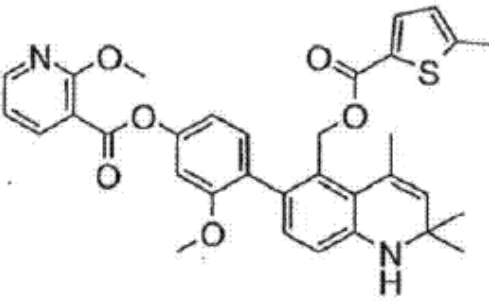
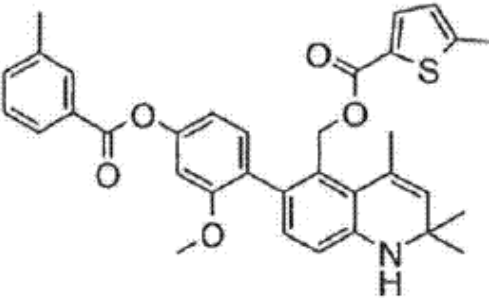
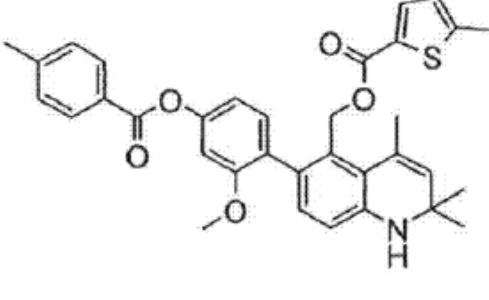
<p>6-[2-Metoxi-4-(tiofen-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-24)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,92 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 5,1, 2,9 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 2,9, 1,3 Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(Furan-3-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-25)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,91 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,7, 0,7 Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(3-metoxicarbonilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-26)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,93 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,80 (td, J = 7,8, 0,5 Hz, 1H), 8,31 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,2 Hz, 1H), 8,40 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,2 Hz, 1H), 8,66 (td, J = 1,7, 0,5 Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(3-Acetilbenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-27)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,93 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,63 (t, J = 1,5 Hz, 1H)</p>

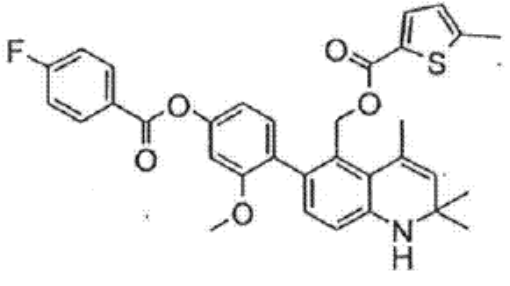
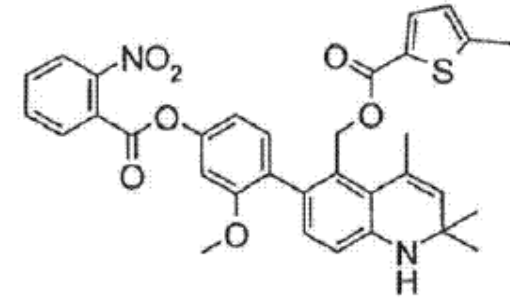
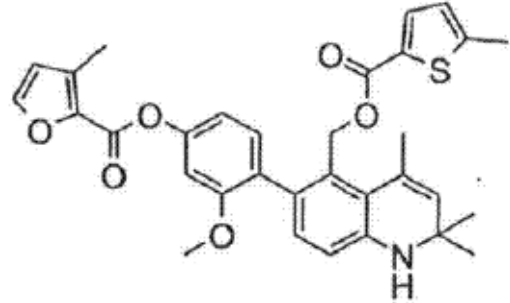
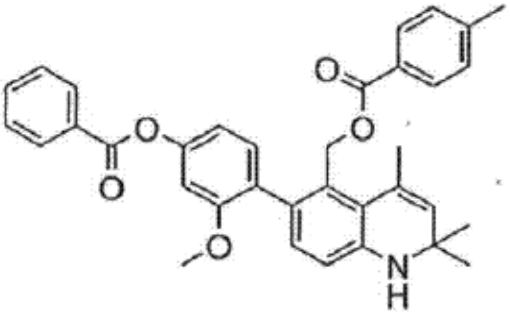
<p>6-[2-Metoxi-4-(2-metiltiobenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-28)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,94 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,1,2 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,4, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(tiofen-2-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-29)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 4,9, 3,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 3,8, 1,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 4,9, 1,3 Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(2-metilpiridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-30)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,93 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 2H), 8,46 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(3-Clorotiofen-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-31)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,92 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,1,2 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H)</p>

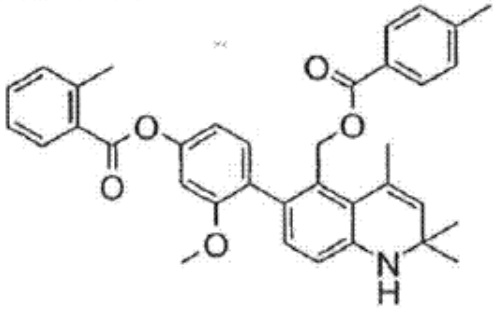
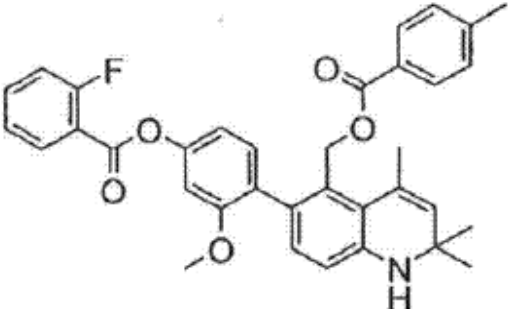
<p>6-[2-Metoxi-4-(tiazol-4-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-32)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(piridin-4-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-33)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,92 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,90 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H)</p>
<p>5-(4-Metoxibenzoiloximetil)-6-[2-metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-34)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,98 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,00 (dt, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,79 (dt, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 2H), 8,48 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,91 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 9,28 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(2-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metoxibenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-35)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,98 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,99 (dt, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,68-7,69 (m, 2H), 7,78 (dt, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 2H), 8,10-8,12 (m, 1H)</p>

<p>6-[4-(Furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metoxibenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-36)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,97 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 9,1, 2,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 3,6, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (dt, J = 9,1, 2,1 Hz, 2H), 8,1,2 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H.)</p>
<p>5-(5-Bromotiofen-2-ilcarboniloximetil)-6-[2-metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-37)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,99 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 8,49 (dt, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,91 (dd, J = 4,7, 2,0 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H)</p>
<p>5-(5-Bromotiofen-2-ilcarboniloximetil)-6-[4-(2-clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-38)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,99 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 8,11-8,13 (m, 1H)</p>
<p>5-(5-Bromotiofen-2-ilcarboniloximetil)-6-[4-(furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-39)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,98 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 3,5, 1,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H)</p>

<p>5-(3-Fluorobenzoiloximetil)-6-[2-metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-40)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,68 (br s, 3H), 5,08 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 3H), 7,65-7,69 (m, 2H), 8,49 (dt, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 8,91 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 9,28 (dd, $J = 2,0, 0,7$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(2-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(3-fluorobenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-41)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,08 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48-7,59 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 3H), 8,10-8,13 (m, 1H)</p>
<p>5-(3-Fluorobenzoiloximetil)-6-[4-(furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-42)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,06 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 3,6, 1,8$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,58 (dd, $J = 3,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,67 (dt, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 8,1,2 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H)</p>
<p>6-(4-Isopropilcarboniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-43)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,81 (hepteto, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,89 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H)</p>

<p>6-[4-(2-Acetoxibenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-44)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,51 (td, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,79 (td, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(2-metoxipiridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-45)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,92 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(3-metilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-46)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(4-metilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-47)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H)</p>

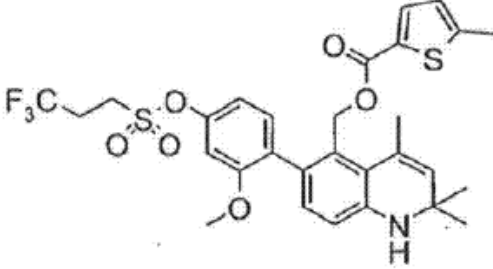
<p>6-[4-(4-Fluorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-48)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(2-nitrobenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-49)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,92 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,92 (td, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,97 (td, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H)</p>
<p>6-[2-Metoxi-4-(3-metilfuran-2-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-50)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H)</p>
<p>6-(4-Benzoiloxi-2-metoxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-51)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,00 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,75-7,78 (m, 1H), 8,14-8,16 (m, 2H)</p>

<p>6-[2-Metoxi-4-(2-metilbenzoiloxi)fenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-52)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,01 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(2-Fluorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 1-53)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,00 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,76-7,81 (m, 1H), 8,11 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H)</p>

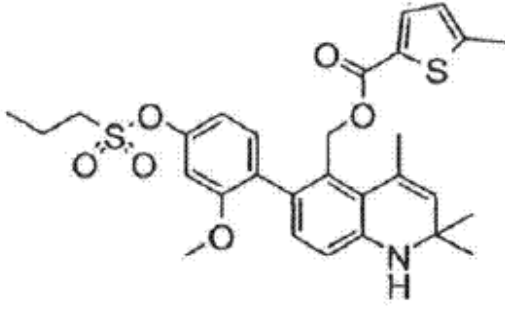
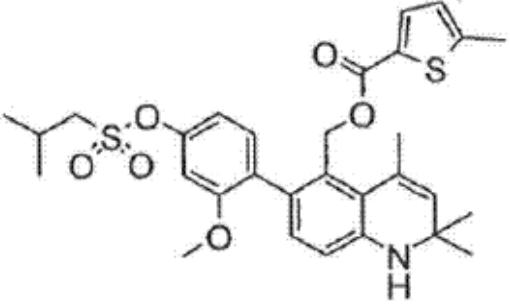
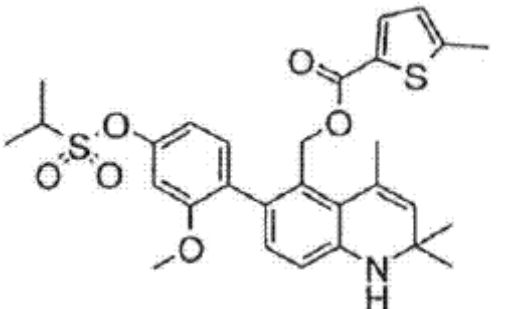
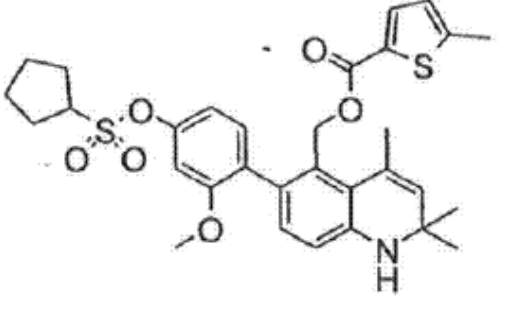
Ejemplo 2

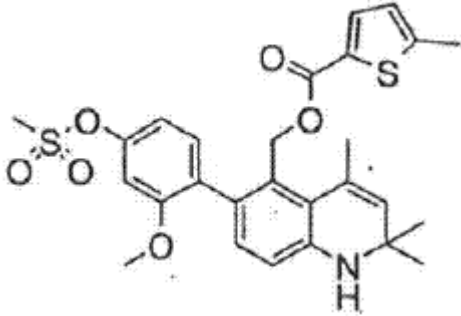
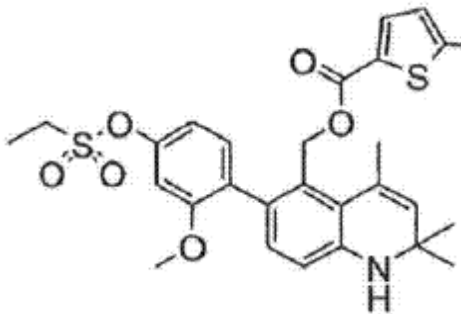
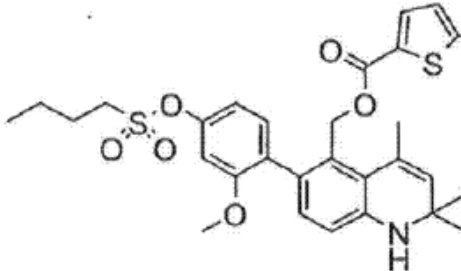
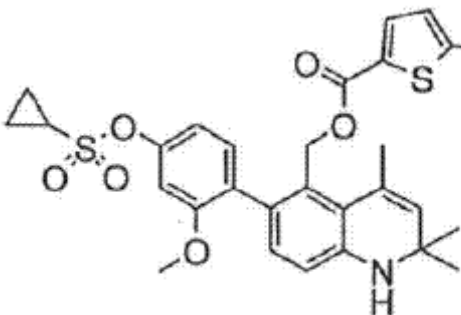
6-[2-Metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-1)

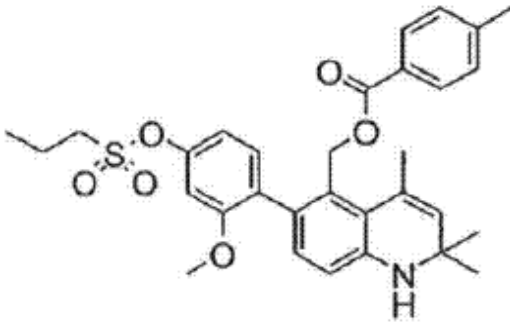
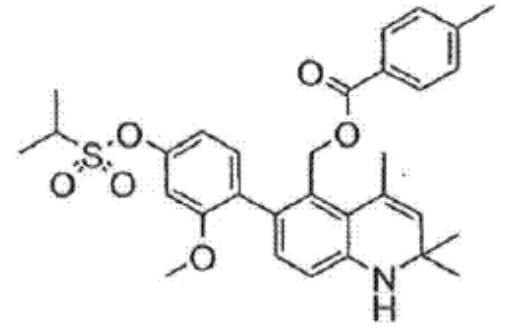
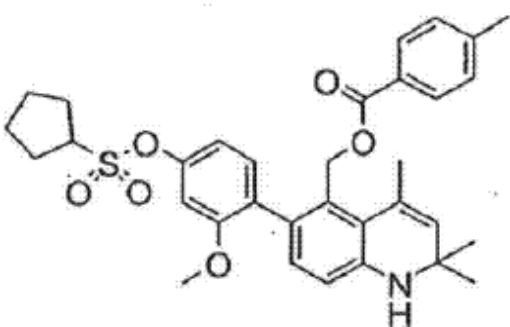
- 5 6-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 3-2, 21,3 mg, 0,0474 mmol) se disolvió en dicloruro de metileno (1 mL), se añadieron allí cloruro de 3,3, 3-trifluoropropano-1-sulfonilo (11,6 mg, 0,0590 mmol) y trietilamina (18 µL, 0,13 mmol), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (21,5 mg) en forma de un producto amorfo incoloro. (Rendimiento 80%)
- 10

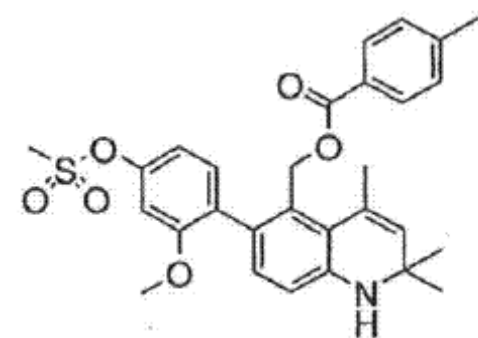
	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,94-3,01 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,88 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,90 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,9 Hz, 1H)</p>
---	--

Usando el Compuesto de referencia Núm. 3-1 o 3-2, se obtuvieron los siguientes Compuestos (Núm. 2-2-2-13) por un método similar a aquel del Compuesto Núm. 2-1.

<p>6-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-2)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,84 (sexteto, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,88 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 317$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H)</p>
<p>6-(4-Isobutirilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-3)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,45 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,89 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H)</p>
<p>6-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-4)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,73 (hepteto, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H)</p>
<p>6-(4-Ciclopentilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-5)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,60-1,67 (m, 2H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,97- 2,04 (m, 2H), 2,05-2,14 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,97 (tt, $J = 8,9, 6,9$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H)</p>

<p>6-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-6)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,91 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,8 Hz, 1H)</p>
<p>6-(4-Etilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-7)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,58 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,90 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H)</p>
<p>6-(4-Butilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-8)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,90 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,8 Hz, 1H)</p>
<p>6-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-9)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98-1,04 (m, 2H), 1,12-1,19 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,02-3,1,2 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H)</p>

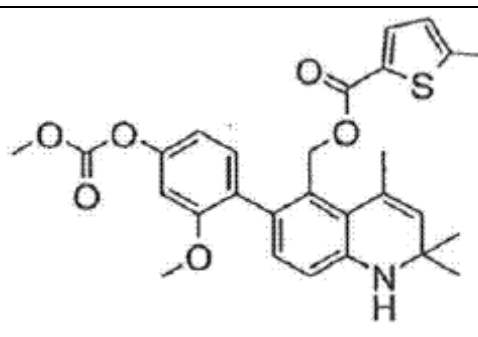
<p>6-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-10)</p> 	<p>¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,81-1,88 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,48-3,51 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,96 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H)</p>
<p>6-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-11)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 4,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H)</p>
<p>6-(4-Ciclopentilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-12)</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,97-2,11 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,95 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H)</p>

<p>6-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 2-13)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,97 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H)</p>
--	---

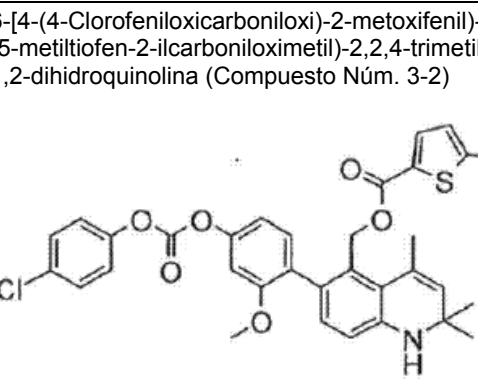
Ejemplo 3

6-(2-Metoxi-4-metoxicarboniloxifenil)-5-(5-metiltien-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 3-1)

- 5 6-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltien-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 3-2, 31,7 mg, 0.0705 mmol) se disolvió en dicloruro de metileno anhidro (1 mL), se añadieron allí trietilamina (30 µL, 0,22 mmol) y clorocarbonato de metilo (10 µL, 0,13 mmol), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (26,8 mg) en forma de un producto amorfo amarillo pálido. (Rendimiento 79%)
- 10

	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,89 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,7 Hz, 1H)</p>
---	---

Usando el Compuesto de referencia Núm. 3-2, se obtuvieron los siguientes Compuestos (Núm. 3-2) por un método similar a aquel del Compuesto Núm., 3-1.

<p>6-[4-(4-Clorofeniloxicarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltien-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 3-2)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 2H)</p>
---	---

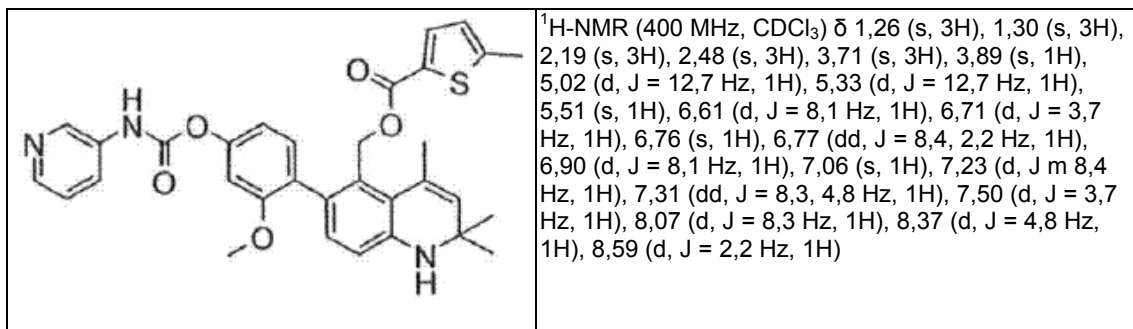
15 Ejemplo 4

6-[2-Metoxi-4-(piridin-3-ilaminocarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltien-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-1)

ES 2 391 910 T3

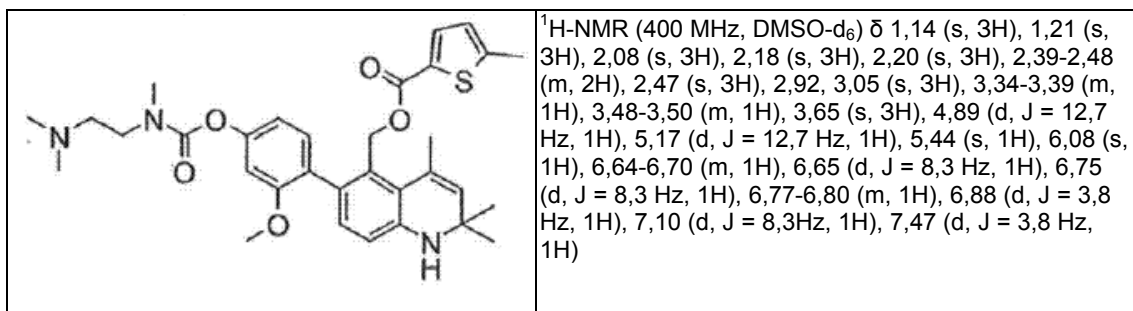
6-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm.3-2, 31,0 mg, 0,0690 mmol) se disolvió en dicloruro de metileno anhidro (1 mL), se añadieron allí trietilamina (27 μ L, 0,19 mmol) e isocianato de 3-piridilo (17,0 mg, 0,142 mmol), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (21,8 mg) en forma de un producto amarillo pálido (Rendimiento 57%)

5

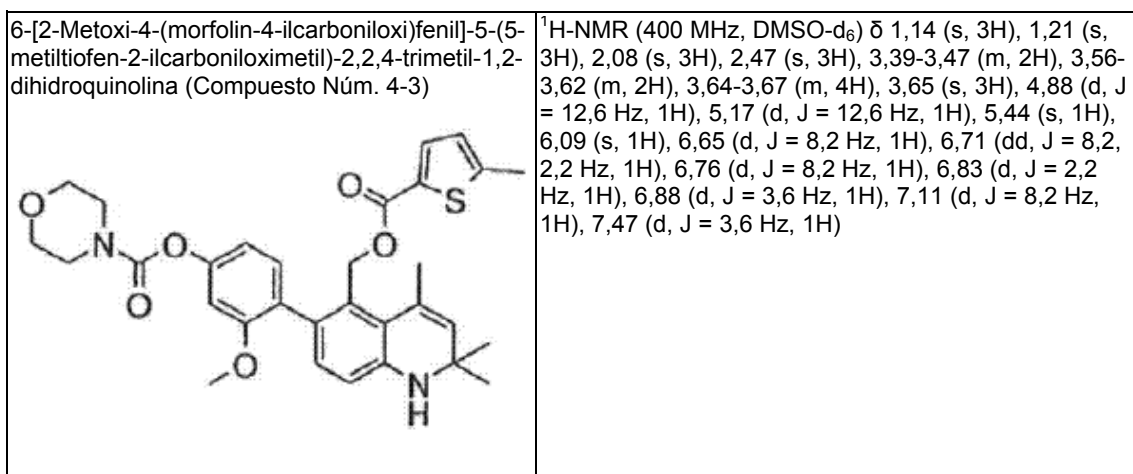


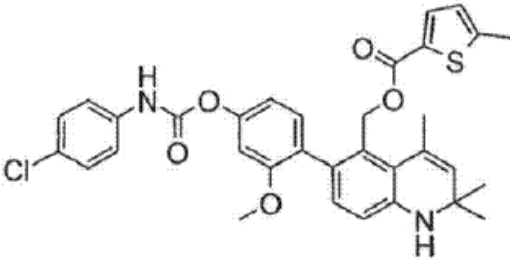
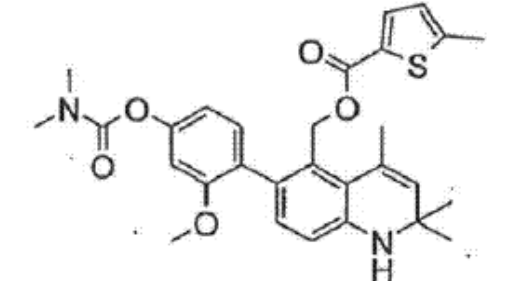
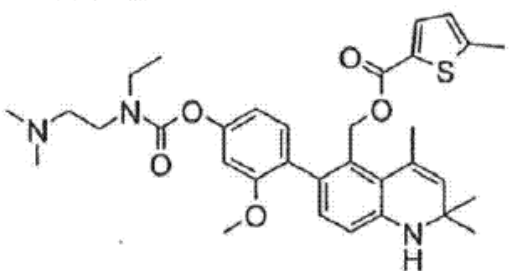
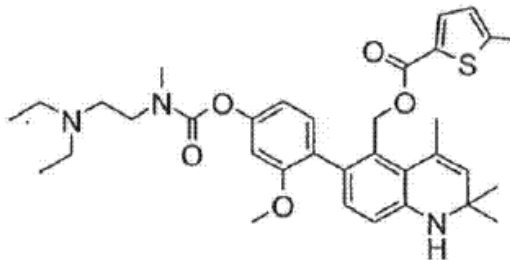
6-[4-[N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilaminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-2)

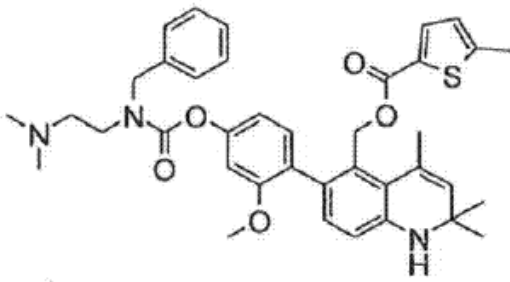
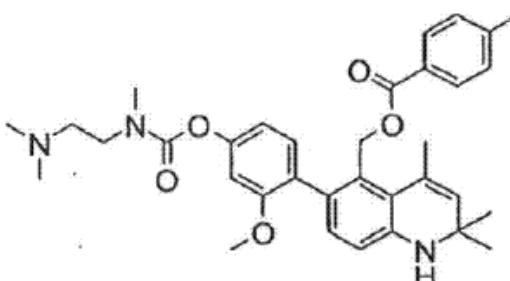
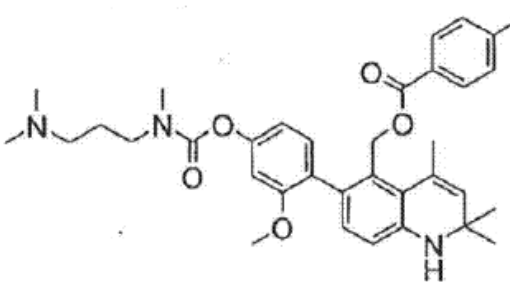
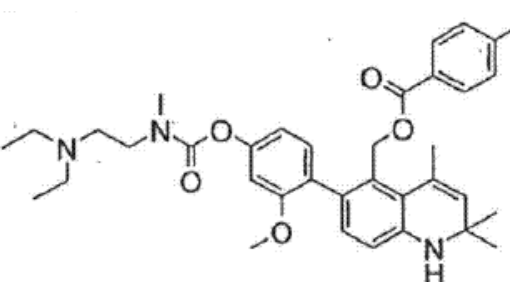
- 10 Una mezcla de 6-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto de referencia Núm. 3-2, 42,8 mg, 0,0952 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (47,7 mg, 0,294 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,7 mg, 0,014 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (1 mL), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió allí N,N,N'-trimetiletilenodiamina (25 μ L, 0,192 mmol), y después
- 15 la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5,8 mg) en forma de un producto amorfo incoloro. (Rendimiento 11%)

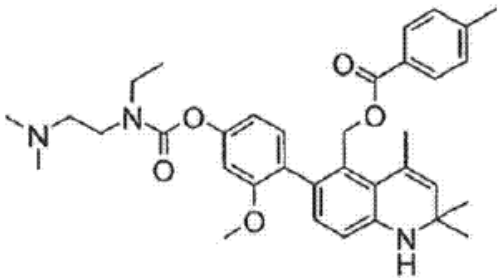
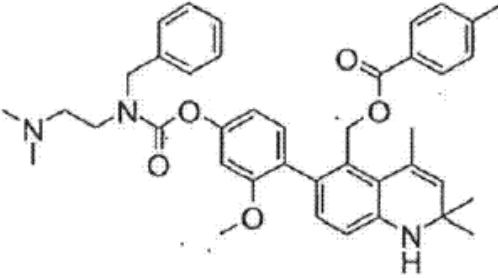
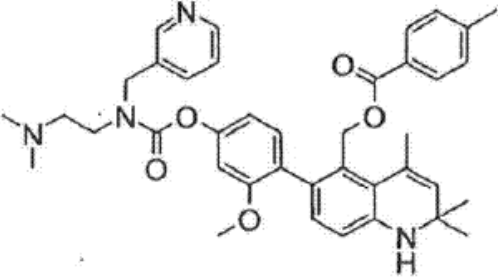


Usando el Compuesto de referencia Núm. 3-1 o 3-2, se obtuvieron los siguientes Compuestos (Núm. 4-3-4-14) por un método similar a aquel del Compuesto Núm. 4-1 o 4-2.



<p>6-[4-(4-Clorofenilaminocarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-4)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,89 (br s, 1H), 5,02 (d, J = 12, 5 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (br s, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 3,9 Hz, 1H)</p>
<p>6-(4-Dimetilaminocarboniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-5)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,95 (br s, 1H), 5,00 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 6,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,7 Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(N-(2-Dimetilaminoetil)-N-etilaminocarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-[5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-6)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,23 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,32-3,45 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 4,90 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (br s, 1H), 6,88 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,7 Hz, 1H)</p>
<p>6-[4-(N-(2-Dietilaminoetil)-N-metilaminocarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-7)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85-0,98 (m, 6H), 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,37-2,44 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,93, 3,01 (s, 3H), 3,39-3,42 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,89 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,88 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,9 Hz, 1H)</p>

<p>6-[4-[N-Bencil-N-(2-dimetilaminoetil)aminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-8)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,63-3,68 (m, 3H), 4,55 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,88-4,92 (m, 1H), 5,13-5,19 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,61-6,77 (m, 2H), 6,87-6,88 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,19-7,32 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 4H), 7,46-7,48 (m, 1H)</p>
<p>6-[4-[N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilaminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-9)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,53-2,57 (m, 2H), 3,03, 3,11 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,06 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,67-6,70 (m, 2H), 6,88-6,91 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H)</p>
<p>6-[4-[N-(3-Dimetilaminopropil)-N-metilaminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-10)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,75-1,87 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,31-2,37 (ra, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,01, 3,09 (s, 3H), 3,38-3,48 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,06 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,66-6,70 (m, 2H), 6,89-6,91 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H)</p>
<p>6-[4-[N-(2-Dietilaminoetil)-N-metilaminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-11)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,59 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 2,65-2,72 (m, 2H), 3,04, 3,12 (s, 3H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,07 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,67-6,69 (m, 2H), 6,88-6,91 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H)</p>

<p>6-[4-(N-(2-Dimetilaminoetil)-N-etilaminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-12)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,19-1,27 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,52-2,57 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 5,07 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,68-6,70 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H)</p>
<p>6-(4-(N-Bencil-N-(2-dimetilaminoetil)aminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-13)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,48-2,52 (m, 2H), 3,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,67, 3,70 (s, 3H), 4,61, 4,69 (s, 2H), 5,04-5,09 (m, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 6,60-6,74 (m, 3H), 6,88-6,91 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,82-7,84 (m, 2H)</p>
<p>6-[4-[N-(2-Dimetilaminoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)aminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto Núm. 4-14)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,53 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,68, 3,70 (s, 3H), 4,62, 4,72 (s, 2H), 5,04-5,08 (m, 1H), 5,36 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 6,60-6,72 (m, 3H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,57-8,63 (m, 2H)</p>

[Ejemplos de preparación]

En lo sucesivo, se exhiben los ejemplos de preparación típicos del presente compuesto.

1) Comprimido (en 150 mg)

5	Presente compuesto	1 mg
	Lactosa	100 mg
	Almidón de maíz	40 mg
	Carboximetil celulosa de calcio	4,5 mg
	Hidroxipropil celulosa	4 mg
10	Estearato de magnesio	0,5 mg

ES 2 391 910 T3

Se recubre un comprimido de la formulación anteriormente mencionada con 3 mg de un agente de recubrimiento (por ejemplo, un agente de recubrimiento que se usa convencionalmente tal como hidroxipropilmetil celulosa, macrogol o una resina de silicona), por medio de lo cual se puede obtener un comprimido objetivo. Además, se puede obtener un comprimido deseado cambiando apropiadamente la clase y/o cantidad del presente compuesto y aditivos.

5

2) Cápsula (en 150 mg)

Presente compuesto	5 mg
Lactosa	135 mg
Carboximetil celulosa de calcio	4,5 mg
Hidroxipropil celulosa	4 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

10

Se puede obtener una cápsula deseada cambiando apropiadamente la clase y/o cantidad del presente compuesto y aditivos.

3) Gota ocular (en 100 mL)

Presente compuesto	100 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Polysorbate 80	500 mg
Hidróxido sódico	c.s.
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada estéril	c.s.

15

20

Se puede obtener una gota ocular deseada cambiando apropiadamente la clase y/o cantidad del presente compuesto y aditivos.

[Ensayo farmacológico]

1. Evaluación de la actividad de unión al receptor de glucocorticoides (en lo sucesivo "GR")

25 Con el fin de evaluar la actividad de unión a GR, se realizó un ensayo competitivo del receptor por el método de polarización de fluorescencia. En el ensayo, se usó un kit de ensayo competitivo de GR (fabricado por Invitrogen, cat núm. P2816), y se llevó a cabo un procedimiento de acuerdo con el protocolo adjunto al kit. En lo sucesivo, se describirá el método específico.

(Preparación de reactivos)

30 Tampón de detección de GR: se preparó un tampón que contenía fosfato de potasio 10 mM (pH 7,4), molibdato sódico 20 mM (Na_2MoO_4), ácido etilendiaminatetracético 0,1 mM (EDTA), ditiotreitól 5 mM (DTT), péptido estabilizante 0,1 mM y sulfóxido de dimetilo al 2%.

Disolución 4 x GS1: Fluormone™ GS1, que es un ligando de glucocorticoides fluorescente, se diluyó con tampón de detección GR, mediante lo cual se preparó una disolución 4 nM.

35 Disolución 4 x GR: se diluyó GR recombinante humano con tampón de detección de GR, mediante lo cual se preparó una disolución 16 nM.

(Preparación de la disolución del compuesto de ensayo)

Después de disolver un compuesto de ensayo en sulfóxido de dimetilo, la disolución resultante se diluyó con tampón de detección de GR, mediante lo cual se preparó una disolución del compuesto de ensayo 20 μM .

40 (Método de ensayo y método de medición)

1) La disolución del compuesto de ensayo se añadió en una cantidad de 10 μL a cada pocillo de una placa de 384 pocillos, y luego se añadieron disolución 4 x GS1 y disolución 4 x GR en una cantidad de 5 μL a cada pocillo, respectivamente.

2) La placa se incubó en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 2 a 4 horas.

ES 2 391 910 T3

3) Usando una lectora de placas de múltiples modos, Analyst™ HT (fabricada por L.J.L. Biosystems), se midió la polarización de fluorescencia de cada pocillo. Como blanco, se usó un pocillo que contenía tampón de detección de GR en lugar del compuesto de ensayo y disolución 4 x GS1.

5 4) Se llevó a cabo el mismo procedimiento que anteriormente en 1) a 3), excepto que se usó tampón de detección de GR en lugar de la disolución del compuesto de ensayo, y el resultado obtenido se tomó como control negativo.

5) Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en 1) a 3) anteriores, excepto que se usó dexametasona 2 mM en lugar de la disolución del compuesto de ensayo, y el resultado obtenido se tomó como control positivo.

(Ecuación de cálculo de la relación de unión a GR)

Se calculó una relación de unión a GR (%) a partir de la siguiente ecuación.

10 Relación de unión a GR (%) = $100 \times [1 - (\text{polarización de fluorescencia de la disolución del compuesto de ensayo} - \text{polarización de fluorescencia de la disolución de control positivo}) / (\text{polarización de fluorescencia de la disolución de control negativo} - \text{polarización de fluorescencia de la disolución de control positivo})]$

(Resultados y análisis del ensayo)

15 Como ejemplo de los resultados del ensayo, en la Tabla I se indican las relaciones de unión a GR (%) de los compuestos de ensayo (Compuesto 1-2, Compuesto 1-3, Compuesto 1-6, Compuesto 1-7, Compuesto 1-8, Compuesto 1-10, Compuesto 1-11, Compuesto 1-12, Compuesto 1-13, Compuesto 1-14, Compuesto 1-15, Compuesto 1-16, Compuesto 1-17, Compuesto 1-18, Compuesto 1-19, Compuesto 1-20, Compuesto 1-22, Compuesto 1-23, Compuesto 1-24, Compuesto 1-25, Compuesto 1-26, Compuesto 1-27, Compuesto 1-29, Compuesto 1-30, Compuesto 1-31, Compuesto 1-32, Compuesto 1-33, Compuesto 1-34, Compuesto 1-35, Compuesto 1-36, Compuesto 1-37, Compuesto 1-39, Compuesto 1-43, Compuesto 1-44, Compuesto 1-45, Compuesto 1-46, Compuesto 1-47, Compuesto 1-48, Compuesto 1-49, Compuesto 1-50, Compuesto 2-1, Compuesto 2-2, Compuesto 2-3, Compuesto 2-4, Compuesto 2-5, Compuesto 2-6, Compuesto 2-7, Compuesto 2-8, Compuesto 2-9, Compuesto 3-1, Compuesto 4-1, Compuesto 4-2, Compuesto 4-3, Compuesto 4-5, Compuesto 4-6, Compuesto 4-8).

25 (Tabla I)

Compuesto de ensayo	Relación de unión a GR (%)	Compuesto de ensayo	Relación de unión a GR (%)
Compuesto 1-2	93	Compuesto 1-35	100
Compuesto 1-3	100	Compuesto 1-36	100
Compuesto 1-6	100	Compuesto 1-37	100
Compuesto 1-7	100	Compuesto 1-39	100
Compuesto 1-8	100	Compuesto 1-43	100
Compuesto 1-10	100	Compuesto 1-44	96
Compuesto 1-11	100	Compuesto 1-45	100
Compuesto 1-12	93	Compuesto 1-46	99
Compuesto 1-13	96	Compuesto 1-47	96
Compuesto 1-14	96	Compuesto 1-48	96
Compuesto 1-15	91	Compuesto 1-49	98
Compuesto 1-16	85	Compuesto 1-50	90
Compuesto 1-17	84	Compuesto 2-1	97
Compuesto 1-18	91	Compuesto 2-2	99
Compuesto 1-19	89	Compuesto 2-3	97

ES 2 391 910 T3

Compuesto de ensayo	Relación de unión a GR (%)	Compuesto de ensayo	Relación de unión a GR (%)
Compuesto 1-20	90	Compuesto 2-4	100
Compuesto 1-22	91	Compuesto 2-5	100
Compuesto 1-23	94	Compuesto 2-6	100
Compuesto 1-24	94	Compuesto 2-7	100
Compuesto 1-25	94	Compuesto 2-8	100
Compuesto 1-26	94	Compuesto 2-9	100
Compuesto 1-27	89	Compuesto 3-1	91
Compuesto 1-29	96	Compuesto 4-1	100
Compuesto 1-30	96	Compuesto 4-2	92
Compuesto 1-31	88	Compuesto 4-3	94
Compuesto 1-32	99	Compuesto 4-5	91
Compuesto 1-33	96	Compuesto 4-6	100
Compuesto 1-34	95	Compuesto 4-8	100

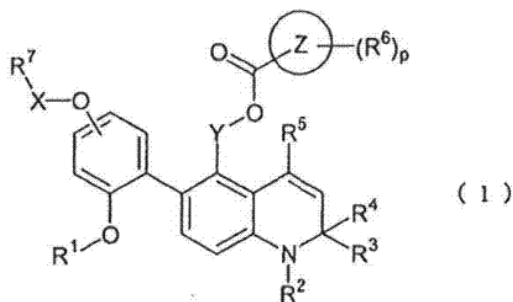
Incidentalmente, en el caso en que la relación de unión a GR del compuesto de ensayo sea de 100% o más, la relación de unión a GR se indica por 100%.

Como es obvio a partir de la Tabla I, el presente compuesto demostró una excelente actividad de unión a GR.

- 5 Por consiguiente, el presente compuesto se puede utilizar como modulador de GR, y es útil para un agente preventivo o terapéutico de enfermedades relacionadas con GR, es decir, trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con homeostasis, glaucoma y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o su sal:



en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

5 R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro o un grupo ciano;

10 X representa -CO-, -C(O)NR⁸-, -S(O)- o -S(O)₂-;

R⁷ y/o R⁸ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquino inferior que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquinoxio inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquinoxio inferior que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquinoxio inferior que puede tener un sustituyente, un grupo ariloxio que puede tener un sustituyente o un grupo oxio heterocíclico que puede tener un sustituyente;

15 Y representa un grupo alqueno inferior;

Z representa un anillo benceno o un anillo heterocíclico;

20 p representa 0, 1, 2 o 3, en el caso en que p sea 2 o 3, cada R⁶ puede ser igual o diferente,

donde

el "grupo alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono,

25 el "grupo alqueno inferior" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 8 átomos de carbono,

el "grupo alquino inferior" se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 8 átomos de carbono,

el "grupo cicloalquilo inferior" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono,

el "grupo alcoxi inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilo inferior,

30 el "grupo alquinoxio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alqueno inferior,

el "grupo alquinoxio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquino inferior,

35 el "grupo cicloalquinoxio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo cicloalquilo inferior, y

el "grupo alqueno inferior" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono.

2. El compuesto o su sal según la reivindicación 1, en el que en la fórmula general (1),

ES 2 391 910 T3

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

- 5 R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro o un grupo ciano;

X representa -CO-, -C(O)NR⁸-, -S(O)- o -S(O)₂-;

- 10 R⁷ y/o R⁸ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquenoiloxi inferior, un grupo alquinoiloxi inferior, un grupo cicloalquiloiloxi inferior, un grupo ariloxi o un grupo oxo heterocíclico;

- 15 en el caso en que R⁷ y/o R⁸ sea un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquenoiloxi inferior o un grupo alquinoiloxi inferior, el grupo alquilo inferior, el grupo alqueno inferior, el grupo alquino inferior, grupo alcoxi inferior, grupo alquenoiloxi inferior o grupo alquinoiloxi inferior puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquenoiloxi inferior, un grupo alquinoiloxi inferior, un grupo cicloalquiloiloxi inferior, un grupo ariloxi, un grupo oxo heterocíclico y -NR^aR^b como sustituyente(s);

- 20 en el caso en que R⁷ y/o R⁸ sea un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquiloiloxi inferior, un grupo ariloxi o un grupo oxo heterocíclico, el grupo cicloalquilo inferior, grupo arilo, grupo heterocíclico, grupo cicloalquiloiloxi inferior, grupo ariloxi o grupo oxo heterocíclico puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior halogenado, un grupo arilo, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior halogenado, un grupo alquenoiloxi inferior, un grupo alquinoiloxi inferior, un grupo cicloalquiloiloxi inferior, un grupo ariloxi, un grupo oxo heterocíclico, un grupo mercapto, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquenoiltio inferior, un grupo alquinoiltio inferior, un grupo cicloalquiltio inferior, un grupo ariltio, un grupo tio heterocíclico, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo arilcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo alquilcarboniloxi inferior, un grupo arilcarboniloxi, -NR^aR^b, un grupo nitro y un grupo ciano como sustituyente(s);

- 30 R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxycarbonilo inferior o un grupo ariloxycarbonilo;

Y representa un grupo alquileo inferior;

Z representa un anillo benceno o un anillo heterocíclico;

- 35 p representa 0, 1, 2 o 3, en el caso en que p sea 2 o 3, cada R⁶ puede ser igual o diferente, donde

el "grupo alquiltio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto con un grupo alquilo inferior según se definió anteriormente en la presente memoria,

el "grupo alquenoiltio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto con un grupo alqueno inferior según se definió anteriormente en la presente memoria,

- 40 el "grupo alquinoiltio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto con un grupo alquino inferior según se definió anteriormente en la presente memoria,

el "grupo cicloalquiltio inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto con un grupo cicloalquilo inferior según se definió anteriormente en la presente memoria,

- 45 el "grupo alquilcarbonilo inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo formilo con un grupo alquilo inferior según se definió anteriormente en la presente memoria,

el "grupo alcoxycarbonilo inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo formilo con un grupo alcoxi inferior según se definió anteriormente en la presente memoria, y

el "grupo alquilcarboniloxi inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilcarbonilo inferior según se definió anteriormente en la presente memoria.

- 50 3. El compuesto o su sal según la reivindicación 1 o 2, en el que en la fórmula general (1),

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

ES 2 391 910 T3

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior;

- 5 X representa -CO-, -C(O)NR⁸-, -S(O)- o -S(O)₂-; R⁷ y/o R⁸ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquiloxi inferior, un grupo ariloxi o un grupo oxo heterocíclico;

10 en el caso en que R⁷ y/o R⁸ sea un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, el grupo alquilo inferior o el grupo alcoxi inferior puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico y -NR^aR^b como sustituyente(s);

15 en el caso en que R⁷ y/o R⁸ sea un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquiloxi inferior, un grupo ariloxi o un grupo oxo heterocíclico, el grupo cicloalquilo inferior, grupo arilo, grupo heterocíclico, grupo cicloalquiloxi inferior, grupo ariloxi o grupo oxo heterocíclico puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo mercapto, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo alquilcarboniloxi inferior y un grupo nitro como sustituyente(s);

R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

Y representa un grupo alquileo inferior;

Z representa un anillo benceno o un anillo heterocíclico;

- 20 p representa 0, 1, 2 o 3, en el caso en que p sea 2 o 3, cada R⁶ puede ser igual o diferente.

4. El compuesto o su sal según la reivindicación 1 a 3, en el que en la fórmula general (1),

R¹ representa un grupo alquilo inferior;

R² representa un átomo de hidrógeno;

R³ y R⁴ representan un grupo alquilo inferior;

- 25 R⁵ representa un grupo alquilo inferior;

R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior;

X representa -CO-, -C(O)NR⁸- o -S(O)₂-;

R⁷ representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi inferior o un grupo ariloxi;

- 30 en el caso en que R⁷ sea un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo arilo, un grupo heterocíclico y -NR^aR^b como sustituyente(s);

35 en el caso en que R⁷ sea un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo ariloxi, el grupo arilo, grupo heterocíclico o grupo ariloxi puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo alquilcarboniloxi inferior y un grupo nitro como sustituyente(s);

R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

- 40 en el caso en que R⁸ sea un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un grupo arilo o un grupo heterocíclico como sustituyente(s);

Y representa un grupo alquileo inferior;

Z representa un anillo benceno o un anillo heterocíclico;

p representa 0, 1 o 2, en el caso en que p sea 2, cada R⁶ puede ser igual o diferente.

5. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, en el que en la fórmula general (1),

- 45 R¹ representa un grupo alquilo inferior;

ES 2 391 910 T3

- R² representa un átomo de hidrógeno;
- R³ y R⁴ representan un grupo alquilo inferior;
- R⁵ representa un grupo alquilo inferior;
- R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior;
- 5 X representa -CO-, -C(O)NR⁸ - o -S(O)₂-;
- R⁷ representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi inferior o un grupo ariloxi;
- 10 en el caso en que R⁷ sea un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo arilo, un grupo heterocíclico y -NR^aR^b como sustituyente(s);
- en el caso en que R⁷ sea un grupo arilo, el grupo arilo puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo alquilcarboniloxi inferior y un grupo nitro como sustituyente(s);
- 15 en el caso en que R⁷ sea un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior como sustituyente(s);
- en el caso en que R⁷ sea un grupo ariloxi, el grupo ariloxi puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados de un átomo de halógeno como sustituyente(s);
- R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
- 20 R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
- en el caso en que R⁸ sea un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener uno o una pluralidad de grupos seleccionados entre un grupo arilo o un grupo heterocíclico como sustituyente(s);
- Y representa un grupo alquileno inferior;
- Z representa un anillo benceno o un anillo heterocíclico;
- 25 p representa 0, 1 o 2, en el caso en que p sea 2, cada R⁶ puede ser igual o diferente.
6. El compuesto o su sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la fórmula general (1), Z representa un anillo heterocíclico monocíclico.
7. El compuesto o su sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan un grupo metilo; R² representa un átomo de hidrógeno; Y representa un grupo metileno.
- 30 8. Un compuesto o su sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 seleccionado entre
- 6-[2-Metoxi-4-(6-metilpiridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 6-[4-(Furan-3-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 6-[4-(2-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 35 6-[2-Metoxi-4-(2-metoxibenzoiloxi)fenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 5-(4-Metilbenzoiloximetil)-6-[2-metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 6-[4-(Furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metilbenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 6-(4-Butiriloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 6-[2-Metoxi-4-(2-metoxibenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 40 6-[2-Metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 6-[4-(Furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 6-(4-(2-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
- 6-[4-(3-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,

ES 2 391 910 T3

- 6-[4-(4-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(4-Benzoiloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(2-Metoxi-4-(2-metilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[4-(2-Fluorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
5 6-[2-Metoxi-4-(4-metoxibenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[2-Metoxi-4-(pirimidin-5-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-{2-Metoxi-4-(tiofen-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[4-(Furan-3-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[2-Metoxi-4-(3-metoxicarbonilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
10 6-(4-(3-Acetilbenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[2-Metoxi-4-(tiofen-2-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[2-Metoxi-4-(2-metilpiridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
15 6-[4-(3-Clorotiofen-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(2-Metoxi-4-(tiazol-4-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(2-Metoxi-4-(piridin-4-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
5-(4-Metoxibenzoiloximetil)-6-[2-metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(4-(2-Clorobenzoiloxi)-2-metoxifenil)-5-(4-metoxibenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
20 6-(4-(Furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-5-(4-metoxibenzoiloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
5-(5-Bromotiofen-2-ilcarboniloximetil)-6-[2-metoxi-4-(piridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
5-(5-Bromotiofen-2-ilcarboniloximetil)-6-[4-(furan-2-ilcarboniloxi)-2-metoxifenil]-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(4-Isopropilcarboniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-il-carboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[4-(2-Acetoxibenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
25 6-[2-Metoxi-4-(2-metoxipiridin-3-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2, 4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[2-Metoxi-4-(3-metilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[2-Metoxi-4-(4-metilbenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[4-(4-Fluorobenzoiloxi)-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
30 6-[2-Metoxi-4-(2-nitrobenzoiloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[2-Metoxi-4-(3-metilfuran-2-ilcarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-[2-Metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
35 6-(4-Isobutilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(4-Ciclopentilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
6-(4-Etilsulfoniloxi-2-metoxifenil) -5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
40 6-(4-Butilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,

- 6-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(2-Metoxi-4-metoxicarboniloxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(piridin-3-ilaminocarboniloxi)fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 5 6-(4-[N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilaminocarboniloxi]-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[2-Metoxi-4-(morfolin-4-ilcarboniloxi)-fenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-(4-Dimetilaminocarboniloxi-2-metoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina,
 6-[4-[N-(2-Dimetilaminoetil)-N-etilaminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina, y
 10 6-[4-[N-Bencil-N-(2-dimetilaminoetil)aminocarboniloxi]-2-metoxifenil]-5-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina.
9. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto o su sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 15 10. Un modulador del receptor de glucocorticoides, que comprende el compuesto o su sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como ingrediente activo.
11. Compuesto o su sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de glucocorticoides.
- 20 12. El compuesto para uso según la reivindicación 11, en el que las enfermedades relacionadas con el receptor de glucocorticoides son trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con homeostasis y glaucoma.