

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 470**

51 Int. Cl.:

C07D 215/42 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2010 E 10773324 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2496557**

54 Título: **Derivados de tetrahydroquinolina y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:

05.11.2009 GB 0919431

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.03.2014

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US**

72 Inventor/es:

**DEMONT, EMMANUEL, HUBERT;
GARTON, NEIL, STUART;
GOSMINI, ROMAIN, LUC, MARIE;
HAYHOW, THOMAS, GEORGE, CHRISTOPHER;
SEAL, JONATHAN;
WILSON, DAVID, MATTHEW y
WOODROW, MICHAEL, DAVID**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 449 470 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahydroquinolina y su uso farmacéutico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de tetrahydroquinolina, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y a su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

10 Los genomas de organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Las hebras largas de ADN doble se envuelven alrededor de un octámero de proteínas histonas (lo más habitual, que comprende dos copias de histonas H2A, H2B H3 y H4) para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime adicionalmente por la agregación y el plegado de nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Son posibles una variedad de estados de condensación diferentes y la tirantez de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de la división celular. La estructura de cromatina desempeña un papel crítico en la regulación de la transcripción génica, que no se puede producir de forma eficaz a partir de cromatina altamente condensada. La estructura de cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales en las proteínas histonas, sobre todo las histonas H3 y H4, y más comúnmente dentro de las colas de las histonas que se extienden más allá de la estructura central del nucleosoma. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación, SUMOilación. Estas marcas epigenéticas las escriben y las borran enzimas específicas, que colocan las etiquetas sobre residuos específicos dentro de la cola de la histona, formando de este modo un código epigenético, que interpreta después la célula para permitir la regulación específica de gen de la estructura de cromatina y, de este modo, la transcripción.

15 Lo más habitual es que la acetilación de histonas esté asociada con la activación de la transcripción génica, a medida que la modificación relaja la interacción del ADN y el octámero de histonas al cambiar las fuerzas electrostáticas. Además de este cambio físico, proteínas específicas se unen a residuos de lisina acetilados del interior de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios distintos pequeños (-110 aminoácidos) del interior de las proteínas que se unen a residuos de lisina acetilados comúnmente, pero no exclusivamente, en el contexto de las histonas. Existe una familia de alrededor de 50 proteínas que se sabe que contienen bromodominios y tienen una variedad de funciones dentro de la célula.

20 La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que contienen bromodominios en tándem que pueden unirse a dos residuos de lisina acetilados que se encuentren próximos, lo que aumenta la especificidad de la interacción. Se ha informado de que la BRD2 y la BRD3 se asocian con histonas junto con genes que se transcriben de forma activa y que pueden estar implicadas en la facilitación de la elongación de la transcripción (Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30(1):51-60), mientras que parece que la BRD4 está implicada en el reclutamiento del complejo pTEF-β a genes inducibles, lo que da lugar a la fosforilación de la polimerasa de ARN y a un aumento de la producción transcripcional (Hargreaves et al, Cell, 2009 138(1): 129-145). También se ha informado de que la BRD4 o la BRD3 se pueden fusionar con NUT (proteína nuclear de los testículos) y formar oncogenes de fusión novedosos, BRD4-NUT o BRD3-NUT, en una forma altamente maligna de neoplasia epitelial (French et al. Cancer Research, 2003, 63, 304-307 y French et al. Journal of Clinical Oncology, 2004, 22 (20), 4135-4139). Los datos apuntan a que las proteínas de fusión BRD-NUT contribuyen a la carcinogénesis (Oncogene, 2008, 27, 2237-2242). La BRD-t se expresa exclusivamente en los testículos y los ovarios. Se ha informado de que todos los miembros de la familia tienen alguna función en el control o la ejecución de aspectos del ciclo celular y se ha demostrado que permanecen en complejos con los cromosomas durante la división celular, lo que sugiere un papel en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas para sujetar sus genomas a la cromatina de la célula huésped, como parte del proceso de replicación vírica (You et al Cell, 2004 117(3):349-60).

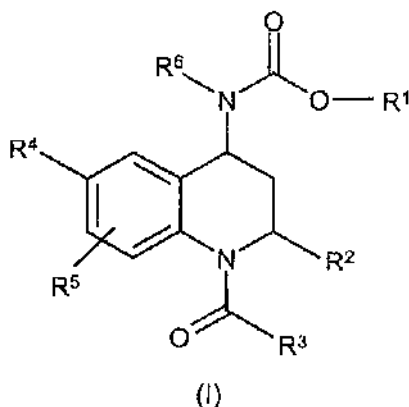
25 La solicitud de patente japonesa JP2008-156311 divulga un derivado de bencimidazol que se dice que es un agente de unión a bromodominio BRD2 que tiene utilidad con respecto a la infección/proliferación de virus.

La solicitud de patente W02009084693 divulga una serie de derivados de tienotriazolodiacepina que se dice que inhiben la unión entre una histona acetilada y una proteína que contiene bromodominios que se dice que son útiles como agentes antineoplásicos.

30 Se ha descubierto una clase novedosa de compuesto que inhiben la unión de bromodominios con sus proteínas acetiladas afines, más en particular una clase de compuestos que inhiben la unión de bromodominios de la familia BET a residuos de lisina acetilados. Tales compuestos se denominarán en lo sucesivo "inhibidores de bromodominios".

Sumario de la invención

35 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



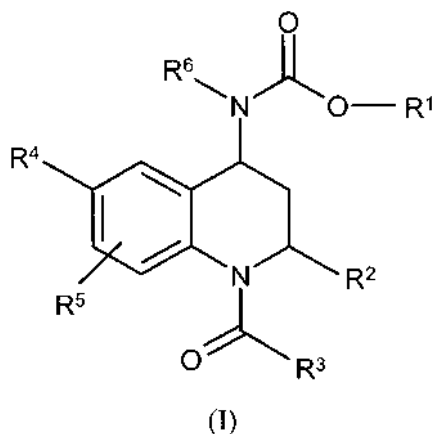
En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

- 10 En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

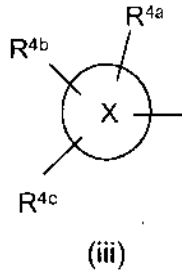
Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos



en la que

- 15 R^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o bencilo;
 R^2 es alquilo C_{1-4} ;
 R^3 es alquilo C_{1-4} ;
 R^4 es
 (i) halógeno;
 20 (ii) hidroxilo; o
 (iii) un grupo de fórmula (iii)



en la que

X es arilo o heteroarilo;

5 R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o es un grupo L - Y en el que L es un enlace sencillo o un grupo alquileo C_{1-6} e Y es OH, OMe, CO_2H , CO_2 alquilo C_{1-6} , CN o NR^7R^8 ;

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, un anillo heterociclilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo o un anillo heterociclilo; o

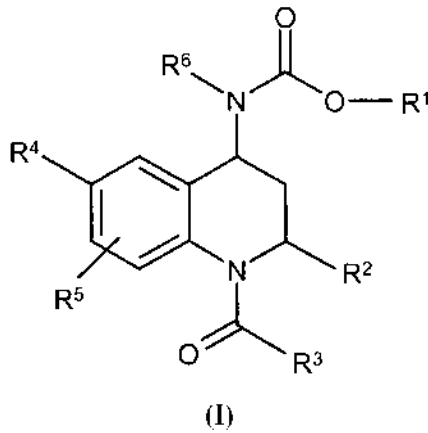
R^7 y R^8 se combinan juntos para formar un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , CO_2 alquilo C_{1-6} , NH_2 u oxo;

10 R^{4b} y R^{4c} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

En un modo de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



15 en la que

R^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o bencilo;

R^2 es alquilo C_{1-4} ;

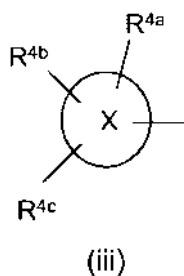
R^3 es alquilo C_{1-4} ;

R^4 es

20 (i) halógeno;

(ii) hidroxilo; o

(iii) un grupo de fórmula (iii)



en la que

X es arilo o heteroarilo;

5 R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o es un grupo L - Y en el que L es un enlace sencillo o un grupo alquileo C_{1-6} e Y es OH, CO_2H , CN o NR^7R^8 ;

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, un anillo heterociclilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo o un anillo heterociclilo; o

R^7 y R^8 se combinan juntos para formar un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , CO_2 alquilo C_{1-6} , NH_2 u oxo;

10 R^{4b} y R^{4c} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

15 En un modo de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) con estereoquímica relativa cis en todo el anillo de tetrahydroquinolina con respecto a los sustituyentes en la posición 2 y 4 del anillo. En un modo de realización, el compuesto de fórmula I de fórmula (I) o una sal del mismo es el enantiómero (2*S*,4*R*).

En un modo de realización, R^1 es metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo o bencilo. En un modo de realización, R^{1a} es isopropilo.

En un modo de realización, R^2 es metilo.

En un modo de realización, R^3 es metilo.

20 Para los compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es un grupo de fórmula (iii) y X es heteroarilo, el grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno adecuado.

25 En un modo de realización, R^4 es un grupo de fórmula (iii) en el que X es fenilo o es un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, furanilo, pirazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo. En otro modo de realización, R^4 es un grupo de fórmula (i) en el que P es fenilo o piridilo.

En otro modo de realización, R^4 es un grupo de fórmula (iii) en el que X es un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo.

En otro modo de realización, R^4 es un grupo de fórmula (iii) y R^{4a} es un grupo L - Y en el que L es un enlace sencillo, CH_2 o CH_2CH_2 e Y es un grupo NR^7R^8 en el que R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

30 En otro modo de realización, R^4 es un grupo de fórmula (iii) y R^{4a} es un grupo L - Y en el que L es un enlace sencillo, CH_2 o CH_2CH_2 e Y es un grupo NR^7R^8 en el que R^7 y R^8 se combinan juntos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, acepinilo y diazapinilo; estando dichos anillo opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , CO_2 alquilo C_{1-6} , NH_2 u oxo.

35 En otro modo de realización, R^4 es un grupo de fórmula (iii) y R^{4a} es un grupo L - Y en el que L es un enlace sencillo, CH_2 o CH_2CH_2 e Y es un grupo CO_2H .

En otro modo de realización, R^4 es un grupo de fórmula (iii) y R^{4a} es un grupo L - Y en el que L es CH_2 o CH_2CH_2 e Y es OH.

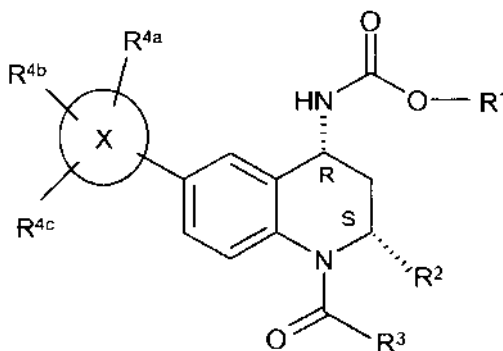
En un modo de realización, R^{4b} es hidrógeno o metilo.

En un modo de realización, R^{4c} es hidrógeno o metilo.

En un modo de realización, R⁵ es hidrógeno.

En un modo de realización, R⁶ es hidrógeno.

En un modo de realización en particular de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



(Ia)

5

en la que

R¹, R², R³, R^{4a-4c} y X son como se define en la fórmula (I) y en la que S y R indican la estereoquímica en el centro quiral adyacente.

En un modo de realización, X es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo en el que X es fenilo o piridilo.

10 Aunque se han enumerado anteriormente de forma general los modos de realización para cada variable por separado, se pretende que la presente invención incluya todas las combinaciones de modos de realización descritos anteriormente en el presente documento, incluidas las sales de los mismos.

Los compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen los ejemplos 1 - 123 como se describe en el presente documento o una sal de los mismos.

15 Son compuestos particulares de acuerdo con la invención:

((2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;

{(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

{(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

20 ((2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;

[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;

25 {(2S,4R)-1-acetil-6-[5-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

ácido {4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil]fenil}acético;

[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;

{(2S,4R)-1-acetil-6-[3-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

30 {(2S,4R)-1-acetil-6-[3-(2-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

((2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{3-[2-(metilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-aminofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(2-oxo-1-piperazinil)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
- 5 {[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(3-aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- {[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- ácido {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}acético;
- 10 {[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[5-(2-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{5-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- 15 {[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{1-[3-(dimetilamino)propil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- 20 [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- {[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1*H*-imidazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- 25 [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(1*H*-imidazol-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- {[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[4-(2-hidroxi-etil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- 30 {[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[4-(2-aminoetil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{4-[2-(metilamino)etil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- ácido {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}fenil}acético;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- 35 ácido 3-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}fenil}propanoico;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- {[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[5-(1-piperazinilmetil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- 40 ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[(metiloxi)metil]-1*H*-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metiloxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

- {{(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
 {{(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
 5 [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
 ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{3-[(metilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
 ácido 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil]benzoico;
 {{(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
 10 ácido 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil]-3-metilbenzoico;
 ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(4-piperidinilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
 [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
 [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-cianofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
 15 {{(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo; y
 ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
 o una sal del mismo.
- 20 A lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario:
- el término "halógeno" se usa para describir un grupo seleccionados de entre halógeno flúor, cloro o bromo;
 - los términos "alquilo C₁₋₄" y "alquilo C₁₋₆" se usan para describir un grupo o una parte del grupo que comprende un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 4 o de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos adecuados de grupos de este tipo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo;
 - el término "alquileo C₁₋₆" se usa para describir un radical divalente que comprende un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados de grupos de este tipo incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-) y propileno (-CH₂CH₂CH₂-);
 - el término "alcoxi C₁₋₆" se usa para describir un grupo en el que un átomo de oxígeno está unido al resto de la molécula a al grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente. Los ejemplos adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentoxi y hexoxi;
 - el término "heterociclilo" o "anillo heterociclilo" se usa para describir un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos adecuados incluyen acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, acepinilo, diazapiñilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo;
 - el término "heteroarilo" se usa para describir un anillo aromático o aromático benzocondensado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos adecuados de anillos aromáticos de este tipo incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y piridilo. Los ejemplos adecuados de anillos aromáticos benzocondensados de este tipo incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo y benzoxazolilo;
 - el término "cicloalquilo C₃₋₇" se usa para describir un anillo carbocíclico no aromático que contiene al menos tres y como máximo siete átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₇ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
 - El término "arilo" se usa para describir un anillo de hidrocarburo aromático tal como fenilo o naftilo.
 - el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes indicados, siendo posibles varios grados de sustitución, que pueden ser iguales o diferentes, a menos que se indique lo contrario. Cuando el sustituyente está en un anillo que comprende un heteroátomo (p. ej., sustituyentes R^{4a-4c} en el grupo de fórmula

(iii) en el que X es un heteroarilo) el sustituyente puede estar situado en un carbono o un heteroátomo, si este último es apropiado.

5 Se apreciará que la presente invención cubre compuestos de fórmula (I) como la base libre y como sales de los mismos, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En un modo de realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Debido a su posible uso en medicina, de forma deseable, las sales de los compuestos de fórmula (I) son farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de adición de ácido o base. Tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, que después de su administración al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente). Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977). Típicamente, se puede preparar fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable usando un ácido o base apropiado, según convenga. Se puede precipitar la sal resultante a partir de una solución y recogerla por filtración o se puede recoger por evaporación del disolvente.

15 Se puede formar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable por reacción de un compuesto de fórmula (I) con una base inorgánica u orgánica adecuada (p. ej., trietilamina, etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina o histidina), opcionalmente en un disolvente adecuado, para dar la sal de adición de base que se suele aislar, por ejemplo, por cristalización y filtración. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluidas sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina y N-metil-D-glucamina.

20 Se puede formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que se suele aislar, por ejemplo, por cristalización y filtración. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (p. ej., 2-naftalenosulfonato) o hexanoato.

25 Se pueden usar otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, p. ej., formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, por ejemplo, para el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), y están incluidas en el ámbito de la presente invención.

35 La invención incluye en su ámbito todas las formas posibles, estequiométricas y no estequiométricas, de las sales de los compuestos de fórmula (I).

40 Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Para formar solvatos se pueden usar disolventes con puntos de ebullición altos y/o que pueden formar enlaces de hidrógeno tales como agua, xileno, N-metil pirrolidinona, metanol y etanol. Los procedimientos para identificar solvatos incluyen, pero sin limitación, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del ámbito de la invención.

La invención incluye en su ámbito todas las formas posibles, estequiométricas y no estequiométricas, de los solvatos de los compuestos de fórmula (I).

45 La invención engloba todos los profármacos de los compuestos de la invención que, después de su administración al receptor pueden proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto de la invención o un residuo o metabolito activo del mismo. Los expertos en la técnica reconocen estos derivados sin excesiva experimentación. No obstante, se hace referencia a la enseñanza de Medicinal Chemistry and Drug Discovery de Burger, 5ª edición, vol. 1: Principles and Practice, que se incorporado en el presente documento por referencia en la medida en que enseña tales derivados.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en el ámbito de la presente invención. Las formas polimorfas de compuestos de fórmula (I) se pueden caracterizar y diferenciar usando una serie de técnicas analíticas convencionales, incluidas, pero sin limitación, patrones de difracción en polvo de rayos X (XRPD), espectros de infrarrojo (IR), espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR).

55 Los compuestos descritos en el presente documento contienen átomos quirales, de modo que se pueden formar isómeros ópticos, p. ej., enantiómeros o diastereoisómeros. En consecuencia, la presente invención engloba todos

5 los isómeros de los compuestos de fórmula (I), como isómeros individuales aislados de modo que no tengan, sustancialmente, otros isómeros (es decir, puros) o como mezclas (es decir, racematos y mezclas racémicas). Un isómero individual aislado de modo que no tenga, sustancialmente, otros isómeros (es decir, puro) se puede aislar de modo que esté presente menos del 10 %, en particular menos de aproximadamente el 1 %, por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,1 % del otro isómero.

Se puede llevar a cabo la separación de isómeros por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, p. ej., por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC.

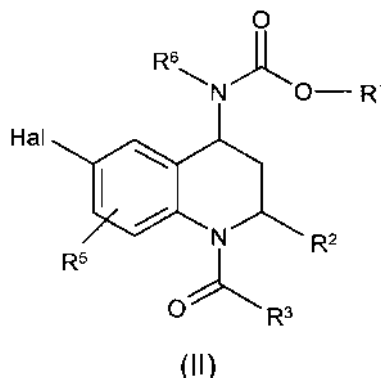
10 Determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en una de varias formas tautómeras. Se entenderá que la presente invención engloba todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I), como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

A partir de lo anterior, se apreciará que en el ámbito de la invención se incluyen solvatos, isómeros y formas polimórfas de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos se pueden preparar por una variedad de procedimientos, incluida la química ordinaria. Cualquier variable definida anteriormente seguirá teniendo el significado definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario. Más adelante se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y después se preparan compuestos de fórmula (I) específicos o sales de los mismos en los ejemplos de trabajo.

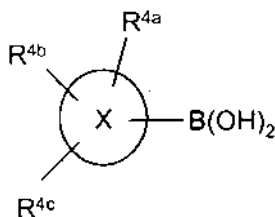
La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo que comprende un procedimiento seleccionado de entre (a), (b), (c), (d) o (e) en el que:

20 (a) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

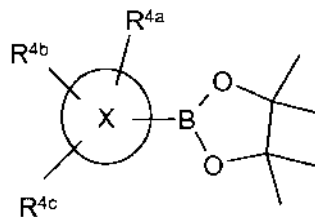


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se define en la fórmula (I) y Hal es halógeno con un compuesto de fórmula (IIIa) o

(IIIb) o un derivado protegido del mismo



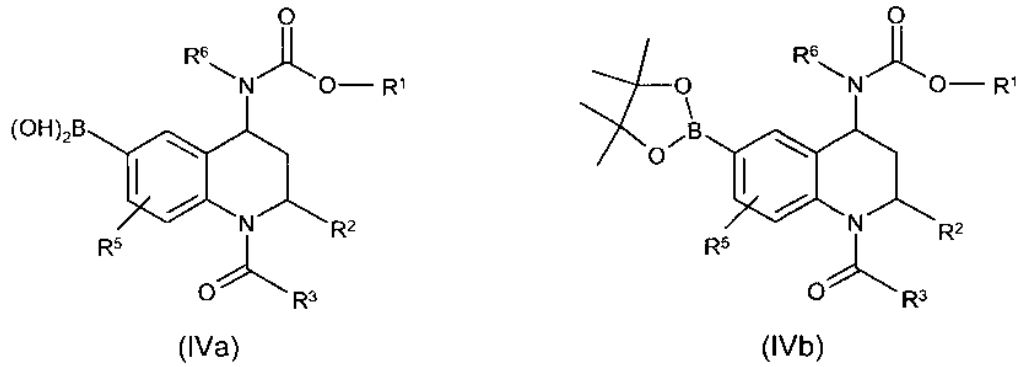
(IIIa)



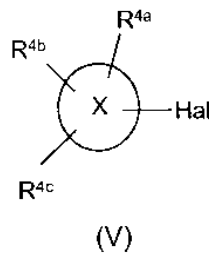
(IIIb)

25 en el que R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y X son como se define en la fórmula (I);

(b) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb)

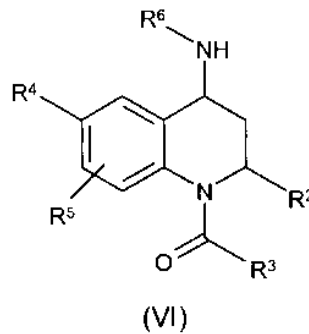


en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se define en la fórmula (I) con un compuesto de fórmula (V)

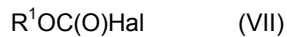


en la que R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son como se define en la fórmula (I) y Hal es halógeno;

- 5 (c) comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VI)

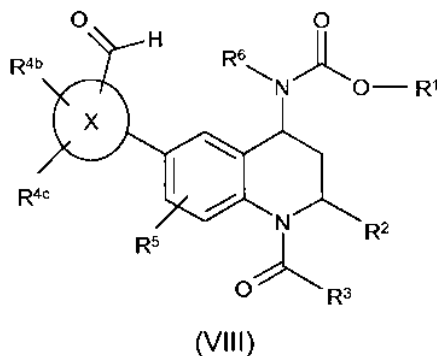


en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define en la fórmula (I) con un compuesto de fórmula (VII)



en la que R^1 es como se define en la fórmula (I) y Hal es halógeno;

- 10 (d) comprende, para compuestos en los que R^{4a} es un grupo L - Y en el que L es CH_2 e Y es NR^aR^b , la aminación reductora de un compuesto de fórmula (VIII)

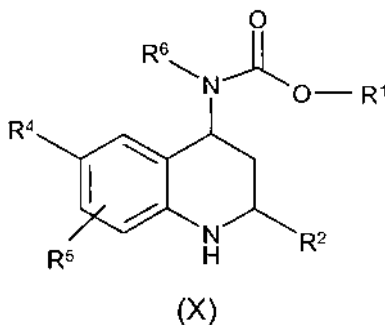


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^6 y X son como se define en la fórmula (I) con un compuesto de fórmula (IX) o un derivado protegido del mismo.



en el que R^7 y R^8 son como se define en la fórmula (I);

- 5 (e) comprende la reacción de un compuesto de fórmula (X)



en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define en la fórmula (I) con un compuesto de fórmula (XI)



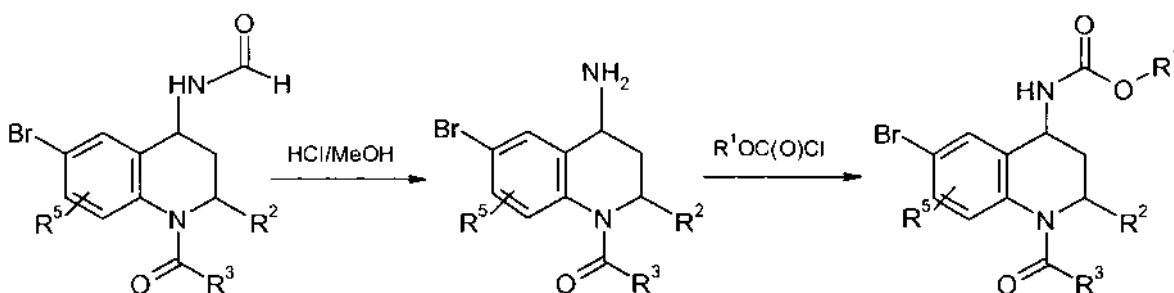
en la que R^3 es como se define en la fórmula (I) y Hal es halógeno.

10 **Procedimiento (a)**

Para el procedimiento (a), un halógeno adecuado es el bromo. Esta reacción se puede llevar a cabo agitando un compuesto de fórmula (II) con el ácido borónico de fórmula (III) en presencia de un catalizador adecuado tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, una base tal como carbonato de sodio o potasio acuoso y un disolvente adecuado, por ejemplo, DME, etanol o tolueno a una temperatura que no sea extrema tal como de reflujo, por ejemplo, 85°C , durante un periodo de, por ejemplo, 5 a 24 horas, tal como aproximadamente 12 horas.

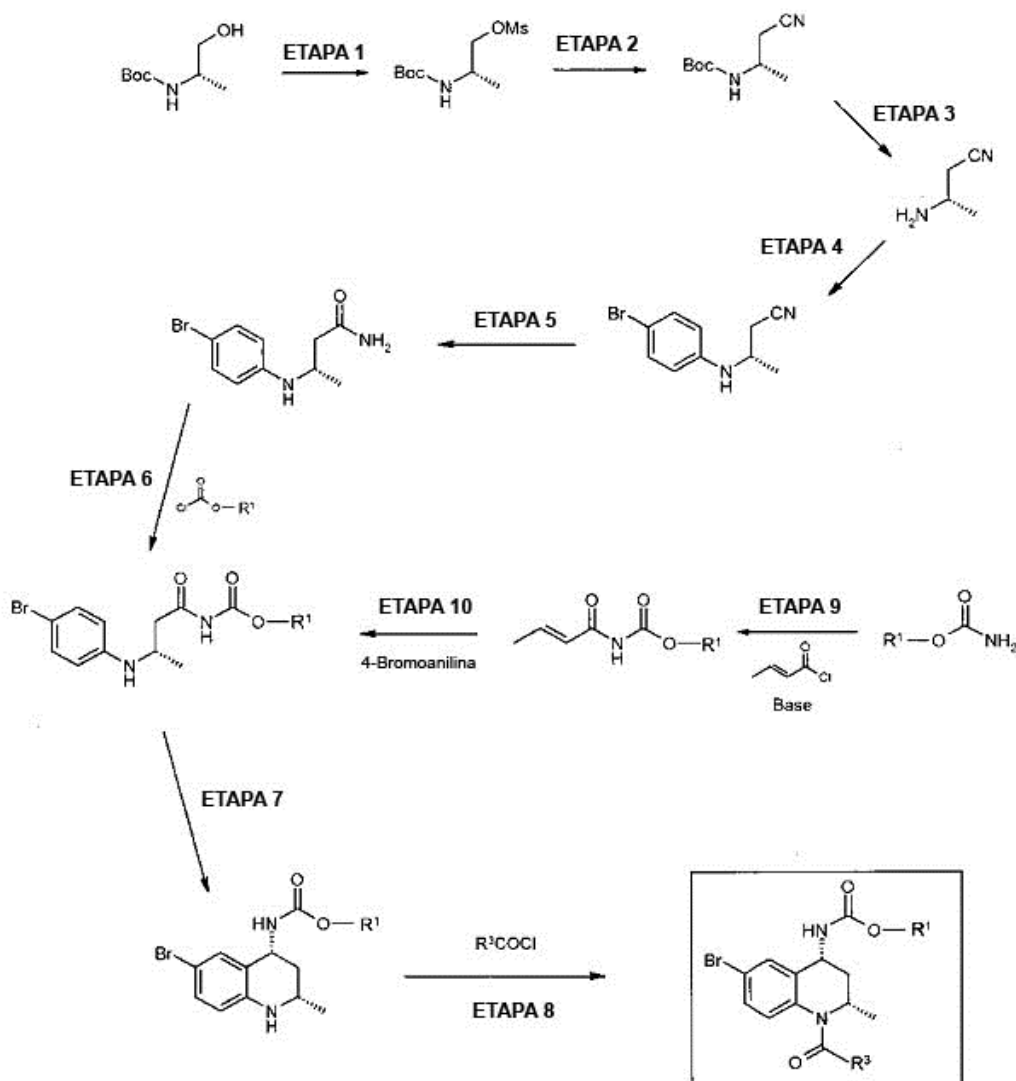
15 Se puede preparar un compuesto de fórmula (II), por ejemplo, en el que L^1 es bromo, por un procedimiento como se describe en el esquema 1.

Esquema 1



20 Se apreciará que los compuestos de fórmula (II) pueden estar en forma racémica o como un isómero estereoespecífico. A modo de ilustración, en el esquema 2 se proporciona una síntesis estereoespecífica de un compuesto de fórmula (II).

Esquema 2



Con respecto a las etapas mostradas en la figura 2, se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

5 La etapa 1 se pueden llevar a cabo por tratamiento con un reactivo adecuado tal como cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como TMEDA, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo, a una temperatura adecuada, tal como 0 °C, durante un periodo de, por ejemplo, 1 hora.

10 La etapa 2 se puede llevar a cabo con una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de tetrabutilamonio, que se puede formar *in situ* a partir de bromuro de tetrabutilamonio y cianuro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como DMF, a una temperatura adecuada, tal como 40 °C.

La etapa 3 se puede llevar a cabo en presencia de un ácido fuerte adecuado, tal como ácido metanosulfónico o TFA, en un disolvente adecuado tal como THF o DCM, a una temperatura adecuada tal como de temperatura ambiente a 60 °C, durante un periodo de, por ejemplo, 3 a 24 horas.

15 La etapa 4 se puede llevar a cabo por acoplamiento con 1,4-dibromobenceno o 1,4-yodobromobenceno, en condiciones de acoplamiento de Buchwald en presencia de un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio (II), y un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado tal como ácido fenilborónico, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura elevada, tal como 80 °C, durante un periodo adecuado, tal como 18 horas. De forma alternativa, esto se puede llevar a cabo en dos etapas, por acoplamiento en primer lugar con bromobenceno como se describe anteriormente, seguido de tratamiento con un agente de bromación, por ejemplo, N-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura adecuada, tal como 0 °C, durante un periodo adecuado, por ejemplo, menos de 1 hora, tal como 20

minutos.

La etapa 5 se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura adecuada, tal como 60 °C, durante un periodo adecuado, tal como 2 horas.

5 La etapa 6 se puede llevar a cabo con una base adecuada, tal como terc-butóxido de litio, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo o THF, a una temperatura adecuada, tal como 0 °C, durante un periodo adecuado, por ejemplo, menos de 1 hora, tal como 20 minutos.

10 La etapa 7 se puede llevar a cabo con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de sodio, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como cloruro de magnesio, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura adecuada, tal como -5 °C, seguido de tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácidos clorhídrico.

La etapa 8 se puede llevar a cabo agitando con un cloruro de ácido R₃COCl en presencia de piridina en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura reducida tal como 0 °C, durante menos de 4 horas, tal como aproximadamente 2 horas.

15 La etapa 9 se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada tal como n-butillitio, en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal como -78 °C.

La etapa 10 se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador adecuado tal como (R-BINAP)ditriflatobis(acetonitrilo)paladio (II) en un disolvente adecuado tal como tolueno, a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente durante un tiempo adecuado tal como 18-24 horas, como se describe en Eur. J. Org. Chem., 2004, págs. 959-964.

20 Los compuestos de fórmula (IIIa) o (IIIb) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos análogos a los mismos.

Procedimiento (b)

Para el procedimiento (a), un halógeno adecuado es el bromo. Esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las descritas en el procedimiento (a).

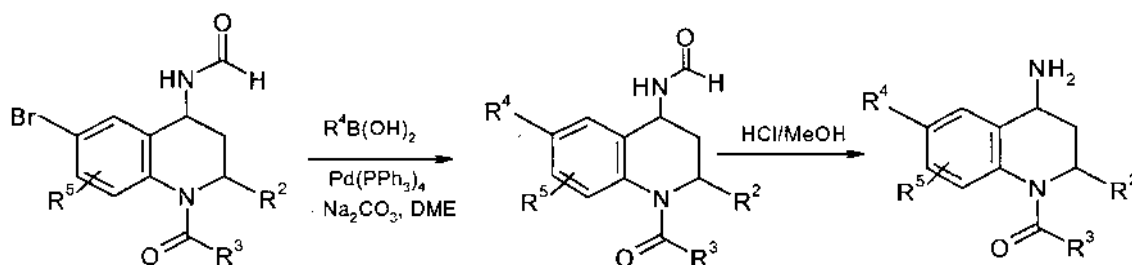
25 Los compuestos de fórmula (IVa), (IVb) y (V) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos análogos a los mismos.

Procedimiento (c)

30 Para el procedimiento (a), un halógeno adecuado es el cloro. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (p. ej., DCM) en presencia de una base adecuada (p. ej., una base orgánica tal como diisopropiltilamina) a una temperatura que no sea extrema tal como a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito de forma esquemática en el esquema 3.

Esquema 3



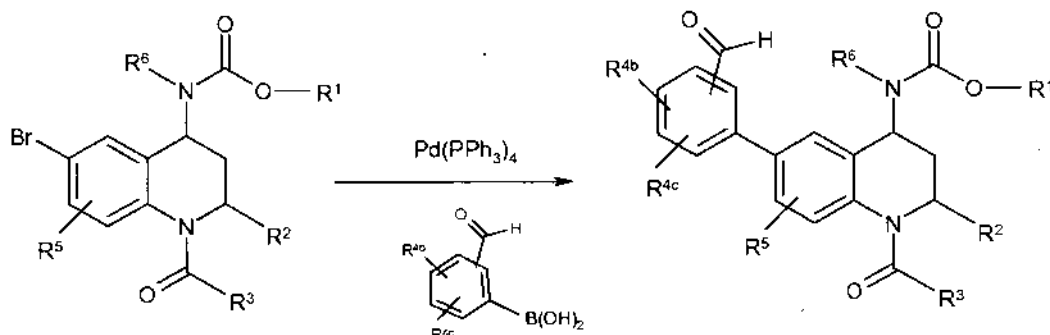
35 Los compuestos de fórmula (VII) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos análogos a los mismos.

Procedimiento (d)

40 Esta reacción se puede llevar a cabo agitando el compuesto de fórmula (VIII) con el reactivo de amina de fórmula (IX) en presencia de un agente reductor tal como un hidruro, por ejemplo, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, y una cantidad catalítica de ácido acético en un disolvente adecuado, tal como DCM a una temperatura que no sea extrema, por ejemplo, a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (VIII), en los que X es fenilo, se pueden preparar por el procedimiento representativo descrito de forma esquemática en el esquema 4.

Esquema 4



5 Procedimiento (e)

Para el procedimiento (e), un halógeno adecuado es el cloro. Esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las descritas en el procedimiento (c).

Los compuestos de fórmula (X) y (XI) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos análogos a los mismos.

- 10 Los expertos en la técnica apreciarán que puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos descritos en los procedimientos (a) - (e). Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y los medios para retirarlos en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (4ª edición, J. Wiley and Sons, 2006). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen acilo (p. ej., acetilo, carbamato (p. ej., 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (p. ej., bencilo), que se pueden retirar por
- 15 hidrólisis (p. ej., usando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o por reducción (p. ej., hidrogenólisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o retirada reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético), según convenga. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF₃) que se puede retirar por hidrólisis catalizada con una base.

- 20 Se apreciará que en cualquiera de las rutas (a) - (e) descritas anteriormente, se puede variar el orden preciso de las etapas sintéticas por la que se introducen los diversos grupos y restos en la molécula. Formará parte de los conocimientos del experto en la técnica garantizar que los grupos o restos introducidos en una fase del procedimiento no se verá afectada por las transformaciones y reacciones posteriores, y seleccionar el orden de las etapas sintéticas en consecuencia.

- 25 Se cree que determinados compuestos intermedios descritos anteriormente son novedosos y, por lo tanto, constituyen otro aspecto más de la invención. Son compuestos intermedios particulares de la invención los compuestos de fórmula (II), los compuestos de fórmula (VI), los compuestos de fórmula (VIII) y los compuestos de fórmula (X).

- 30 Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos son inhibidores de bromodominios y, por tanto, se cree que tienen una posible utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

- Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. El compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

- 35 Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

- 40 De forma adecuada, el sujeto que lo necesita es un mamífero, en particular un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano human, que busca, por ejemplo, un investigador o un clínico. Además, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa

cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da lugar a una mejora en el tratamiento, la curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o a una disminución de la velocidad de avance de la enfermedad o trastorno. El término también incluye en su ámbito cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

- 5 Se cree que los inhibidores de bromodominios son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación sistémica o de tejidos, respuestas inflamatorias frente a infecciones o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo lipídico, fibrosis y en la prevención y el tratamiento de infecciones víricas.

10 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias y autoinmunitarias crónicas tales como artritis reumatoide, artrosis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonía, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis, alopecia, vitiligo, enfermedades ampollas de la piel, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes de tipo 1 y rechazo agudo de órganos trasplantados.

15 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias agudas tales como gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis, incluida la nefritis por lupus, vasculitis con afectación de órganos, tal como glomerulonefritis, vasculitis, incluida la arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nudosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, vasculitis con afectación de órganos y rechazo agudo de órganos trasplantados.

20 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias frente a infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, síndrome séptico, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de insuficiencia multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes posquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SIRS asociado con infecciones víricas tales como gripe, herpes zóster, herpes simplex y coronavirus.

25 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones asociadas con daños por isquemia y reperusión tales como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (apoplejía), síndromes coronarios agudos, daño renal por reperusión, trasplante de órganos, injerto de derivación aortocoronaria, procedimientos de derivación cardiopulmonar, embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de las extremidades periféricas.

30 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo lipídico a través de la regulación de APO-A1, tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

35 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis posoperatoria, formación de queloide, esclerodermia y fibrosis cardíaca.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de infecciones víricas tales como herpes virus, virus del papiloma humano, adenovirus y poxvirus y otros virus de ADN.

40 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluidos tumores hematológicos, epiteliales, incluidos carcinomas de pulmón, mama y colon, carcinomas de la línea media, mesenquimales, hepáticos, renales y neurológicos.

45 En un modo de realización, la enfermedad o afección para las que está indicado un inhibidor de bromodominios se selecciona de entre enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como sepsis, quemadura, pancreatitis, traumatismo grave, hemorragia e isquemia. En este modo de realización, se administraría el inhibidor de bromodominios en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de: SIRS, la aparición de choque, síndrome de insuficiencia multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, ARDS, insuficiencia renal, hepática, cardíaca y gastrointestinal aguda y mortalidad. En otro modo de realización, se administraría el inhibidor de bromodominios antes del procedimiento quirúrgico o de otro tipo asociado con un riesgo alto de sepsis, hemorragia, daño tisular extenso, SIRS o MODS (síndrome de insuficiencia multiorgánica). En un modo de realización en particular, la enfermedad o afección para las que está indicado un inhibidor de bromodominios es sepsis, síndrome séptico, choque séptico o endotoxemia. En otro modo de realización, el inhibidor de bromodominios está indicado para el tratamiento de pancreatitis aguda o crónica. En otro modo de realización, el bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.

55 En un modo de realización, la enfermedad o afección para las que está indicado un inhibidor de bromodominios se selecciona de entre infecciones y reactivaciones de herpes simplex, herpes labial, infecciones y reactivaciones de herpes zóster, varicela, culebrilla, virus del papiloma humano, neoplasia de cuello uterino, infecciones por

adenovirus, incluida la enfermedad respiratoria aguda, infecciones por poxvirus tales viruela vacuna y viruela y virus de la peste porcina africana. En un modo de realización en particular, un inhibidor de bromodominios está indicado para el tratamiento de infecciones por el virus del papiloma humano de la piel o el epitelio del cuello uterino.

5 Se pretende que el término "enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios" incluya cualquiera o todos los estados patológicos anteriores.

En un modo de realización, se proporciona un procedimiento para inhibir un bromodominio que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Aunque, para su uso en terapia, es posible administrar un compuesto de fórmula (I) así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo como el compuesto químico en bruto, es común presentar el principio activo como una composición farmacéutica.

15 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables son como se describe anteriormente. El/los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con los demás ingredientes de la composición y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede ser para su uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

20 Dado que los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están destinados a uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que, preferentemente, se proporcionan todos en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos puros al 60 %, de forma más adecuada al menos puros al 75 % y preferentemente al menos puros al 85 %, especialmente al menos puros al 98 % (% en base peso/peso).

25 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Por lo tanto, estas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis o subdosis diaria (para su administración más de una vez al día), tal como se menciona anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo.

30 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluidas bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (incluidas bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, por asociación del principio activo con el/los vehículo(s) o excipiente(s).

En un modo de realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración parenteral, en particular administración intravenosa.

En un modo de realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración oral.

40 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor que se desee; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

45 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

50 Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, se puede combinar el componente de fármaco activo con un vehículo oral no tóxico farmacéuticamente aceptable inerte tal como etanol, glicerol, agua y similares. Se pueden preparar polvos adecuados para incorporarlos en comprimidos o cápsulas reduciendo el compuesto a un tamaño fino adecuado (p. ej., por micronizado) y mezclándolo con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

55

- Se pueden preparar cápsulas preparando una mezcla en polvo, como se describe anteriormente, y cargando cubiertas de gelatina formadas. Se pueden añadir a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido antes de la operación de carga. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento al ingerir la cápsula.
- Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, aromas, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando un mezcla en polvo, por granulado o formación de una pasta, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, molido adecuadamente, con un diluyente o base como se describe anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa al granulado, se puede pasar la mezcla en polvo a través de la máquina compresora y el resultado son pastas formadas de manera imperfecta divididas en gránulos. Se pueden lubricar los gránulos para evitar que se adhieran a las boquillas de formación de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden combinar con un vehículo inerte en forma fluida y se pueden comprimir en comprimidos directamente, sin pasar por las etapas de granulado o formación de pastas. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o de material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir tintes a estos recubrimientos para distinguir dosificaciones unitarias diferentes.
- Se pueden preparar fluidos orales tales como una solución, jarabes y elixires en forma de dosificación unitaria de tal forma que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Se pueden añadir también solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos aromáticos tales como esencia de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.
- Cuando sea apropiado, se pueden microencapsular las composiciones de dosificación unitaria para su administración oral. También se puede preparar la formulación para que prolongue o sostenga la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo material particulado en polímeros, cera o similares.
- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar en forma de sistemas de administración liposómicos, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Se pueden formar liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Se pueden formular composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.
- Para tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, se puede emplear el principio activo con una base de pomada parafínica o miscible con agua. De forma alternativa, se puede formular el principio activo en una crema con una base de crema de aceite en agua o con una base de agua en aceite.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en los ojos incluyen colirios en los que se disuelve o suspende el principio activo en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.
- De forma conveniente, se pueden formular formas farmacéuticas para administración nasal o inhalada como aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.
- Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración por inhalación, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo estén en forma de partículas de tamaño reducido, p. ej., obtenidas por micronizado. El tamaño de partícula preferente del compuesto o sal de tamaño reducido (p. ej., micronizado) está definido por un valor D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción de láser).

Las formulaciones en aerosol, p. ej., para administración por inhalación, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en cantidades de dosis individuales o múltiples en forma estéril en un recipiente cerrado herméticamente, que puede adoptar la forma de un cartucho o recarga para su uso en un dispositivo atomizador o un inhalador. De forma alternativa, el recipiente cerrado herméticamente puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de dosis individual o un dispensador de aerosol equipado con una válvula reguladora (inhalador de dosis regulada) que deberá desecharse una vez se hayan agotado los contenidos del recipiente.

Preferentemente, cuando la forma farmacéutica comprende un dispensador de aerosol, contiene un propulsor adecuado a presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como un hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas farmacéuticas en aerosol también pueden adoptar la forma de un atomizador con bomba. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del principio activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, p. ej., codisolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución también pueden necesitar la adición de codisolventes tales como el etanol.

Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una composición de polvo seco inhalable. Una composición de este tipo puede comprender una base en polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferentemente en forma de partículas de tamaño reducido, p. ej., en forma micronizada) y, opcionalmente, un modificador del comportamiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de magnesio o calcio. Preferentemente, la composición de polvo seco comprende una mezcla de polvo seco de lactosa, p. ej., lactosa monohidratada, y el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. Las composiciones de este tipo se pueden administrar al paciente usando un dispositivo adecuado tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline, que se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como una formulación fluida para su administración desde un dispensador de fluidos, por ejemplo, un dispensador de fluidos que tenga una boquilla dispensadora o un orificio dispensador a través de los que se dispensa una dosis regulada de la formulación fluida después de la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluidos. Por lo general, los dispensadores de fluidos de este tipo disponen de un depósito de varias dosis reguladas de la formulación fluida, pudiéndose dispensar las dosis después de activaciones secuenciales de la bomba. Se puede configurar la boquilla u orificio dispensador para la inserción en las narinas del usuario para dispensar la pulverización de la formulación fluida en la cavidad nasal. En el documento WO-A-2005/044354 se describe e ilustra un dispensador de fluidos del tipo mencionado anteriormente.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de una serie de factores, incluidos, por ejemplo, la edad y peso del animal, la afección concreta que necesita tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y en última instancia dependerá del criterio del médico o veterinario encargado del caso. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para administración oral o parenteral contiene preferentemente desde 0,01 hasta 3000 mg, más preferentemente de 0,5 a 1000 mg, de un compuesto de la invención, calculado como la base libre. Cada unidad de dosificación para administración nasal o por inhalación, contiene preferentemente desde 0,001 hasta 50 mg, más preferentemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

Los compuestos de fórmula (I) farmacéuticamente aceptables o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg al día o de 0,5 a 1000 mg al día, o una dosis nasal o por inhalación de 0,001 a 50 mg al día o de 0,01 a 5 mg al día, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. Esta cantidad se puede dar en una dosis individual al día o, más habitualmente, en una serie de subdosis al día (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis), de modo que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal del mismo como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) por sí mismo.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Por tanto, los tratamientos combinados de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso de al menos otro agente farmacéuticamente activo. Preferentemente, los tratamientos combinados de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente farmacéuticamente activo. El/los compuesto(s) de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del/de los mismo(s) y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) se pueden administrar juntos en una sola composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto se puede producir de forma simultánea o secuencial en

- 5 cualquier orden. Las cantidades del/de los compuesto(s) de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del/de los mismo(s) y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los ritmos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Por tanto, en otro aspecto, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro agente farmacéuticamente activo.
- 10 Por tanto, en un aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden usar en combinación con o incluyen uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, seleccionados de entre antibióticos, antiviricos, glucocorticoesteroides, antagonistas muscarínicos y beta-2 agonistas.
- 15 Se apreciará que, cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con otros agentes terapéuticos que normalmente se administran por vía de inhalación, intravenosa, oral o intranasal, la composición farmacéutica resultante se puede administrar por las mismas vías. De forma alternativa, los componentes individuales de la composición se pueden administrar por diferentes vías.
- 20 Un modo de realización de la invención engloba combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos adicionales.
- Para un experto en la técnica resultarán evidente que, cuando sea apropiado, se puede(n) usar el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o sales de aminas o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilos inferiores, o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o características físicas tales como la solubilidad del ingrediente terapéutico. También resultará evidente que, cuando sea adecuado, se puede(n) usar el/los agente(s) terapéutico(s) en forma ópticamente pura.
- 25 Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan otro aspecto de la invención.
- 30 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar por los procedimientos descritos a continuación o por procedimientos similares. Por tanto, los intermedios y ejemplos siguientes sirven para ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y no se deben considerar como limitantes del ámbito de la invención en modo alguno.

Datos experimentales generales

Todas las temperaturas a las que se hace referencia son en °C.

Abreviaturas:

- 35 AcOH se refiere a ácido acético
- BINAP se refiere a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
- BOC se refiere a terc-butoxicarbonilo
- VC se refiere a volúmenes de columna
- DCM se refiere a diclorometano
- 1,2-DCE se refiere a 1,2-dicloroetano
- 40 DIPEA se refiere a diisopropiletilamina
- DMSO se refiere a dimetilsulfóxido
- DMF se refiere a N,N-dimetilformamida
- Éter se refiere a éter dietílico
- Et₂O se refiere a éter dietílico
- 45 EtOAc se refiere a acetato de etilo
- Fmoc se refiere a 9-fluorenilmetoxicarbonilo
- HATU se refiere a hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HPLC se refiere a cromatografía de líquidos de alta resolución

IPA se refiere a propan-2-ol

i-Pr₂O se refiere a éster diisopropílico

LiAlH₄ se refiere a hidruro de litio y aluminio

5 MDAP se refiere a autoprep dirigida por masa se refiere a HPLC preparativa dirigida por masa

MeCN se refiere a acetonitrilo

MeOH se refiere a metanol

MgSO₄ se refiere a sulfato de magnesio

Pe se refiere a punto de ebullición

10 t.a. se refiere a temperatura ambiente

tR se refiere tiempo de retención

Na₂SO₄ se refiere a sulfato de sodio

TMEDA se refiere a tetrametiletilendiamina

TFA se refiere a ácido trifluoroacético

15 THF se refiere a tetrahidrofurano

CCF se refiere a cromatografía en capa fina

Los datos experimentales de los procedimientos A - F de CL-EM indicados en el presente documento son como sigue:

20 La CL/EM (procedimiento A) se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm d.i. 1,7 µm de diámetro de relleno) a 40 grados centígrados, eluyendo con bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado hasta pH 10 con solución de amoníaco (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución 0-1,5 min B al 1 - 97 %, 1,5-1,9 min B al 97 %, 1,9 - 2,0 min B al 100 % a un caudal de 1 ml/min. La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando electropulverización de barrido alterno

25 positivo y negativo. Los datos de ionización se redondearon al número entero más cercano.

30 La CL/EM (procedimiento B) se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm d.i. 1,7 µm de diámetro de relleno) a 40 grados centígrados, eluyendo con solución de ácido fórmico en agua al 0,1 % v/v (disolvente A) y solución de ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1 % v/v (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución 0-1,5 min B al 3 - 100 %, 1,5-1,9 min B al 100 %, 1,9 - 2,0 min B al 3 % a un caudal de 1 ml/min. La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando electropulverización de barrido alterno

35 positivo y negativo. Los datos de ionización se redondearon al número entero más cercano.

40 La CL/EM (procedimiento C) se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm d.i. 1,7 µm de diámetro de relleno) a 40 grados centígrados, eluyendo con solución de ácido trifluoroacético en agua al 0,1 % v/v (disolvente A) y solución de ácido trifluoroacético en acetonitrilo al 0,1 % v/v (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución 0-1,5 min B al 3 - 100 %, 1,5-1,9 min B al 100 %, 1,9 - 2,0 min B al 3 % a un caudal de 1 ml/min. La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando electropulverización

45 positiva. Los datos de ionización se redondearon al número entero más cercano.

La CL/EM (procedimiento D) se llevó a cabo en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3 µm, 3,3 cm x 4,6 mm DI) eluyendo con HCO₂H al 0,1 % y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 95 % y HCO₂H al 0,05 % en agua (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 minutos B al 0 %, 0,7-4,2 minutos B al 0→100 %, 4,2-5,3 minutos B al 100 %, 5,3-5,5 minutos B al 100→0 % a un caudal de 3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando modos de ionización positiva por electropulverización [(ES+ve para dar iones moleculares [M+H]⁺ y [M+NH₄]⁺) o ionización negativa por electropulverización [(ES-ve para dar ion molecular [M-H]⁻). Los datos analíticos de este aparato se dan con el siguiente formato: [M+H]⁺ o [M-H]⁻.

La CL/EM (procedimiento E) se llevó a cabo en una columna Chromolith Performance RP 18 (100 x 4,6 mm di) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el

siguiente gradiente de elución 0-4 minutos B al 0 - 100 %, 4-5 minutos B al 100 % a un caudal de 5 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas de micromasas Platform-CL usando modos de ionización química positiva a presión atmosférica [AP+ve para dar iones moleculares MH⁺] o ionización química negativa a presión atmosférica [AP-ve para dar iones moleculares (M-H)⁻]. Los datos analíticos de este aparato se dan con el siguiente formato: [M+H]⁺ o [M-H]⁻.

La CL/EM (procedimiento F) se llevó a cabo en una columna Sunfire C18 (30 mm x 4,6 mm d.i. 3,5 µm de diámetro de relleno) a 30 grados centígrados, eluyendo con solución de ácido trifluoroacético en agua al 0,1 % v/v (disolvente A) y solución de ácido trifluoroacético en acetonitrilo al 0,1 % v/v (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución 0-0,1 min B al 3 %, 0,1-4,2 min B al 3 - 100 %, 4,2-4,8 min B al 100 %, 4,8-4,9 min B al 100 - 3 %, 4,9 - 5,0 min B al 3 % a un caudal de 3 ml/min. La detección en UV fue una señal promediada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización positiva. Los datos de ionización se redondearon al número entero más cercano.

La CL/EM (procedimiento G) se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1mm d.i. 1,7 µm de diámetro de relleno) a 40 grados centígrados, eluyendo con solución de ácido fórmico en agua al 0,1 % v/v (disolvente A) y solución de ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1 % v/v (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución 0-1,5 min B al 1 - 97 %, 1,5-1,9 min B al 97 - 3 %, 1,9 - 2,0 min B al 100 % a un caudal de 1 ml/min. La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando electropulverización de barrido alterno positivo y negativo. Los datos de ionización se redondearon al número entero más cercano.

CL/HRMS: La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna Uptisphere-hsc (33 µm x 3 mm di) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,5 min B al 5 %, 0,5-3,75 minutos B al 5→100 %, 3,75-4,5 B al 100 %, 4,5-5 B al 100→5 % a un caudal de 1,3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas de micromasas LCT usando modos de ionización positiva por electropulverización [EP+ve para dar iones moleculares MH⁺] o ionización negativa por electropulverización [EP-ve para dar iones moleculares (M-H)⁻].

CCF (cromatografía en capa fina) se refiere al uso de placas de CCF comercializadas por Merck recubiertas con gel de sílice 60 F254.

La "autoprep dirigida por masa" / "HPLC preparativa dirigida por masa" se llevó a cabo en un sistema tal como un sistema Waters FractionLynx que comprende una bomba de gradiente Waters 600, un inyector / colector Waters 2767, un gestor de reactivos Waters, un colector de residuos Gilson Aspec, un detector de UV post-fracción Gilson 115 y un sistema de ordenador. Típicamente, la columna usada es una columna Supelco LCABZ++ cuyas dimensiones son de 20 mm de diámetro interno por 100 mm de longitud. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es de 5 µm. Se usó un caudal de 20 ml/min con ácido fórmico o ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (disolvente A) y ácido fórmico o trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo (disolvente B) usando el gradiente de elución adecuado. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZQ usando un modo de barridos alternos de electropulverización positiva y negativa. El programa informático usado fue MassLynx 4.0 o sistemas alternativos equivalentes.

Procedimiento de formiato

Condiciones de CL

El análisis de HPLC se llevó a cabo en una columna Sunfire C18 (100 mm x 19 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno) o una columna Sunfire C18 (150 mm x 30 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua.

B = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

Se hacen correr en gradiente durante 15 o 25 min (recorrido extendido) con un caudal de 20 ml/min (100 mm x 19 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno) o 40 ml/min (150 mm x 30 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno).

La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de EM

EM	Waters ZQ
Modo de ionización	Electropulverización de barrido alterno positivo y negativo
Intervalo de barrido	de 100 a 1000 UMA
Tiempo de barrido	0,50 s
Retardo entre barridos	0,20 s

Procedimiento de HpH

Condiciones de CL

- 5 El análisis de HPLC se llevó a cabo en una columna Xbridge C18 (100 mm x 19 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno) o una columna Xbridge C18 (100 mm x 30 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato de amonio 10 mM en agua, ajustado hasta pH 10 con solución de amoníaco.

B = acetonitrilo

- 10 Se hacen correr en gradiente durante 15 o 25 min (recorrido extendido) con un caudal de 20 ml/min (100 mm x 19 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno) o 40 ml/min (100mm x 30 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno).

La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de EM

EM	Waters ZQ
Modo de ionización	Electropulverización de barrido alterno positivo y negativo
Intervalo de barrido	de 100 a 1000 UMA
Tiempo de barrido	0,50 s
Retardo entre barridos	0,20 s

Procedimiento de TFA

- 15 **Condiciones de CL**

El análisis de HPLC se llevó a cabo en una columna Sunfire C18 (100 mm x 19 mm d.i. 5 µm de diámetro de relleno) o una columna Sunfire C18 (150 mm x 30 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en agua.

- 20 B = solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

Se hacen correr en gradiente durante 15 o 25 min (recorrido extendido) con un caudal de 20 ml/min (100 mm x 19 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno) o 40 ml/min (150 mm x 30 mm, d.i. 5 µm de diámetro de relleno).

La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de EM

EM	: Waters ZQ
Modo de ionización	: Electropulverización positiva
Intervalo de barrido	: de 100 a 1000 UMA
Tiempo de barrido	: 0,50 s

Retardo entre barridos : 0,20 s

Las técnicas de cromatografía en sílice incluyen tanto técnicas automatizadas (Flash master o Biotage SP4) como cromatografía manual en cartuchos previamente rellenos (SPE) o en columnas ultrarrápidas con relleno manual.

Típicamente, se realizó química de microondas en recipientes cerrados herméticamente, irradiándolos con un sistema de reactor de microondas adecuado, tal como un sintetizador de microondas Biotage Initiator™.

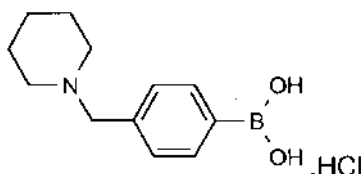
5 Cuando se da el nombre de un proveedor comercial después del nombre de un compuesto o un reactivo, por ejemplo, "compuesto X (Aldrich)" o "compuesto X / Aldrich", esto significa que el X se puede obtener de un proveedor comercial, tal como el proveedor comercial indicado.

10 Del mismo modo, cuando se da una referencia a la literatura o a una patente después del nombre de un compuesto, por ejemplo, compuesto Y (documento EP 0 123 456), esto significa que la preparación del compuesto se describe en la referencia indicada.

Los nombres de los ejemplos mencionados anteriormente se han obtenido usando el programa de nomenclatura de compuestos "ACD Name Pro 6.02".

Intermedio 1

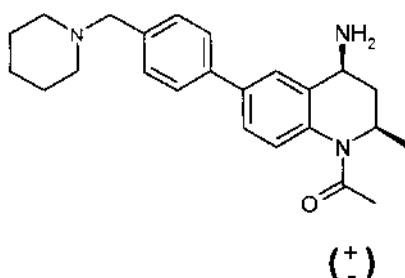
Clorhidrato de ácido [4-(1-piperidinilmetil)fenil]borónico



15 Se agitó ácido 4-formilfenilborónico (5 g, 33,3 mmol, disponible de Aldrich) en diclorometano (DCM) (50 ml) en nitrógeno y se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10,60 g, 50,0 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche y se evaporó hasta sequedad. Se diluyó el residuo en MeOH:agua (4:1, ~50 ml), se aplicó en un cartucho SCX de 70 g y se eluyó la mezcla con MeOH (500 ml) y después amoníaco 2 M en MeOH (400 ml). Se evaporaron las fracciones neutra y básica hasta sequedad por separado. Se resolvió la fracción neutra en MeOH:agua (4:1, ~50 ml), se aplicó en un cartucho SCX de 70 g y se eluyó la mezcla con MeOH (500 ml) y después amoníaco 2 M en MeOH (400 ml). Se evaporó la fracción básica hasta sequedad, se combinó con la otra fracción básica y se disolvió en tolueno (100 ml) y se le añadió HCl en IPA (10 ml, 50,0 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 min, se evaporó para dar un aceite amarillo pálido y se agitó en éter dietílico (100 ml) durante el fin de semana. Se filtró la mezcla, se lavó (éter dietílico (25 ml) y se secó para dar un polvo blanco (8,24 g). CLEM (procedimiento C): tR 0,45 , MH+ = 220

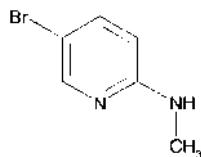
Intermedio 2

(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

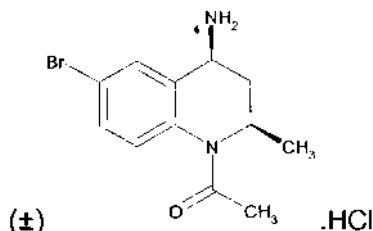


30 A una suspensión de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}formamida (para una preparación, véase el intermedio 30) (109 g, 0,27 mol) en MeOH (1 l) se le añadió HCl 6 N (136 ml, 0,8 mol). Se agitó la mezcla homogénea resultante a reflujo durante 2 horas y se concentró a vacío. Se llevó el residuo a agua (1 l) y se lavó con DCM (100 ml). Se basificó la fase acuosa con NaHCO₃ y se extrajeron los materiales orgánicos con DCM (2 x 0,5 l), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. Después de calentar el residuo en DCM (100 ml) e iPr₂O (1 l) y filtrarlo, se obtuvo el compuesto del título como un precipitado blanco (70 g, al 70 %) 35 CL/EM (procedimiento E) m/z 378 [M+H]⁺, tR = 2,19 min.

Intermedio 3

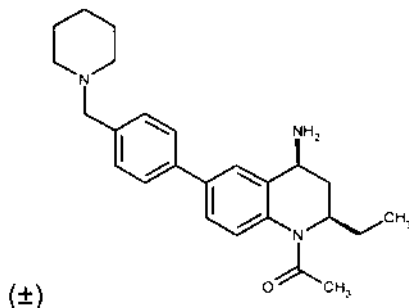
5-bromo-N-metil-2-piridinamina

Se añadieron NaH (47,3 mg, 1,971 mmol) y 5-bromo-2-piridinamina (310 mg, 1,792 mmol, disponibles de Aldrich) a N,N-dimetilformamida (DMF) (7 ml) y se agitó en un baño de hielo durante 30 min. Después, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadió yoduro de metilo (0,123 ml, 1,971 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 h. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM (20 ml) y agua (20 ml) y se lavó la capa orgánica con más agua (20 ml) antes de secarla a través de un sinterizado hidrófobo y concentrarla. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó por SP4 en un cartucho de sílice 25+S usando un gradiente de EtOAc en ciclohexano del 10 % - 40 %. Se recogieron fracciones apropiadas y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (79,1 mg). CLEM (procedimiento C): tR 0,39, MH+ = 187

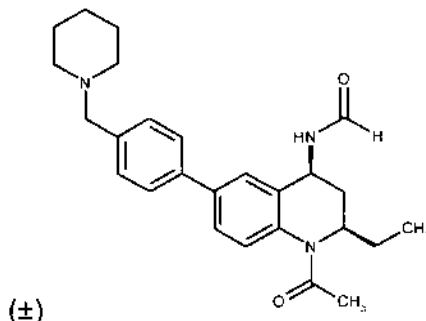
Intermedio 4**Clorhidrato de (cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina**

Se disolvió cis-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el intermedio 45) (45,53 g, 161 mmol) en metanol (160 ml) y se añadió lentamente HCl (solución 5 M en 2-propanol) (40 ml, 200 mmol) durante 10 min. Después otros 10 min de agitación, se concentró la solución naranja. Se añadió éter (250 ml) al sólido gomoso naranja y se agitó la suspensión durante 1 h. Después de este tiempo, se había formado una suspensión en polvo amarillo pálido. Se dejó reposar la mezcla durante la noche, después se retiró por filtración el sólido amarillo y se lavó el sólido con éter y se secó en el horno a vacío para proporcionar un sólido blanco (clorhidrato de cis-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina) (46,65 g, 146 mmol, rendimiento del 91 %).

CLEM (procedimiento B): tR 0,46, MH+ = 285

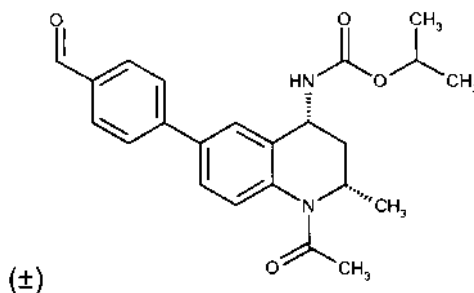
Intermedio 5**(cis)-1-acetil-2-etil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina**

Se disolvió {1-acetil-2-etil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}formamida (para una preparación, véase el intermedio 6) (1,00 g, 2,026 mmol) en etanol (20 ml), se mezcló con ácidos clorhídrico 5 M (1,216 ml, 6,08 mmol) y se agitó a reflujo a 85 °C durante 24 horas. Se cargó la mezcla en una columna SCX de 5 g, eluyendo con MeOH (70 ml), seguido de MeOH/NH3 2 M (70 ml). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo (1,242 g). Se purificó el residuo en una columna de sílice 40+S Biotage, eluyendo con DCM:MeOH/NH3 2 M (de 1:0 a 19:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo pálido (0,782 g). CLEM (procedimiento C): tR 0,57, MH+ = 392

Intermedio 6**{(cis)-1-acetil-2-etil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}formamida**

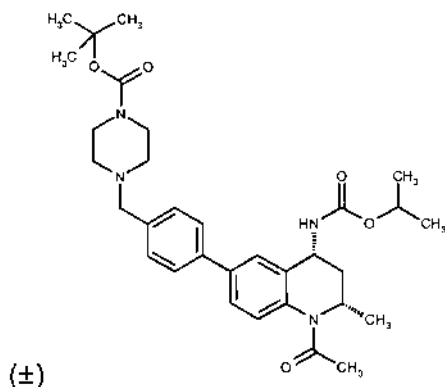
- 5 Se mezclaron ((cis)-1-acetil-6-bromo-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)formamida (para una preparación, véase el intermedio 44) (1 g, 3,08 mmol) y ácido [4-(1-piperidinilmetil)fenil]borónico (1,572 g, 6,15 mmol, intermedio 1) con etanol (8 ml), se añadieron tolueno (8,00 ml), carbonato potásico (1,402 g, 10,15 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,355 g, 0,308 mmol) y se agitó la mezcla en nitrógeno, a reflujo a 110 °C.
- 10 Después de 3 horas, se añadió otra muestra de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,355 g, 0,308 mmol) y se dejó agitar la reacción durante la noche. Se evaporó la reacción hasta sequedad. Se diluyó el residuo con DCM (150 ml), se lavó (agua (150 ml), bicarbonato de sodio sat. (200 ml), salmuera (200 ml)), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar un sólido negro que se cargó en una columna SCX de 20 g, eluyendo con MeOH (120 ml) seguido de MeOH/NH₃ (300 ml). Se evaporaron hasta sequedad las fracciones que contenían producto para dar un sólido rojo oscuro que se purificó en una columna de sílice 40+S Biotage, eluyendo con DCM:MeOH/NH₃ 2 M (de 1:0 a 19:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo/naranja (1,00 g).

CLEM (procedimiento B): tR 0,67, MH+ = 420

Intermedio 7**{(cis)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**

- 20 Se disolvieron [(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (1,6 g, 4,33 mmol), carbonato de potasio (1,198 g, 8,67 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,250 g, 0,217 mmol) y ácido (4-formilfenil)borónico (0,780 g, 5,20 mmol) en etanol (10 ml) y tolueno (10 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción durante 30 min, después se agitó y se calentó en nitrógeno durante 1 h a 100 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se secó la capa orgánica a través de un sinterizado hidrófobo y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo con diclorometano y se purificó por SP4 en un cartucho de sílice 40+M usando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 20-75 %. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar el producto requerido (1,4 g) como un sólido amarillo. CLEM (procedimiento B): tR 0,99, MH+ = 395
- 25
- 30

Intermedio 8**4-({4-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil)metil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

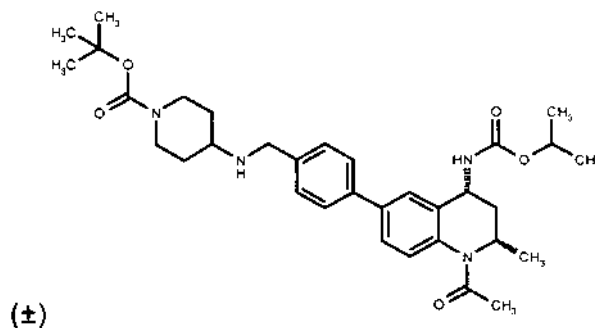


Se disolvió [(cis)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 7) (95 mg, 0,241 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) y a esto se le añadió 1-piperazincarboxilato de terc-butilo (67,3 mg, 0,361 mmol) como un sólido y se agitó la solución resultante en nitrógeno durante 40 min. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (66,4 mg, 0,313 mmol) y se agitó como una suspensión durante el fin de semana. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio (2 ml). Se separaron las fases orgánicas y se extrajeron de nuevo las acuosas con DCM (5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5 ml) y se redujeron a vacío para dar un sólido incoloro (135 mg). Se disolvió el sólido en DCM y se cargó en un cartucho de sílice 12+M para cromatografía ultrarrápida automatizada. Se usó un gradiente de acetato de etilo en isohexano del 20 al 100 % durante 10 VC y se redujeron las fracciones apropiadas a vacío para dar un aceite incoloro que se secó a alto vacío durante la noche (98 mg).

CLEM (procedimiento A): tR = 1,32, MH+ = 565

Intermedio 9

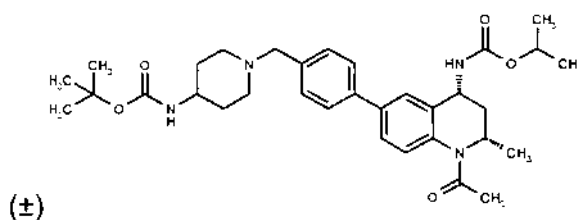
4-[[4-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil]metil]amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



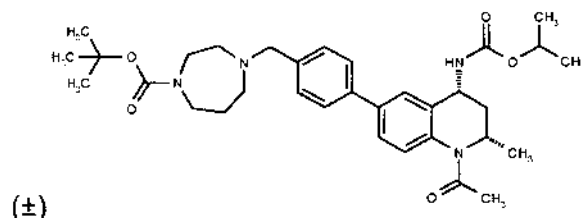
Se preparó de manera similar al ejemplo 19, usando 4-amino-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (48,0 mg, 0,24 mmol, disponible de Apollo Scientific) y purificando con un gradiente de acetato de etilo en petróleo del 20 al 100 % durante 10 VC para dar el producto deseado (70 mg). CLEM (procedimiento A): tR = 1,24, MH+ = 579

20 Intermedio 10

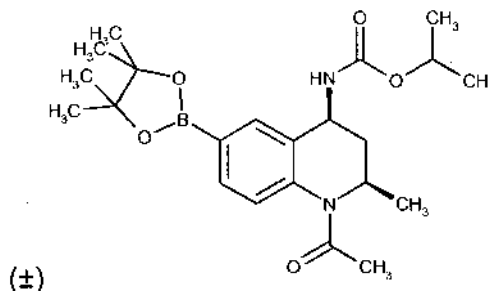
[(cis)-1-acetil-6-(4-[4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-1-piperidinil]metil]fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



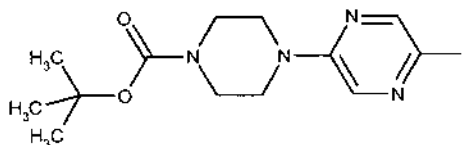
Se preparó de manera similar al ejemplo 19, usando 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (48,0 mg, 0,24 mmol, disponible de Acros) y purificando con un gradiente de acetato de etilo en petróleo del 20 al 100 % durante 10 VC para dar el producto deseado (70 mg). CLEM (procedimiento A): tR = 1,26, MH+ = 579

Intermedio 11**4-({4-[(*cis*)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil)hexahidro-1*H*-1,4-diacepín-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 Se preparó de manera similar al ejemplo 19, usando hexahidro-1*H*-1,4-diacepín-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (48,0 mg, 0,24 mmol, disponible de Aldrich) y purificando con un gradiente de acetato de etilo en petróleo del 20 al 100 % durante 10 VC para dar el producto deseado (70 mg). CLEM (procedimiento A): tR = 1,36, MH+ = 579

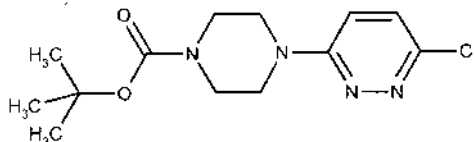
Intermedio 12**10 [(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**

- 15 A una solución de en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadieron [(*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (200 mg, 0,542 mmol), bis(pinacolato)diboro (275 mg, 1,083 mmol, Aldrich), Pd(dppf)Cl₂ (39,6 mg, 0,054 mmol, Apollo) y acetato de potasio (159 mg, 1,625 mmol). Se desgasificó la mezcla burbujando nitrógeno a través de la solución durante 30 minutos.
- 20 Después, se agitó la reacción y se calentó a 100 °C durante 24 horas. Al analizarla por CL EM no se encontró material de partida. Se concentró la mezcla de reacción y después se disolvió en DCM y se purificó por SP4 en un cartucho de sílice 25+S usando un gradiente de EtOAc en ciclohexano del 10-60 %. Se recogieron las fracciones apropiadas y se concentraron para proporcionar un sólido blanquecino que contenía el producto deseado (170 mg). Se usó sin purificación adicional. CLEM (procedimiento C): tR = 1,12, MH+ = 417

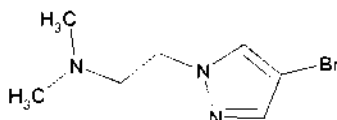
Intermedio 13**4-(5-yodo-2-pirazinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 25 En un matraz de fondo redondo de 5 ml se mezclaron: 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (110 mg, 0,590 mmol, disponible de Fluka), 2-bromo-5-yodopirazina (140 mg, 0,491 mmol, disponible de Apollo) y Dipea (0,112 ml, 0,639 mmol) en terc-butanol (2 ml). Se agitó la reacción y se calentó a reflujo a 100 °C durante 40 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) y se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml) antes de secarla a través de un sinterizado hidrófobo y concentrarla.

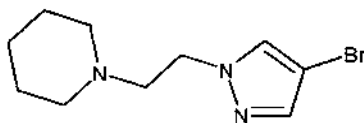
- 30 Se disolvieron las muestras en 2 x 1 ml de MeOH:DMSO 1:1 y se purificaron por MDAP. Se evaporó el disolvente a vacío para dar el producto requerido 4-(5-yodo-2-pirazinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (98,6 mg) CLEM (procedimiento C): tR = 1,20, MH+ = 391

Intermedio 14**4-(6-cloro-3-piridazinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

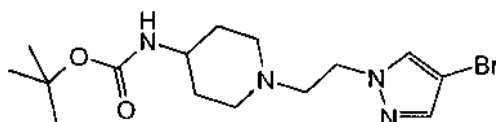
- 5 En un vial de microondas se mezclaron: 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (135 mg, 0,725 mmol, disponible de Fluka), 3,6-dicloropiridazina (90 mg, 0,604 mmol, disponible de Apollo) y Dipea (0,137 ml, 0,785 mmol) en terc-butanol (2 ml). Se agitó la reacción y se calentó en un microondas Emrys Optimizer a 100 °C durante 20 min, después durante 30 min a 150 °C. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) y se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml) antes de secarla a través de un sinterizado hidrófobo y concentrarla. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó por SP4 en un cartucho de sílice 12+M usando un gradiente de EtOAc en ciclohexano del 10-50 %. Se recogieron las fracciones apropiadas y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco, 4-(6-cloro-3-piridazinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (114,2 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,85, MH+ = 299

Intermedio 15**15 [2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)etil]dimetilamina**

- 20 Se suspendieron 4-bromopirazol (100 mg, 0,680 mmol, disponible de Aldrich), carbonato de cesio (333 mg, 1,021 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,085 ml, 1,021 mmol, disponible de Aldrich) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y se calentaron hasta 60 °C en condiciones de microondas en un iniciador Biotage durante 1 hora. Se añadió dimetilamina 2 M en THF (1,701 ml, 3,40 mmol) y se dejó reposar la mezcla durante el fin de semana. Se calentó la mezcla hasta 60 °C en condiciones de microondas en un iniciador Biotage durante 1 hora, después hasta 100 °C en condiciones de microondas en un iniciador Biotage durante 2 horas. Se filtró la mezcla, se evaporó a 13 mbar, se cargó en un cartucho SCX de 5 g y se eluyó con MeOH (25 ml) seguido de amoníaco metanólico 2 M (25 ml). Se evaporó la fracción básica hasta un aceite incoloro (99 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,43, MH+ = 218

25 Intermedio 16**1-[2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)etil]piperidina**

- 30 Se agitó 4-bromo-1-(2-cloroetil)-1H-pirazol (véase el intermedio 29 para una preparación) (120 mg, 0,573 mmol), carbonato de potasio (158 mg, 1,146 mmol) y piperidina (0,113 ml, 1,146 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y se calentó hasta 60 °C durante cinco días. Se disolvió la mezcla totalmente en MeOH/agua y se cargó en un cartucho SCX de 10 g. Se eluyó el cartucho SCX con MeOH (100 ml), seguido de amoníaco metanólico 2 M (50 ml). Se evaporaron las fracciones básicas hasta sequedad para dar el producto deseado (101 mg). CLEM (procedimiento A): tR = 1,04, MH+ = 260

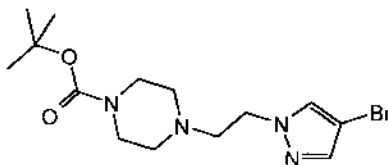
Intermedio 17**35 {1-[2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)etil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo**

Se preparó de manera similar al intermedio 16, usando 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (229 mg, 1,146 mmol, disponible de Aldrich).

CLEM (procedimiento A): tR = 1,07, MH+ = 375

Intermedio 18

5 4-[2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)etil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

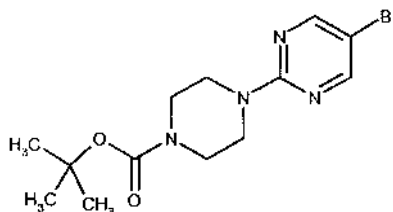


Se preparó de manera similar al intermedio 16, usando 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (213 mg, 1,146 mmol, disponible de Aldrich).

CLEM (procedimiento A): tR = 1,12, MH+ = 359

10 Intermedio 19

4-(5-bromo-2-pirimidinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

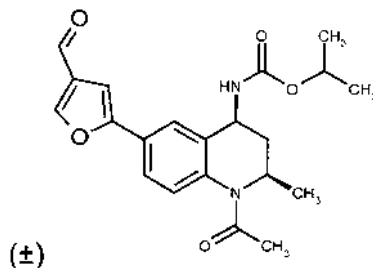


En un vial de microondas se mezclaron: 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (110 mg, 0,589 mmol, disponible de Fluka), 5-bromo-2-cloropirimidina (95 mg, 0,491 mmol, disponible de Lancaster) y DIPEA (0,112 ml, 0,638 mmol) en terc-butanol (2 ml). Se agitó la reacción y se calentó en un microondas Emrys Optimizer a 150 °C durante 0,5 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) y se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml) antes de secarla a través de un sinterizado hidrófobo y concentrarla para proporcionar el producto deseado (162,3 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 1,26, MH+ = 343

20 Intermedio 20

[(cis)-1-acetil-6-(4-formil-2-furanil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

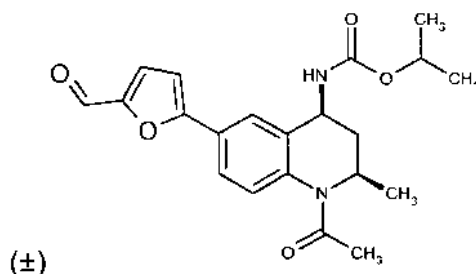


Se mezcló (1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (150 mg, 0,406 mmol) con carbonato de potasio (112 mg, 0,812 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,47 mg, 0,020 mmol) y ácido (4-formil-2-furanil)borónico (68,2 mg, 0,487 mmol, disponible de Frontier Scientific) en etanol (1 ml) y tolueno (1 ml) y se agitó en nitrógeno a 90 °C durante 2,5 días. Se repartió la reacción A entre agua destilada (20 ml) y EtOAc (60 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 60 ml) y se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron (salmuera (50 ml)), se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido marrón oscuro (184 mg) que se purificó usando MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo/marrón (32 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,91, MH+ = 385

Intermedio 21

[(*cis*)-1-acetil-6-(5-formil-2-furanil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

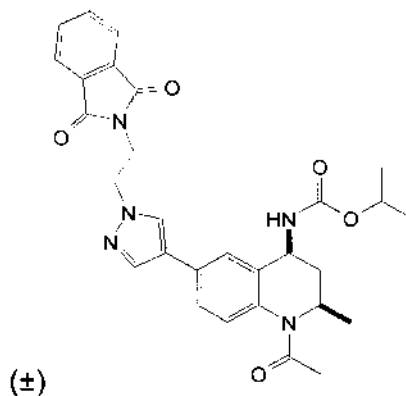


- 5 Se preparó de manera similar al intermedio 7, usando ácido (5-formil-2-furanil)borónico (68,2 mg, 0,487 mmol, disponible de Aldrich) y purificando en una columna de sílice 25+S Biotage, eluyendo con ciclohexano:EtOAc (de 1:0 a 13:20). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido marrón oscuro (18 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,90, MH+ = 385

10 Intermedio 22

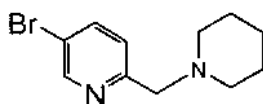
((*cis*)-1-acetil-6-{1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo



- 15 Se mezclaron 2-[2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (para una preparación, véase el intermedio 28) (80 mg, 0,250 mmol) y [1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (intermedio 12, 150 mg, 0,360 mmol) con carbonato de potasio (69,1 mg, 0,500 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (14,44 mg, 0,012 mmol), se disolvieron en etanol (1 ml) y tolueno (1 ml) y se agitaron en nitrógeno a 90 °C durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre agua destilada (20 ml) y EtOAc (60 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (60 ml) y se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron (salmuera, 30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido amarillo que se cargó en una columna de sílice 12+M Biotage y se eluyó con ciclohexano:acetato de etilo (de 3:1 a 1:2). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido (39 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,95, MH+ = 530

Intermedio 23

25 5-bromo-2-(1-piperidinilmetil)piridina



Se enfrió hidruro de litio y aluminio en THF 1 M (1,858 ml, 1,858 mmol) hasta 0 °C. Se disolvió 5-bromo-2-(1-piperidinilcarbonil)piridina (para una preparación, véase el intermedio 25) (250 mg, 0,929 mmol) en THF (7 ml) y se

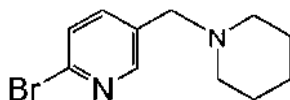
añadió gota a gota al LiAlH_4 en nitrógeno y se agitó. Después de la adición al reductor, se calentó la solución hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora se filtraron las reacciones, se lavaron con EtOAc (3x10 ml) y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido marrón/amarillo (159 mg). Se purificó en una columna de sílice 25+S Biotage, eluyendo con DCM:MeOH/ NH_3 2 M (de 1:0 a 97:3). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo oscuro (61 mg).

5

CLEM (procedimiento C): tR = 0,53, MH+ = 257

Intermedio 24

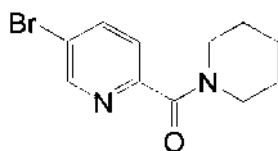
2-bromo-5-(1-piperidinilmetil)piridina



10 Se preparó de manera similar al intermedio 23, usando 2-bromo-5-(1-piperidinilcarbonil)piridina (intermedio 26, 250 mg, 0,929 mmol) para dar el producto deseado como un sólido marrón/naranja (141 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,48, MH+ = 255

Intermedio 25

5-bromo-2-(1-piperidinilcarbonil)piridina



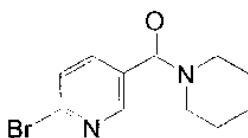
15

Se mezcló ácido 5-bromo-2-piridincarboxílico (501 mg, 2,480 mmol, disponible de Apollo) con HATU (2358 mg, 6,20 mmol), DIPEA (1,625 ml, 9,30 mmol) y piperidina (0,307 ml, 3,10 mmol), se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF) (22,5 ml) y se agitó en nitrógeno durante 18 horas. Se repartió la reacción entre agua destilada (30 ml) y DCM (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 70 ml) y se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron (salmuera (2 x 50 ml)), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido marrón oscuro (2,43 g). Se purificó el producto en bruto en una columna de sílice 40+M Biotage, eluyendo con ciclohexano:EtOAc (de 1:0 a 3:2, 19 VC). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo oscuro (573 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,83, MH+ = 271

20

Intermedio 26

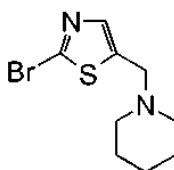
2-bromo-5-(1-piperidinilcarbonil)piridina



Se preparó de manera similar al intermedio 25, usando ácido 6-bromo-nicotínico (501 mg, 2,480 mmol, disponible de Aldrich) para dar el producto deseado como un sólido blanco/amarillo (506 mg) CLEM (procedimiento C): tR = 0,80, MH+ = 271

Intermedio 27

1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidina



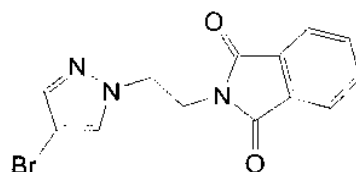
Se mezcló 2-bromo-5-formiltiazol (198 mg, 1,034 mmol, disponible de Fluorochem) con ácido acético (0,148 ml, 2,58

mmol) y piperidina (0,128 ml, 1,292 mmol), se disolvió en diclorometano (DCM) (9,5 ml) y se agitó en nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (411 mg, 1,938 mmol) y se dejó agitar la reacción en nitrógeno durante 45 minutos. Se añadió una segunda muestra de triacetoxiborohidruro de sodio (411 mg, 1,938 mmol) y se dejó agitar la reacción en nitrógeno durante 4,5 días. Se cargó la reacción en una columna SCX de 5 g, eluyendo con MeOH (40 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (40 ml). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo. Se repartió entre bicarbonato de sodio (20 ml) y EtOAc (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 70 ml) y se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron (salmuera (50 ml)), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido amarillo (214 mg). Se purificó en una columna de sílice 25+S Biotage, eluyendo con DCM:MeOH/NH₃ 2 M (de 1:0 a 49:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo oscuro (134 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,47, MH+ = 263

Intermedio 28

2-[2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

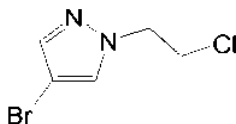


Se mezcló 4-bromo-1-(2-cloroetil)-1H-pirazol (para una preparación, véase el intermedio 29) (120 mg, 0,573 mmol) con ftalimida de potasio (159 mg, 0,859 mmol), se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml) y se agitó en nitrógeno a 120 °C durante 20 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se repartió el producto entre agua destilada (20 ml) y EtOAc (60 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 60 ml) y se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron (salmuera, 30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido blanco. Se purificó el producto en una columna de sílice 25+S Biotage, eluyendo con ciclohexano:EtOAc (de 1:0 a 7:3). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido blanco (85 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,91, MH+ = 320

Intermedio 29

4-bromo-1-(2-cloroetil)-1H-pirazol

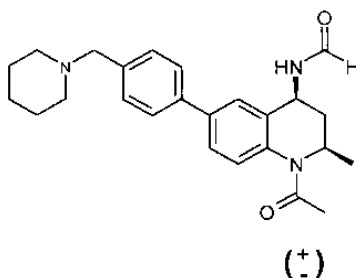


Se suspendieron 4-bromopirazol (700 mg, 4,76 mmol, disponible de Aldrich), carbonato de cesio (2328 mg, 7,14 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,592 ml, 7,14 mmol, disponible de Acros) en N,N-dimetilformamida (DMF) (14 ml) y se calentaron hasta 60 °C en condiciones de microondas en un Emrys Optimiser durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre agua (20 ml) y acetato de etilo (60 ml). Se retiró la capa acuosa y se lavó la orgánica (agua 3 x 10 ml), salmuera (10 ml)), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó hasta sequedad para dar el producto deseado (868 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,83, MH+ = 211

Intermedio 30

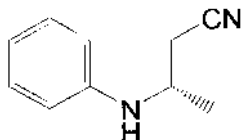
{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}formamida



A una solución de [1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida (para una preparación, véase el intermedio 48) (95 g, 0,25 mol) y piperidina (31 g, 0,3 mol) en solución en dicloroetano (2 l) se le añadieron a temperatura ambiente triacetoxiborohidruro de sodio (70 g, 0,33 mol) y ácido acético (33 g). Después de agitar 2 horas, un seguimiento por ccf indicó que se había completado la reacción y se vertió la mezcla en una solución saturada de NaHCO₃. Se extrajo la fase orgánica después de la adición de DCM (500 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La trituración del residuo en una mezcla de DCM/hexano proporcionó el compuesto del título (109 g, al 95,6 %) como un sólido blanquecino. CL/EM (procedimiento E) m/z 406 [M+H]⁺, tR = 2,22 min;

10 Intermedio 31

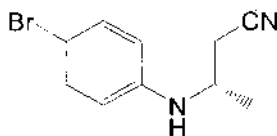
(3S)-3-(fenilamino)butanonitrilo



Se combinaron (3S)-3-aminobutanonitrilo (8,6 g, 102 mmol, se puede preparar como se describe en la solicitud PCT internacional WO2005/100321), bromobenceno (16,16 ml, 153 mmol) y carbonato de cesio (50,0 g, 153 mmol) en tolueno (100 ml) en nitrógeno y se agitaron durante 45 min. Se combinaron ácido fenilborónico (0,187 g, 1,534 mmol, Aldrich), acetato de paladio (II) (0,188 g, 0,837 mmol, disponible de Aldrich) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,443 g, 1,125 mmol, disponible de Aldrich) en tetrahidrofurano (THF) (6,67 ml) en nitrógeno y se agitaron durante 45 min. Se añadió la solución de THF a la solución de tolueno y se calentó la reacción hasta 80 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (300 ml). Se extrajo de nuevo la capa acuosa con EtOAc (200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera (500 ml de cada una) y después se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite naranja. Se llevó el producto en bruto al mínimo posible de DCM, se aplicó en una columna de 330 g Companion XL y se eluyó con acetato de etilo al 5 % en ciclohexano durante 1 VC, después acetato de etilo al 5-30 % durante 12 VC, después se mantuvo al 30 % durante 3 VC; recogida para UV; fracciones de 450 ml. Se aisló el producto como un sólido blanquecino (11,3526 g). CLEM (procedimiento B): tR = 0,87, MH⁺ = 161

Intermedio 32

(3S)-3-[(4-bromofenil)amino]butanonitrilo

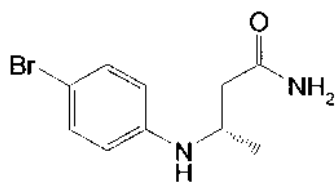


Se llevó (3S)-3-(fenilamino)butanonitrilo (para una preparación, véase el intermedio 31) (11,3526 g, 70,9 mmol) a N,N-dimetilformamida (DMF) (200 ml) en nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NBS (12,61 g, 70,9 mmol) y se agitó la reacción. Después de 20 min, se repartió la reacción entre EtOAc (1000 ml) y agua (500 ml). Se lavó la capa orgánica con NaOH 2 M x 2, agua y salmuera (500 ml de cada una) y después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto como un sólido color crema (17,3 g).

CLEM (procedimiento B): tR = 1,05, MH⁺ = 239

35 Intermedio 33

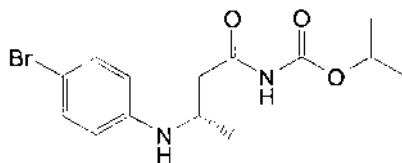
(3S)-3-[(4-bromofenil)amino]butanamida



5 Se llevó (3S)-3-[(4-bromofenil)amino]butanonitrilo (para una preparación, véase el intermedio 32) (17,3 g, 72,4 mmol) a tolueno (500 ml) y se añadió H₂SO₄ (19,28 ml, 362 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a 60 °C. Después de dos horas, solamente quedaba una cantidad pequeña de MP (por CLEM), de modo que se diluyó la reacción con agua (500 ml) y se separaron las fases. Se basificó la fase acuosa con NaOH 10 N y se extrajo con EtOAc (2 x 750 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto como un sólido color crema (17,5 g). CLEM (procedimiento B): tR = 0,77, MH+ = 257

Intermedio 34

{(3S)-3-[(4-bromofenil)amino]butanoil}carbamato de 1-metiletilo



10 Se llevó (3S)-3-[(4-bromofenil)amino]butanamida (para una preparación, véase el intermedio 33, 24,9 g, 97 mmol) a acetato de etilo (850 ml) y se enfrió hasta <-9 °C (interna). Se añadió cloroformiato de isopropilo (116 ml, 116 mmol, Aldrich) seguido de la adición lenta de terc-butóxido de litio (18,61 g, 232 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (232 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Se agitó la reacción durante 30 min, después se realizó una comprobación por CLEM, que mostró una reacción completa. Se repartió la mezcla entre EtOAc (1000 ml) y HCl 2 N (2000 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (2000 ml) y después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto como un aceite marrón (17,9 g) CLEM (procedimiento B): tR = 1,09, MH+ = 343

Procedimiento alternativo

20 Se agitó (2E)-2-butenoilcarbamato de 1-metiletilo (intermedio 49, 9,38 g, 54,8 mmol) en tolueno (281 ml) en nitrógeno y se le añadió (R-BINAP)ditriflatobis(acetonitrilo)paladio (II) (intermedio 50, 3,35 g, 3,01 mmol). El catalizador formó una bola gomosa, la solución se convirtió en una mezcla amarilla opaca y se agitó durante 20 min. Se añadió 4-bromoanilina (14,14 g, 82 mmol), la solución se volvió de un marrón claro transparente y el catalizador gomoso se disolvió adicionalmente. Se agitó la mezcla durante la noche.

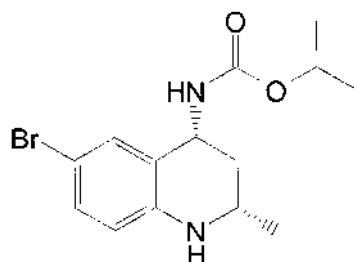
25 De forma similar, se agitó un segundo lote de (2E)-2-butenoilcarbamato de 1-metiletilo (intermedio 49, 8,51 g, 49,7 mmol) en tolueno (255 ml) en nitrógeno y se le añadió (R-BINAP)ditriflatobis(acetonitrilo)paladio (II) (3,04 g, 2,73 mmol). El catalizador formó una bola gomosa, la solución se convirtió en una mezcla amarilla opaca y se agitó durante 20 min. Se añadió 4-bromoanilina (12,83 g, 74,6 mmol), la solución se volvió de un marrón claro transparente y el catalizador gomoso se disolvió adicionalmente. Se agitó la mezcla durante la noche.

30 Se combinaron las dos mezclas de reacción y se cargaron en una columna de sílice Isco Rediseq de 1,5 kg. Se eluyó la columna con DCM:MeOH (0 %->0,5 %, 19 VC). Se evaporaron las fracciones que contenían producto limpio hasta un aceite marrón pálido. Se secó la mezcla en un horno a vacío durante la noche a 40 °C para dar un sólido blanco (24,2 g, 67 % global).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,91, MH+ = 343. ee = 92 %.

Intermedio 35

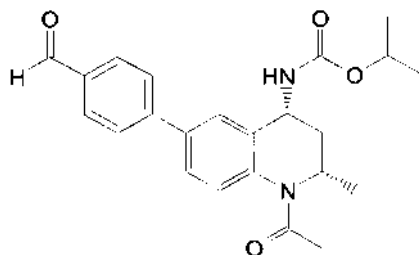
35 **[(2S,4R)-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**



Se llevó {(3S)-3-[(4-bromofenil)amino]butanoil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 34) (17,9 g, 52,2 mmol) a etanol (150 ml) y se enfrió hasta por debajo de -10°C (interna) en un baño de CO_2 /acetona. Se añadió NaBH_4 (1,381 g, 36,5 mmol) seguido de cloruro de magnesio hexahidratado (11,35 g, 55,8 mmol) en agua (25 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -5°C . Se dejó la mezcla con agitación a $<0^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, después se calentó hasta TA y se agitó durante una hora. Se vertió la suspensión espesa resultante en una mezcla de ácido cítrico (25,05 g, 130 mmol), HCl (205 ml, 205 mmol) y diclorometano (DCM) (205 ml). Se agitó la mezcla bifásica a TA durante 1 h. La CLEM mostró que no quedaba MP, de modo que se extrajo la capa orgánica y se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto como un sólido marrón claro (14,1 g). CLEM (procedimiento B): tR = 1,13, MH+ = 327

Intermedio 36

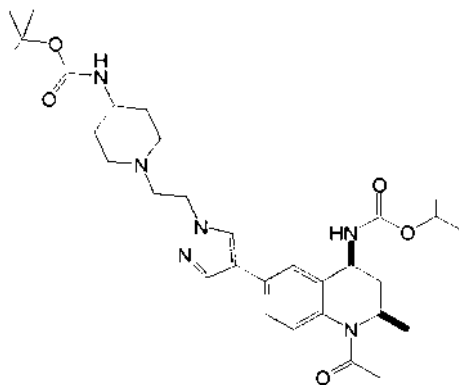
[(2S,4R)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



Se combinaron [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (1 g, 2,71 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico (0,487 g, 3,25 mmol, disponible de Aldrich), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, (0,156 g, 0,135 mmol) y carbonato de potasio (0,487 g, 3,52 mmol) en etanol seco (7 ml) y tolueno seco (7,00 ml) y se desgasificó la mezcla de reacción durante 10 min. Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta t.a. y se concentró. Se repartió la mezcla de reacción en bruto entre agua (15 ml) y acetato de etilo (5 ml) y se agitó a t.a. durante 30 min. Precipitó un sólido gris claro y se retiró por filtración, se lavó con agua (5 ml) y se secó en un horno a vacío para dar 854 mg de sólido gris. CLEM (procedimiento B): tR = 1,00, MH+ = 395

Intermedio 37

[(cis)-1-acetil-6-(1-[2-[4-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]amino]-1-piperidinil]etil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

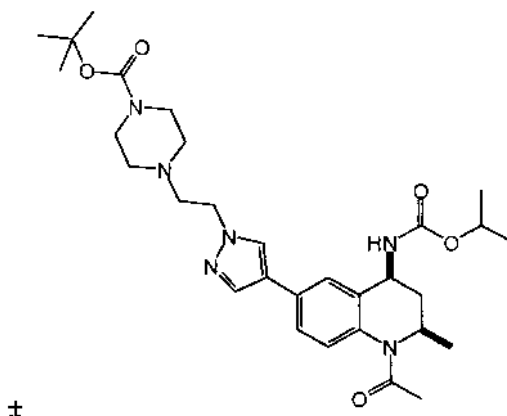


Se preparó de manera similar al ejemplo 46, usando {1-[2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)etil]-4-piperidinil}carbamato de

1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 17) (276 mg, 0,739 mmol). La purificación se llevó a cabo en una columna de sílice 25+M Biotage, eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico en DCM del 0 al 6 % para dar el compuesto deseado (134 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,82, MH+ = 583

Intermedio 38

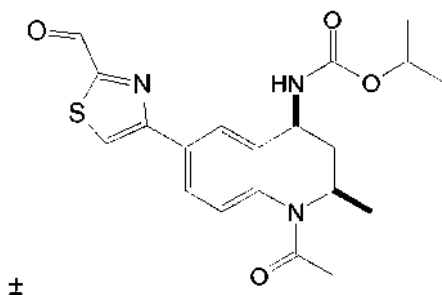
- 5 **4-(2-{4-[(*cis*)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**



- 10 Se preparó de manera similar al ejemplo 46, usando 4-[2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)etil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 18) (211 mg, 0,587 mmol). La purificación se llevó a cabo en una columna de sílice 12+M Biotage, eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico en DCM del 0 al 4 % para dar el compuesto deseado (68 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,80 , MH+ = 569

Intermedio 39

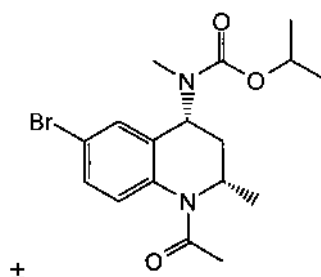
[(*cis*)-1-acetil-6-(2-formil-1,3-tiazol-4-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



- 15 Se mezcló [(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 12) (50 mg, 0,120 mmol) con 4-bromo-1,3-tiazol-2-carbaldehído (34,6 mg, 0,180 mmol, disponible de Frontier), carbonato de potasio (33,2 mg, 0,240 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,94 mg, 6,01 μ mol) y se disolvió en etanol (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml). Se calentó la mezcla en un vial de microondas purgado con nitrógeno a 90 °C durante la noche 1 hora en un iniciador Biotage y se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente durante la noche. Se repartió el residuo entre agua destilada (20 ml) y EtOAc (60 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 60 ml) y se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron (salmuera (50 ml)), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido amarillo. Se purificó en una columna de sílice 12+M Biotage eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0-60 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (23 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,96, MH+ = 402

Intermedio 40

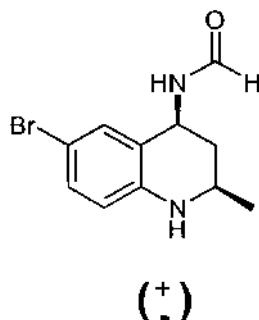
[(*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



Se disolvió [(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61, 125 mg, 0,339 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (3 ml) y a esto se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (14,9 mg, 0,621 mmol) y yoduro de metilo (0,021 ml, 0,339 mmol), se agitó la reacción durante la noche en nitrógeno. Se añadió más hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (2,5 mg). Según el análisis por CLEM la conversión aún no era completa, de modo que se añadió más hidruro de sodio (2,5 mg). Se desactivó la reacción con agua (15 ml) y después se diluyó con acetato de etilo (30 ml). Se separaron las fases orgánicas y se extrajeron de nuevo las acuosas con acetato de etilo (30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml), se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y después se redujeron a vacío para dar un aceite amarillo (223 mg) y se secaron a vacío durante la noche. Se disolvió el aceite en DCM y se cargó en un cartucho de sílice 12+S para su purificación usando un SP4 Biotage y un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 10 al 45 %. Se combinaron las fracciones apropiadas y se redujeron a vacío para dar un aceite ligeramente amarillo (125 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 1,13 , MH+ = 383.

Intermedio 41

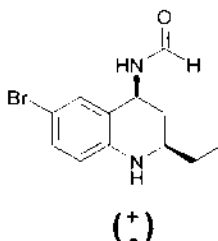
15 **((cis)-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)formamida**



Se cargó un matraz de cuatro bocas de 3 l en atmósfera de nitrógeno con N-vinilformamida (66,2 g, 0,946 mol) y THF seco (400 ml). Se añadió gota a gota BF₃Et₂O (239 ml, 1,9 mol) a -5 °C a la mezcla lechosa. Después de 15 minutos, se añadió el intermedio 46 (150 g, 0,473 mol) en solución en THF (1 l) a -5 °C. Después de 2 h, se vertió la mezcla lentamente y con cuidado en una solución saturada de NaHCO₃ (5 l). Se añadió acetato de etilo (2 l) y se transfirió la mezcla a un embudo de separación. Se separó la capa orgánica y se lavó 1 x 200 ml de H₂O, 1 x 200 ml de salmuera y se secó (Na₂SO₄). Se filtró la mezcla y se lavaron los sólidos 1 x 50 ml de acetato de etilo. Se concentró el filtrado progresivamente hasta que apareció un precipitado y se enfrió la mezcla en un baño de hielo durante 2 h. Se filtró el precipitado a través de un embudo Buchner y se lavó con 2 x 100 ml de iPr₂O para proporcionar el compuesto del título como un sólido (71 g, al 56 %). CL/EM (procedimiento E) m/z 269 y 271 [M+H]⁺, tR = 2,29 min.

Intermedio 42

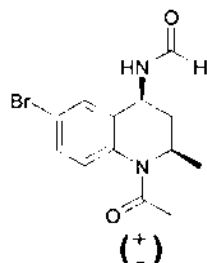
((cis)-6-bromo-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)formamida



Se preparó el compuesto del título por procedimientos similares a los descritos para el intermedio 41 usando el intermedio 47. CL/EM (procedimiento E) m/z 284,98 [M+H]⁺, tR = 2,6 min

Intermedio 43

[(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida



5

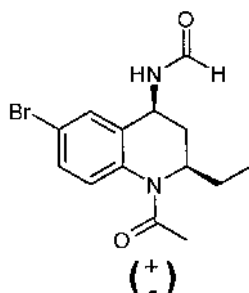
Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (21 ml, 0,29 mol) a 0 °C a una solución de ((cis)-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida (para una preparación, véase el intermedio 41) (71 g, 0,26 mol) en una mezcla de DCM (1 l) y piridina (350 ml). Después de agitar 2 horas a 0 °C se vertió la mezcla en una mezcla de hielo picado (2 kg) y HCl concentrado (450 ml). Se extrajo el producto con DCM (1 l) se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración a vacío proporcionó el producto esperado como un sólido blanquecino (82 g, al 100 %).

10

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 (d, 3 H) 1,15 (m, 1 H) 1,95 (s, 3 H) 2,4 (m, 1 H) 4,7 (m, 1 H) 4,85 (m, 1 H) 5,8 (d a, 1H) 6,85 (d, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,25 (d, 1 H) 8,2 (s, 1 H)

Intermedio 44

[(cis)-1-acetil-6-bromo-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida

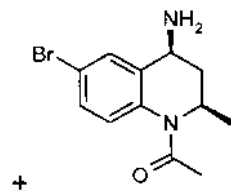


15

Se preparó el compuesto del título por procedimientos similares a los descritos para el intermedio 43 usando el intermedio 42. CL/EM (procedimiento E) m/z 324,94 [M-H]⁻, tR = 2,38 min

Intermedio 45

(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

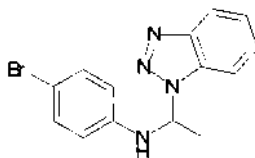


20

A una suspensión de [(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida (para una preparación, véase el intermedio 43) (4 g, 12,9 mol) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl 6 N (6,5 ml, 38,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas y se basificó el medio mediante la adición de NaOH 2 N. Se evaporó el MeOH a presión reducida y se extrajo el material orgánico con EtOAc (250 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite (3,3 g, al 91 %); CL/EM (procedimiento E) m/z 284 [M+H]⁺, tR = 2,18 min

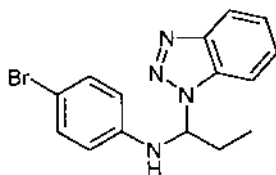
25

Intermedio 46

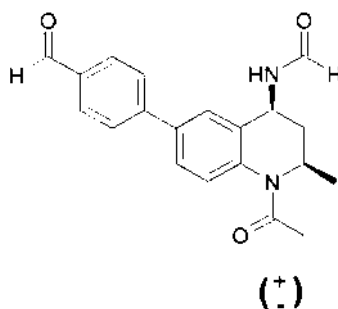
[1-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)etil](4-bromofenil)amina

5 A una suspensión de benzotriazol (139 g, 1,16 mol) en tolueno (2 l) en un matraz de cuatro bocas de 3 l en atmósfera de nitrógeno se le añadió a temperatura ambiente una solución de 4-bromoanilina (200 g, 1,16 mol) en tolueno (300 ml). Después, mediante un embudo de adición, se añadió gota a gota acetaldehído (64,7 ml, 1,17 mol) en solución en tolueno (200 ml). La mezcla de reacción se hace progresivamente homogénea y después da un precipitado. Se agita la mezcla resultante durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno y después se filtra. Se recristaliza el precipitado en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (304 g, al 82 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,1 (m, 3 H) 4,9 (m, 0,66 H) 5,15 (m, 0,33 H) 6,5-6,9 (m, 3 H) 7,2-8,2(m, 7H)

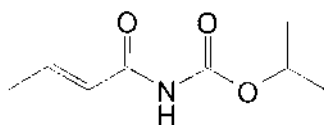
Intermedio 47**[1-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil](4-bromofenil)amina**

15 Se preparó el compuesto del título por procedimientos similares a los descritos para el intermedio 46 usando propionaldehído y se aisló como un polvo blanco. Pf: 132 °C

Intermedio 48**[(cis)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida:**

20 A una solución de [(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida (para una preparación, véase el intermedio 43) (82 g, 0,263 mol) en DME (2 l) se le añade ácido (4-formilfenil)borónico (51,4 g, 0,34 mol) a temperatura ambiente. Se añaden una solución 2 N de Na₂CO₃ (527 ml, 1,05 mol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,2 g, al 10 % p/p) y se calienta la mezcla a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, se completa la reacción y se concentra la mezcla a presión reducida. Se lleva el residuo e agua (1 l) y se diluye la mezcla oscurecida con EtOAc (1 l) y se transfiere a un embudo de separación. Se ha formado un precipitado oscuro y se aísla por filtración después de la separación de la fase orgánica. Se seca la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y proporciona el compuesto del título (37,5 g) como un sólido amarillo después de la concentración a presión reducida y la precipitación del residuo orgánico en una mezcla de DCM/hexano. Se lleva el sólido oscuro a una mezcla de DCM/MeOH y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una proporción 80/2 de DCM/MeOH para proporcionar el compuesto del título (45 g) como un sólido marrón amarillento. Pf: 85,6 °C

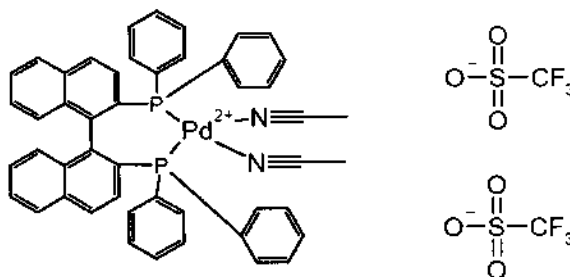
Intermedio 49**(2E)-2-butenoilcarbamato de 1-metiletilo**



Se cargó carbamato de isopropilo (30 g, 291 mmol, disponible de TCI) en un recipiente Lara de 3 l y se le añadió tetrahidrofurano seco (THF) (150 ml). Se añadió cloruro de (2E)-2-butenilo (31,2 ml, 326 mmol, disponible de Aldrich) en nitrógeno y se enfrió la camisa hasta -30 °C. Cuando la temperatura de la solución alcanzó los -17 °C, se le añadió terc-butóxido de litio 1 M (655 ml, 655 mmol) mediante una bomba peristáltica durante 2 horas, manteniendo la temperatura de la reacción entre -10 °C y -18 °C. Una vez completada la adición, completada la mezcla, se agitó la mezcla durante 30 min y se llevó hasta 0 °C. Se añadieron éter dietílico (450 ml) y HCl 1 M (375 ml) y se llevó la mezcla hasta 20 °C con agitación enérgica. Se detuvo la agitación, se dejó que se separaran las capas y se retiró la capa acuosa. Se añadió salmuera (375 ml) y se agitó enérgicamente la mezcla. Se detuvo la agitación, se dejó que se separaran las capas y se retiró la capa acuosa. Se secó la capa orgánica (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó hasta un aceite marrón (60 g). Se cargó la mezcla en una columna de sílice 40+M Biotage y se eluyó con DCM:acetato de etilo (de 1:1 a 0:1, 10 VC). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad y se cargaron en una columna de sílice Rediseq Isco de 1500 g y se eluyeron con un gradiente acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 40 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto limpias hasta un sólido blanquecino (15,41 g). CLEM (procedimiento C): tR = 0,68, MH+ = 172

Intermedio 50

(R-BINAP)ditriflatobis(acetonitrilo)paladio (II)

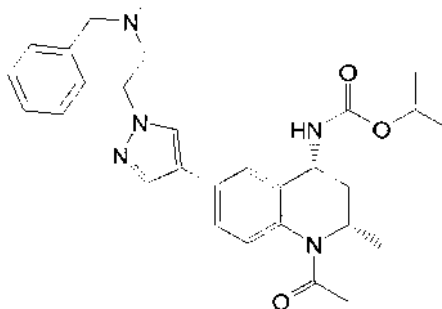


Se agitó R-(+)-BINAP (6,08 g, 9,76 mmol, disponible de Avocado) en diclorometano (DCM) (626 ml) y se le añadió diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (2,5 g, 9,64 mmol, disponible de Aldrich). Se agitó la mezcla en nitrógeno durante 30 min, la suspensión no se había convertido en una solución y se le añadió más DCM (100 ml). Se agitó la mezcla durante otros 30 min y se le añadió triflato de plata (5,00 g, 19,47 mmol, disponible de Aldrich) disuelto en acetonitrilo (250 ml). La mezcla cambió de una suspensión turbia naranja a una suspensión amarilla. Se agitó la mezcla durante 1 hora, se filtró a través de celite y se evaporó hasta un sólido naranja. Se secó el residuo a vacío (aproximadamente a 14 mbar) a temperatura ambiente durante el fin de semana para dar el producto deseado (10,69 g).

RMN de 1H (400 MHz, MeCN-d3) δ ppm 2,0 (s, 6 H), 6,7 (d, 2H), 6,9 (m a, 4H), 7,1 (t a, 2H), 7,2 (t, 2H), 7,5 - 7,9 (m, 22H)

Intermedio 51

30 [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(1-{2-[metil(fenilmetil)amino]etil}-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



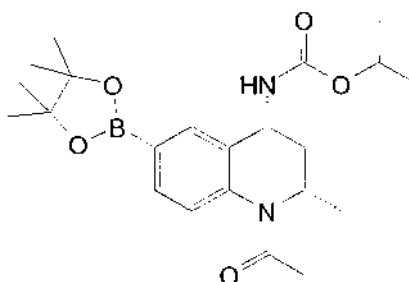
Se agitaron [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (300 mg, 0,721 mmol, para una preparación, véase el intermedio 52), carbonato

de potasio (149 mg, 1,081 mmol) y 2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-metil-*N*-(fenilmetil)etanamina (317 mg, 1,078 mmol, para una preparación, véase el intermedio 53) en etanol (3 ml) y tolueno (3,00 ml). Se desgasificó la mezcla, se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (41,6 mg, 0,036 mmol), se desgasificó la mezcla de nuevo y se calentó a reflujo (90 °C) en nitrógeno durante 4,5 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se cargó en un cartucho SCX de 5 g, se eluyó con MeOH (50 ml), amoníaco metanólico 2 M (25 ml) y se evaporaron las fracciones básicas hasta sequedad. Se cargó el residuo en una columna de sílice 12+M Biotage y se eluyó con un gradiente de amoníaco metanólico 2 M en DCM del 0 al 5 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta una goma incolora (223 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,78, MH+ = 504

10 Intermedio 52

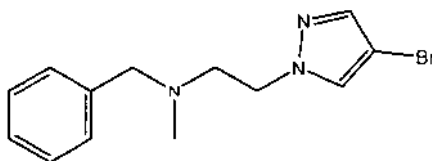
[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



Se mezcló [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (1 g, 2,71 mmol) con acetato de potasio (0,399 g, 4,06 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,375 g, 5,42 mmol, disponible de Aldrich) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno/dicloropaladio (II) (0,040 g, 0,054 mmol, disponible de Apollo Scientific), se disolvió en sulfóxido de dimetilo (20 ml) y se agitó en nitrógeno a 80 °C durante 6 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Se repartió la mezcla entre agua destilada (30 ml) y DCM (70 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (50 ml) y se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un líquido negro (4,119 g). Se purificó la mezcla en una columna de sílice 40+M Biotage eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 10 al 40 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido transparente ligeramente amarillo (1,498 g) que se usó sin purificación adicional. CLEM (procedimiento C): tR = 1,13, MH+ = 417

25 Intermedio 53

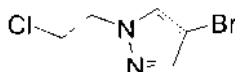
2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-metil-*N*-(fenilmetil)etanamina



Se disolvió 4-bromo-1-(2-cloroetil)-1*H*-pirazol (317 mg, 1,513 mmol, para una preparación, véase el intermedio 54) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) y se le añadió carbonato de cesio (740 mg, 2,270 mmol) con *N*-metil-1-fenilmetanamina (0,973 ml, 7,57 mmol, disponible de Aldrich). Se calentó la mezcla hasta 80 °C durante 3 horas, después se dejó con agitación a 80 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se cargó en un cartucho SCX de 20 g. Se eluyó el SCX con MeOH (100 ml) y amoníaco metanólico 2 M (100 ml). Se evaporó la fracción básica hasta un aceite incoloro, se cargó en una columna de sílice 25+M Biotage y se eluyó con un gradiente de amoníaco metanólico 2 M en DCM del 0 al 2,5 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta un aceite amarillo pálido (155 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,67, MH+ = 294

Intermedio 54

4-bromo-1-(2-cloroetil)-1*H*-pirazol

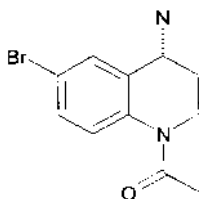


Se suspendieron 4-bromopirazol (700 mg, 4,76 mmol, disponible de Aldrich), carbonato de cesio (2328 mg, 7,14 mmol, disponible de Aldrich) y 1-bromo-2-cloroetano (0,592 ml, 7,14 mmol, disponible de Acros) en N,N-dimetilformamida (DMF) (14 ml) y se calentaron hasta 60 °C en condiciones de microondas en un Emrys Optimiser durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre agua (20 ml) y acetato de etilo (60 ml). Se retiró la capa acuosa y se lavó la orgánica (agua x3 (10 ml)), salmuera (10 ml)), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto deseado (868 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,84, MH+ = 211

Intermedio 55

(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

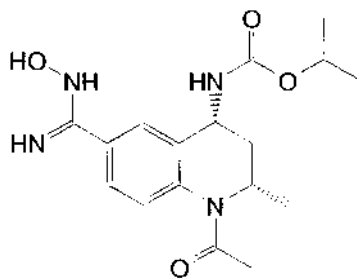


A una suspensión de cloruro de aluminio (6,97 g, 52,3 mmol) en diclorometano (DCM) (80 ml) a 0 °C en nitrógeno se le añadió [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (5,08 g, 13,76 mmol) en DCM (10 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min, después se añadió lentamente a la mezcla trietilamina (23,01 ml, 165 mmol) en metanol (8 ml). Se añadió AcOEt (200 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 min. Se retiró por filtración el precipitado formado y se aclaró con AcOEt, después se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM (200 ml de cada uno). Se agitó enérgicamente la mezcla bifásica durante 2 h. Se separaron las dos capas y se secó la fase orgánica usando un separador de fases, después se concentró a vacío para dar un primer lote de (2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina. Se trató la capa acuosa con otros 200 ml de DCM y se agitó enérgicamente la mezcla bifásica durante 20 min. Se separaron las dos capas y se secó la fase orgánica usando un separador de fases, después se concentró a vacío para dar un segundo lote de (2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina. Se combinaron ambos lotes para dar (2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (3,65 g, 12,7 mmol, al 93 %) como un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,78 min, [M-H]⁻ = 281,21 (1 Br)

Intermedio 56

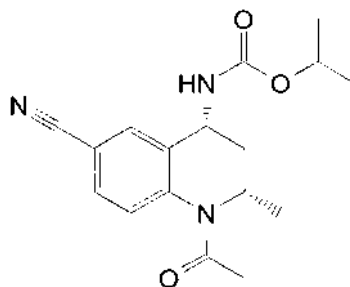
{(2S,4R)-1-acetil-6-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



A una solución de [(2S,4R)-1-acetil-6-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 57) (238 mg, 0,755 mmol) en etanol (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidroxilamina (50 µl, 59,0 mmol) (al 50 % p/p en agua) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró la mayor parte del etanol a vacío y se disolvió el residuo con DCM. Se secó la fase orgánica usando un separador de fases, después se concentró a vacío para dar {(2S,4R)-1-acetil-6-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (263 mg, 0,755 mmol, rendimiento del 100 %) como una espuma blanca que se usó en la fase siguiente sin purificación adicional. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,67 min, [M+H]⁺ = 349,08

Intermedio 57

[(2S,4R)-1-acetil-6-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

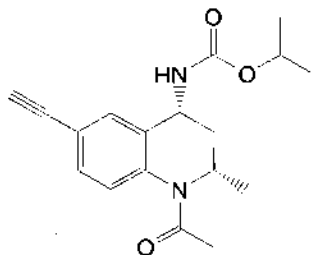


- Se desgasificó una solución de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (355 mg, 0,962 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 min a vacío de suministro central y se desactivó varias veces con nitrógeno.
- 5 Después, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0,1 mmol) y cianuro de cinc (II) (153 mg, 1,3 mmol) y se agitó la mezcla amarilla resultante en nitrógeno a 100 °C durante 5 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiraron por filtración los elementos insolubles, se aclararon con AcOEt, después se destruyeron con lejía. Se lavó la fase orgánica con agua. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se lavaron dos veces las fases orgánicas combinadas con agua y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío.
- 10 La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 13 al 63 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (238 mg, 0,755 mmol, rendimiento del 78 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,88 min, [M+H]⁺ = 316,14

Intermedio 58

- 15 **[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**

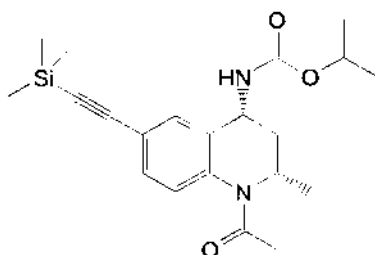


- A una solución de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[(trimetilsilil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 59) (216 mg, 0,559 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió TBAF (1 M en THF, 0,671 ml, 0,671 mmol) y se agitó la mezcla negra resultante a esta temperatura durante 35 min. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío y se disolvió el residuo en AcOEt.
- 20 Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, después dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 13 al 63 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (156 mg, 0,496 mmol, rendimiento del 89 %) como una espuma amarilla muy pálida.
- 25

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,98 min, [M+H]⁺ = 315,14

Intermedio 59

- {(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[(trimetilsilil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



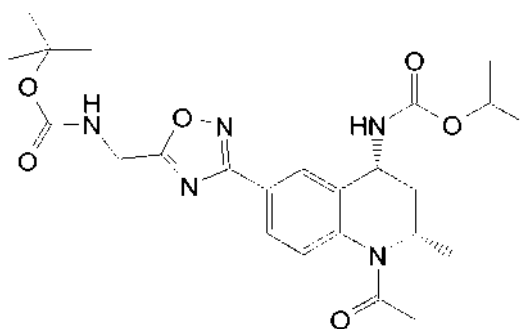
- 30 Se cargó un matraz con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

(para una preparación, véase el ejemplo 4) (4 g, 10,44 mmol), yoduro de cobre (I) (0,199 g, 1,044 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,733 g, 1,044 mmol) después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (60 ml). Se añadieron trietilamina (58,2 ml, 417 mmol) y etinil(trimetil)silano (29,7 ml, 209 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 20 h a 90 °C en nitrógeno, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró la mayor parte de los componentes volátiles a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt y agua/salmuera (1/1). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se lavaron tres veces las fases orgánicas combinadas con agua/salmuera (1/1), se secaron sobre MgSO₄, después se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 en un cartucho de sílice 100 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 10 al 50 %) dio {(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[(trimetilsilil)etinil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,4 g, 8,49 mmol, rendimiento del 81 %) como una espuma negra.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,39 min, [M+H]⁺ = 400,19

Intermedio 60

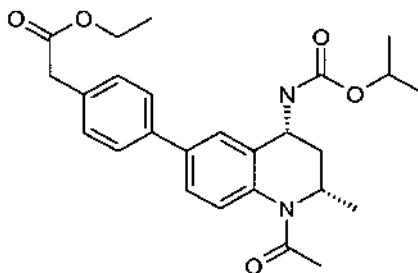
((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{5-[[{(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



Se cargó un matraz con N-[[{(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}glicina (72,4 mg, 0,413 mmol) y HATU (170 mg, 0,448 mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml). Se añadió DIPEA (0,180 ml, 1,033 mmol) y se agitó la solución amarillo pálido resultante durante 5 min. Después, se añadió {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 56) (120 mg, 0,344 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) por medio de una jeringuilla y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se agitó la mezcla a 100 °C en nitrógeno durante 3,5 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se disolvió en AcOEt. Se lavó la fase orgánica con agua. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se lavaron tres veces las fases orgánicas combinadas con agua y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 en un cartucho de sílice 10 G (gradiente de AcOEt en hexanos del 23 al 63 %) dio ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{5-[[{(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (132 mg, 0,271 mmol, rendimiento del 79 %) como una espuma blanca. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,07 min, [M-H]⁻ = 486,23

Intermedio 61

{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[[{(1-metiletil)oxi]carbonil}amino]-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil]fenil}acetato de etilo

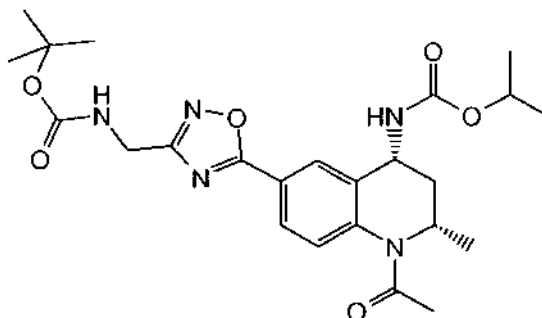


Se cargó un matraz con (4-bromofenil)acetato de etilo (0,174 ml, 1,000 mmol), [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (416 mg, 1 mmol), carbonato de potasio (415 mg, 3,00 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (73,2 mg, 0,100 mmol), después se llenó con 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) y se purgó con nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante con irradiación de microondas a 120 °C durante 30

5 min, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró la mayor parte del 1,4-dioxano a vacío y se repartió el residuo entre AcOEt y agua. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 en un cartucho de sílice 25 G (gradiente: (MeOH al 10 % en DCM) en DCM del 5 al 25 %) dio {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}acetato de etilo (270 mg, 0,597 mmol, rendimiento del 59,7 %). CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,16 min, [M+H]⁺ = 453,09.

Intermedio 62

((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo

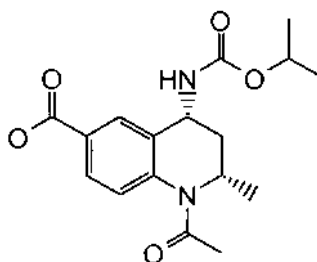


10 Se cargó un matraz con ácido (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolincarbónico (para una preparación, véase el intermedio 63) (100 mg, 0,3 mmol) y HATU (137 mg, 0,360 mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y se trató la mezcla con DIPEA (0,157 ml, 0,900 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 min, después se le añadió [2-(hidroxiamino)-2-iminoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 64) (68,1 mg, 0,360 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente en nitrógeno durante 30 min, a 110 °C durante 7 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre AcOEt y agua y se separaron las fases. Se extrajo tres veces la fase acuosa con AcOEt y se lavaron dos veces las fases orgánicas combinadas con agua y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: (MeOH al 10 % en DCM) en DCM del 8 al 38 %) dio ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (70 mg, 0,144 mmol, rendimiento del 47,9 %) como un sólido amarillo pálido.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,06 min, [M+H]⁺ = 488,14

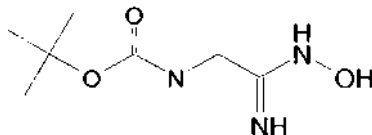
Intermedio 63

25 **Ácido (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolincarbónico**

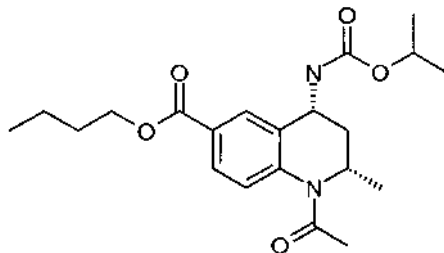


30 Se añadió hidróxido de litio (0,365 g, 15,23 mmol) en agua (5 ml) a una solución de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolincarbónico de butilo (para una preparación, véase el intermedio 65) (1,982 g, 5,08 mmol) en etanol (5 ml) y se agitó la mezcla durante 16 h a esta temperatura, después se concentró a vacío. Se diluyó el residuo acuoso con agua (5 ml) y se lavó la fase acuosa con Et₂O (10 ml). Se acidificó la capa acuosa con una solución acuosa de HCl 2 M (pH <2) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar ácido (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolincarbónico (1,45 g, 4,34 mmol, rendimiento del 85 %) como un sólido cristalino incoloro.

35 CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,72 min, [M+H]⁺ = 335,07

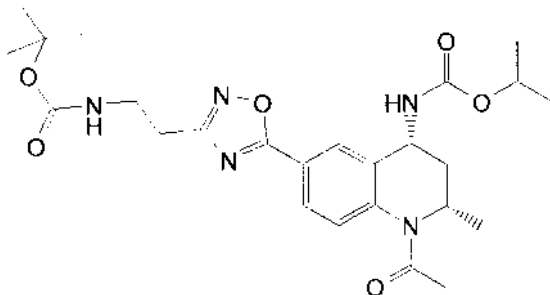
Intermedio 64**[2-(hidroxiamino)-2-iminoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 Se cargó un matraz con (cianometil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,562 g, 10 mmol) después se llenó con etanol (15 ml) e hidroxilamina (al 50 % p/p en agua, 2,451 ml, 40,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 1,5 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en DCM y se secó la fase orgánica usando un separador de fases, después se concentró a vacío. La trituración del residuo en Et₂O dio [2-(hidroxiamino)-2-iminoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,8 g, 9,51 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio 65**(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolincarboxilato de butilo**

- 15 Se combinaron [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (2,4 g, 6,50 mmol), *N,N*-dimetil-4-piridinamina (1,588 g, 13,00 mmol), *trans*-di-*mu*(*m*)-acetato-bis[2-(*di*-*o*-tolilfosfino)encil]dipaladio (II) (catalizador de Hermann) (0,305 g, 0,325 mmol), 1-butanol (7,23 g, 97 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (0,858 g, 3,25 mmol), DIPEA (1,680 g, 13,00 mmol) con 1,4-dioxano (2 ml) en 2 viales de 20 ml cerrados herméticamente y se agitó la mezcla a 180 °C durante 30 min con irradiación e microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Los cierres herméticos de microondas se abrieron por separado al completarse la reacción y se liberó la presión con el uso de una jeringuilla de 20 ml y una aguja. Se abrieron los viales y se combinaron las mezclas de reacción negras en un matraz cónico de 250 ml, se diluyeron con EtOAc (40 ml) y se trataron con agua. Se separaron las capas y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, después se concentró a vacío. La purificación del residuo usando SP4 en un cartucho de sílice 50 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 0 al 100 %) dio (2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolincarboxilato de butilo (1,822 g, 4,67 mmol, rendimiento del 71,8 %).

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,13 min, [M+H]⁺ = 391,11

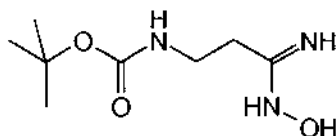
Intermedio 66**((2S,4R)-1-acetil-6-{3-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo**

- 30 Se cargó un matraz con ácido (2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolincarboxílico (para una preparación, véase el intermedio 63) (100 mg, 0,3 mmol) y HATU (137 mg, 0,360

mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y DIPEA (0,157 ml, 0,900 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 min, después se le añadió [2-(hidroxiamino)-2-iminoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 67) (68,1 mg, 0,360 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml). Se agitó la mezcla resultante esta temperatura en nitrógeno durante 30 min, a 110 °C durante 7 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre AcOEt y agua y se separaron las fases. Se extrajo tres veces la fase acuosa con AcOEt y se lavaron dos veces las orgánicas combinadas con agua y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: (MeOH al 10 % en DCM) en DCM del 8 al 38 %) dio ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (60 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 39,9 %) como un sólido amarillo pálido. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,04 min, [M+H-Boc]⁺ = 402,0

Intermedio 67

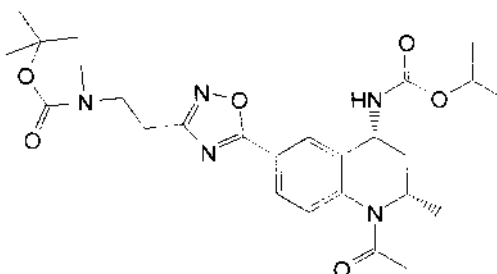
[3-(hidroxiamino)-3-iminopropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se cargó un matraz con (2-cianoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,702 g, 10 mmol) después se llenó con etanol (20 ml) e hidroxilamina (al 50 % p/p en agua, 2,451 ml, 40,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 90 min, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en DCM y se secó la fase orgánica usando un separador de fases, después se concentró a vacío. La trituración del residuo con Et₂O dio [3-(hidroxiamino)-3-iminopropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,87 g, 9,20 mmol, rendimiento del 92 %) como un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio 68

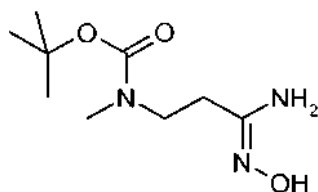
[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(3-{2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil](metil)amino]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1'-metiletilo



Se cargó un matraz con ácido (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[[[(1-metiletil)oxi]carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolincarboxílico (para una preparación, véase el intermedio 63) (100 mg, 0,3 mmol) y HATU (137 mg, 0,360 mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y DIPEA (0,157 ml, 0,900 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 min, después se le añadió [2-(hidroxiamino)-2-iminoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 69) (68,1 mg, 0,360 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente en nitrógeno durante 30 min, a 110 °C durante 7 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre AcOEt y agua y se separaron las fases. Se extrajo tres veces la fase acuosa con AcOEt y se lavaron dos veces las orgánicas combinadas con agua y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: (MeOH al 10 % en DCM) en DCM del 8 al 38 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(3-{2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil](metil)amino]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (67 mg, 0,130 mmol, rendimiento del 43,3 %) como un sólido amarillo pálido. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,11 min, [M+H]⁺ = 516,1

Intermedio 69

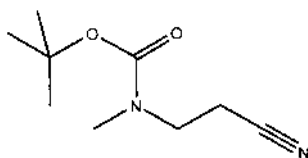
((3*Z*)-3-(hidroxiamino)-3-iminopropil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



5 Se añadió hidroxilamina (al 40 % p/p en agua, 4,44 g, 53,7 mmol) a una solución de (2-cianoetil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 70) (3,3 g, 17,91 mmol) en etanol (20 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en DCM (50 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar [(3Z)-3-(hidroxiamino)-3-iminopropil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (3,52 g, 16,20 mmol, rendimiento del 90 %) como una goma incolora.

Intermedio 70

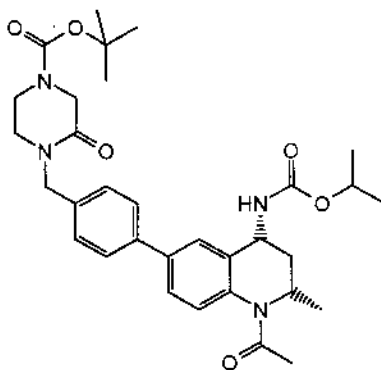
(2-cianoetil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



10 Se añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (27,6 ml, 119 mmol) en DCM (40 ml) gota a gota a una solución de 3-(metilamino)propanonitrilo (10 g, 119 mmol) en DCM (200 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 2 h, después se lavó con una solución acuosa de HCl 0,5 M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar (2-cianoetil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (19,8 g, 107 mmol, rendimiento del 90 %).

Intermedio 71

4-({4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil)-3-oxo-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

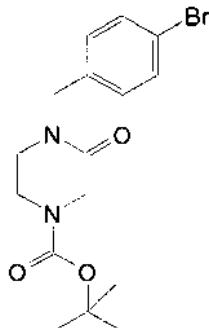


20 Se cargó un matraz con 4-[(4-bromofenil)metil]-3-oxo-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 72) (111 mg, 0,3 mmol), [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (250 mg, 0,600 mmol), carbonato de potasio (124 mg, 0,900 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (21,95 mg, 0,030 mmol), después se llenó con 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) y se purgó con nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró la mayor parte del 1,4-dioxano a vacío y se repartió el residuo entre AcOEt y agua. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: (MeOH al 10 % en DCM) en DCM del 5 al 25 %) dio 4-({4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil)-3-oxo-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (180 mg, 0,311 mmol, rendimiento del 104 %) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,03 min, [M-H]⁻ = 577,38

Intermedio 72

4-[(4-bromofenil)metil]-3-oxo-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

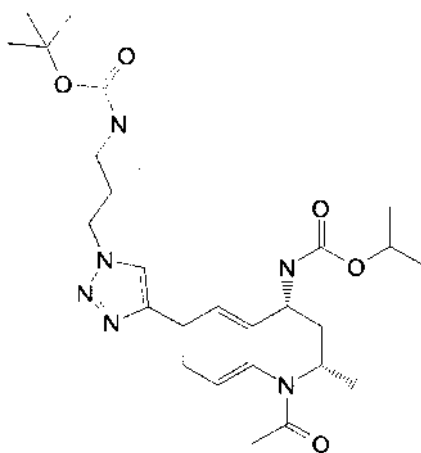


5 A una solución de 3-oxo-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (500 mg, 2,497 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (8 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno se le añadió hidruro de sodio (al 60 % p/p en aceite mineral, 120 mg, 3,00 mmol) y se agitó la suspensión resultante a esta temperatura durante 30 min. Después, se añadió 1-bromo-4-(bromometil)benceno (749 mg, 3,00 mmol) en DMF (5 ml) por medio de una jeringuilla. Se agitó la mezcla
10 resultante a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se repartió entre AcOEt y agua. Se separaron las capas y se extrajo tres veces la fase acuosa con AcOEt. Se lavaron tres veces las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 13 al 63 %) dio 4-[(4-bromofenil)metil]-3-oxo-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (763 mg, 2,066 mmol, rendimiento del 83 %) como un aceite que solidificó en un sólido blanco durante 16 h.

15 CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,14 min, [M+H]⁺ = 370,95 (1 Br)

Intermedio 73

((2S,4R)-1-acetil-6-{1-[3-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)propil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo

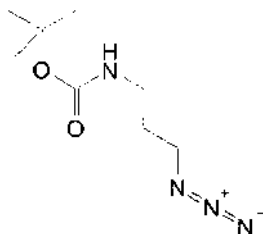


20 A una solución de [(2S,4R)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 58) (250 mg, 0,795 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida (DMF) (4,5 ml) y metanol (0,500 ml) se le añadieron sucesivamente (3-azidopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una
25 preparación, véase el intermedio 74) (318 mg, 1,590 mmol) y yoduro de cobre (I) (7,57 mg, 0,040 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 100 °C con irradiación de microondas durante 2 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y salmuera. Se separaron las dos capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc
30 (3x). Se lavaron la capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre un cartucho de Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante una columna SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: MeOH en DCM del 2 al 10 %) dio ((2S,4R)-1-acetil-6-{1-[3-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)propil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (514 mg, 0,999 mmol, al 126 %) como un aceite amarillo viscoso que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,96 min, [M+H]⁺ = 515,23

Intermedio 74

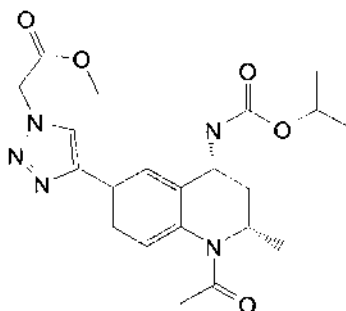
(3-azidopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 A una solución de (3-hidroxipropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,612 g, 9,2 mmol) en tolueno (40 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió trietilamina (1,282 ml, 9,20 mmol), después cloruro de metanosulfonilo (0,717 ml, 9,20 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 15 min. Después, se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,297 g, 0,920 mmol) seguido de una solución de azida de sodio (5 g, 77 mmol) en agua (20 ml) y se agitó la mezcla
- 10 resultante a 60 °C durante 7 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O (150 ml). Se separaron las dos capas y se lavó la fase orgánica con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 25 G dio (3-azidopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,27 g, 6,34 mmol, rendimiento del 68,9 %) como un aceite incoloro.

Intermedio 75

- 15 **4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]acetato de metilo**

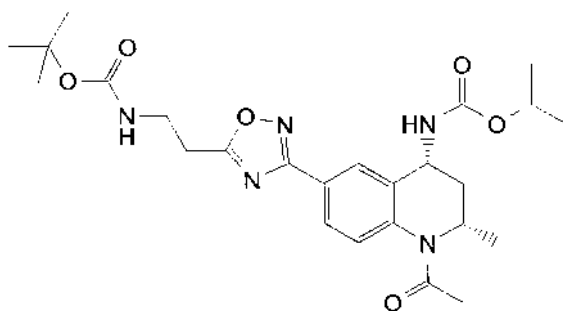


- A una solución de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 58) (408 mg, 1,298 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (8 ml) y metanol (0,9 ml) se le añadieron sucesivamente azidoacetato de metilo (299 mg, 2,60 mmol) y yoduro de cobre (I) (12,36 mg, 0,065 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 100 °C con irradiación de microondas durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre salmuera y AcOEt. Se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron la capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre un cartucho de Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: MeOH en DCM del 2 al 10 %) dio 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]acetato de metilo (468 mg, 1,046 mmol, al 96 %) como un aceite amarillo viscoso.
- 20
- 25

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,81 min, [M+H]⁺ = 430,15

Intermedio 76

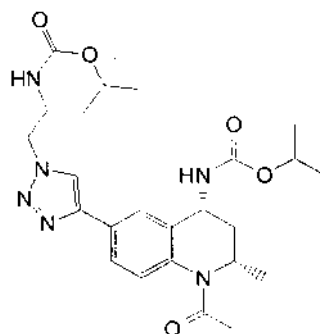
((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{5-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino]etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo



Se cargó un matraz con N-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil-β-alanina (227 mg, 1,200 mmol) y HATU (494 mg, 1,300 mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml). Se añadió DIPEA (0,524 ml, 3,00 mmol) y se agitó la solución amarillo pálido resultante durante 5 min. Después, se añadió por medio de una jeringuilla ((2S,4R)-1-acetil-6-((hidroxiamino) (imino)metil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 56) (348 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min, a 110 °C durante 5 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y agua/salmuera (1/1). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua/salmuera (1/1) (3x), después se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 23 al 73 %) dio ((2S,4R)-1-acetil-6-{{[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino}etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (260 mg, 0,518 mmol, rendimiento del 51,8 %) como una espuma naranja. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 1,04 min, [M+H]⁺ = 502,0

Intermedio 77

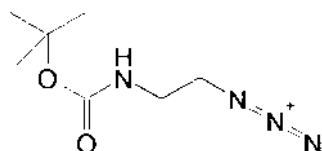
15 **((2S,4R)-1-acetil-6-{{1-[2-{{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino}etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



Se cargó un matraz con [(2S,4R)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 58) (80 mg, 0,254 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,423 mg, 0,013 mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (1,8 ml) y metanol (0,200 ml). Se añadió (2-azidoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 78) (95 mg, 0,509 mmol) y se agitó la mezcla resultante con irradiación de microondas a 100 °C durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre un cartucho de Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: MeOH al 10 % en DCM) en DCM del 5 al 25 %) dio ((2S,4R)-1-acetil-6-{{1-[2-{{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino}etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (108 mg, 0,216 mmol, rendimiento del 85 %) como una espuma amarillo pálido. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,95 min, [M+H]⁺ = 501,26

Intermedio 78

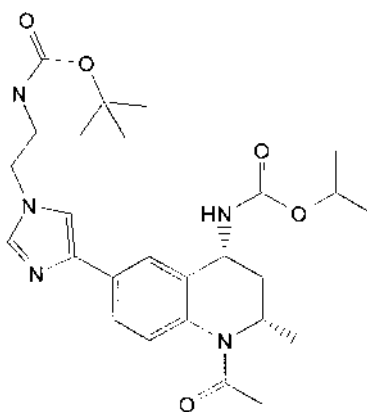
30 **(2-azidoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo**



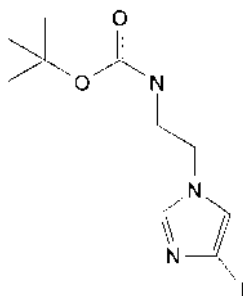
- 5 A una solución de (2-hidroxietil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,483 g, 9,2 mmol) en tolueno (40 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió trietilamina (1,282 ml, 9,20 mmol), después cloruro de metanosulfonilo (0,717 ml, 9,20 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 5 min a esta temperatura. Después, se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,297 g, 0,920 mmol) seguido de una solución de azida de sodio (5 g, 77 mmol) en agua (20 ml). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 3 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O (150 ml). Se lavó la capa orgánica con agua y después salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 50 G dio (2-azidoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (456 mg, 2,449 mmol, rendimiento del 26,6 %) como un aceite incoloro.

Intermedio 79

- 10 **((2S,4R)-1-acetil-6-{1-[2-{{(1,1-dimetiletil)oxi}carbonil}amino)etil]-1H-imidazol-4-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo**



- 15 Se sometió a reflujo una mezcla de [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (333 mg, 0,80 mmol), [2-(4-yodo-1H-imidazol-1-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 80) (270 mg, 0,8 mmol), carbonato de potasio (443 mg, 3,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (46 mg, 0,040 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (10 ml) en nitrógeno durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró por filtración la parte insoluble. Se añadieron carbonato de potasio (443 mg, 3,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (46 mg, 0,040 mmol) al filtrado y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 7 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró por filtración la parte insoluble. Se concentró la solución resultante a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 6 %) dio ((2S,4R)-1-acetil-6-{1-[2-{{(1,1-dimetiletil)oxi}carbonil}amino)etil]-1H-imidazol-4-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (47 mg, 0,094 mmol, al 12 %) como un sólido marrón claro.
- 25 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,73 min, [M+H]⁺ = 500,1

Intermedio 80**[2-(4-yodo-1H-imidazol-1-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**

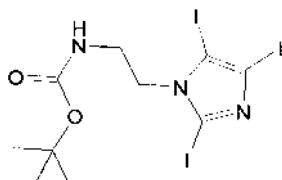
- 30 Se enfrió una solución de [2-(2,4,5-triyodo-1H-imidazol-1-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 81) (1,15 g, 1,95 mmol) en THF seco (20 ml) hasta -40 °C y se trató con bromuro de etilmagnesio (3,0 M en Et₂O, 1,3 ml, 3,9 mmol) añadido gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -40 °C durante 20 min, después se trató con agua (1 ml) y se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, después se diluyó con Et₂O (20 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y después salmuera, se secó sobre MgSO₄ y

se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 4 %) dio [2-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (270 mg, 0,801 mmol, al 41 %) como un aceite marrón que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional .

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,62 min, [M+H]⁺ = 337,9

5 Intermedio 81

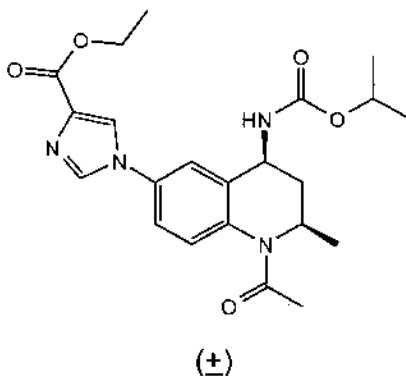
[2-(2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol-1-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió en partes hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 90 mg, 2,24 mmol) a una solución agitada de 2,4,5-triyodoimidazol (1 g, 2,24 mmol) en DMF seco (10 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de la adición completa, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se trató la mezcla con (2-bromoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (503 mg, 2,24 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre Et₂O (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las dos capas y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 5 %) dio un aceite amarillo que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 30 al 60 %) para dar [2-(2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol-1-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (580 mg, 0,985 mmol, al 44 %) como un aceite incoloro. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 1,04 min, [M+H]⁺ = 590,9

Intermedio 82

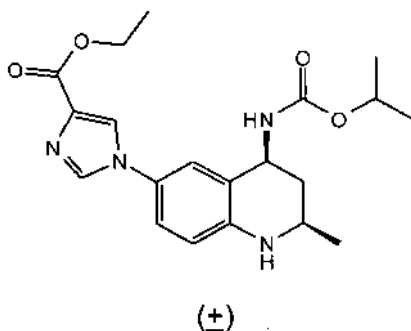
20 1-[(*cis*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió anhídrido acético (20 ml) a 1-[(*cis*)-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3, 4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (para una preparación, véase el intermedio 83) (3,5 g, 9,06 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h, después se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en AcOEt (30 ml) y se lavó repetidamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que este último se hizo básico. Después, se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 5 %) dio 1-[(*cis*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (3,8 g, 8,87 mmol, al 98 %) como una espuma incolora. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,83 min, [M+H]⁺ = 429,11

Intermedio 83

1-[(*cis*)-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo

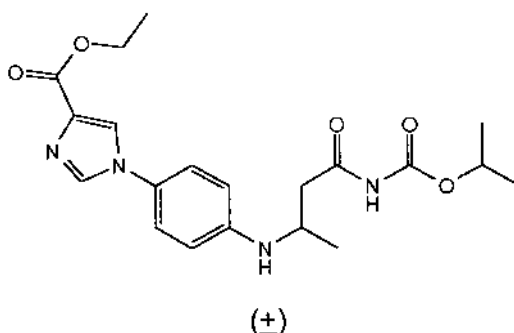


Se enfrió una solución de 1-(4-[[1-metil-3-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-3-oxopropil]amino}fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (para una preparación, véase el intermedio 84) (5 g, 12,4 mmol) en etanol (80 ml) hasta -15 °C. Se trató la solución con borohidruro de sodio (423 mg, 11,2 mmol) seguido de una solución de cloruro de magnesio (2,78 g, 13,7 mmol) en agua (15 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. Se agitó la mezcla por debajo de 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la suspensión formada sobre una mezcla agitada de ácido cítrico (4,89 g, 25,5 mmol), HCl (1 M en agua, 130 ml) y DCM (65 ml). Se agitó enérgicamente la mezcla resultante durante 30 min y se separaron las capas. Se basificó la fase acuosa por la adición de K₂CO₃ sólido (PRECAUCIÓN: se genera gas) y se extrajo con AcOEt (4 x 70 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar 1-[[*cis*]-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (3,6 g, 9,32 mmol, al 75 %) como una espuma incolora que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,92 min, [M+H]⁺ = 387,13

Intermedio 84

15 **1-(4-[[1-metil-3-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-3-oxopropil]amino}fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo**

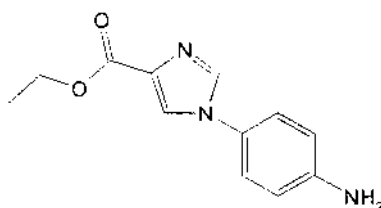


Se agitó una mezcla de 1-(4-aminofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (para una preparación, véase el intermedio 85) (9,4 g, 40,6 mmol), (2*E*)-2-butenoilcarbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 49) (6,96 g, 40,6 mmol) y nitrato de itrio hexahidratado (1,56 g, 4,06 mmol) en acetonitrilo seco (200 ml) a 60 °C durante 48 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en AcOEt (250 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (x2), después salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 60 al 100 % seguido de metanol en AcOEt del 0 al 5 %) dio 1-(4-[[1-metil-3-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-3-oxopropil]amino}fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (5 g, 12,42 mmol, al 31 %) como una goma incolora.

25 CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,86 min, [M-H]⁻ = 401,25

Intermedio 85

1-(4-aminofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo

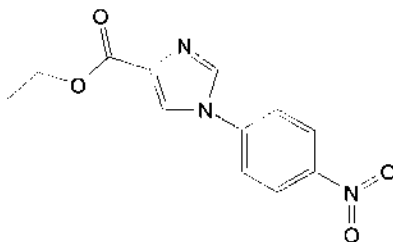


Se añadió paladio (0) (al 10 % p/p sobre carbono, al 50 % en húmedo, 1,25 g, 47,8 mmol) a una solución de 1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (para una preparación, véase el intermedio 86) (12,5 g, 47,8 mmol) y formiato de amonio (7,54 g, 120 mmol) en etanol (250 ml). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 4 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se retiró el disolvente a vacío para dar 1-(4-aminofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (9,41 g, 40,7 mmol, al 85 %) como un aceite incoloro.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,55 min, [M+H]⁺ = 232,09

Intermedio 86

1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo

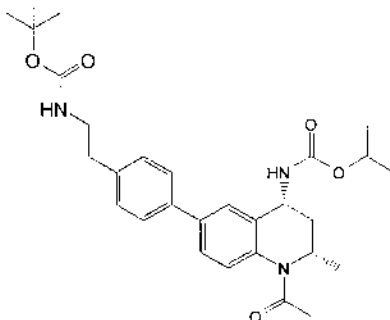


Se agitó una mezcla de 1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (8 g, 57,1 mmol), 4-fluoro-1-nitrobenzono (8,05 g, 57,1 mmol) y carbonato de potasio (8,68 g, 62,8 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 60 °C durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt (200 ml) y agua (150 ml) y se separaron las capas. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 5 %) dio 1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (12,53 g, 48,0 mmol, al 84 %) como un aceite amarillo.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,80 min, [M+H]⁺ = 262,0

Intermedio 87

((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{4-[2-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]aminoetil]fenil}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo

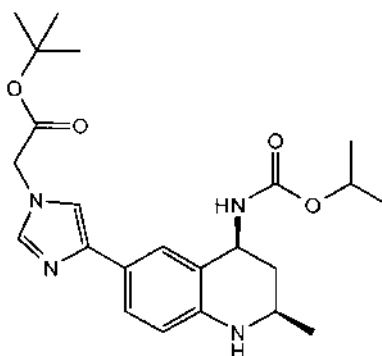


Se desgasificó una mezcla de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (125 mg, 0,300 mmol), [2-(4-bromofenil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (90 mg, 0,300 mmol), carbonato de potasio (104 mg, 0,751 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (17,35 mg, 0,015 mmol) a vacío de suministro interno durante 15 min y se desactivó varias veces con nitrógeno, después se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 50 min antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío y se repartió el residuo entre AcOEt (20 ml) y agua (15 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 50 al 75 %) dio ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{4-[2-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]aminoetil]-fenil}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (50 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 31 %) como un aceite incoloro.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 1,16 min, [M+H-Boc]⁺ = 410,3

Intermedio 88

{(cis)-4-[2-metil-4-((1-metiletil)oxi)carbonil]amino}-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}-1*H*-imidazol-1-il}acetato de 1,1-dimetiletilo

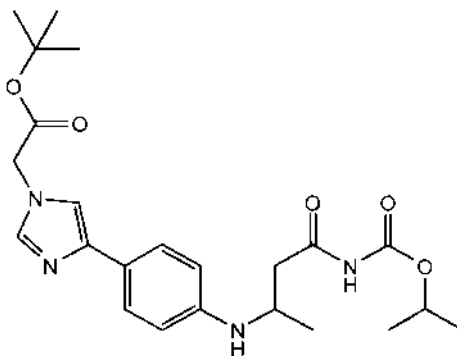


(±)

Se enfrió una solución de 4-(4-[[1-metil-3-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-3-oxopropil]amino}fenil)-1*H*-imidazol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 89) (980 mg, 2,21 mmol) en etanol (20 ml) hasta -15 °C. Se trató la solución con borohidruro de sodio (75 mg, 1,98 mmol) seguido de cloruro de magnesio (1 M en agua, 2,43 ml, 2,43 mmol) en agua (15 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura inferior a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la suspensión formada sobre una mezcla agitada de ácido cítrico (1,06 g, 5,51 mmol), HCl (1 M en agua, 25 ml) y DCM (15 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min y se separaron las capas. Se basificó la capa acuosa por la adición de K₂CO₃ sólido, después se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas (DCM + EtOAc) con agua y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 2 %) dio ((*cis*)-4-[2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (645 mg, 1,505 mmol, al 68 %) como un aceite naranja. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,79 min, [M+H]⁺ = 429,3

15 Intermedio 89

[4-(4-[[1-metil-3-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-3-oxopropil]amino}fenil)-1*H*-imidazol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo

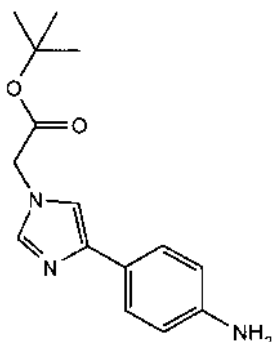


(±)

Se añadió DBU (1,0 g, 993 μl, 6,59 mmol) a una solución agitada de [4-(4-aminofenil)-1*H*-imidazol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 90) (1,8 g, 6,59 mmol) y (2*E*)-2-butenoilcarbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 49) (1,41 g, 8,23 mmol) en acetonitrilo (25 ml). Se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 48 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en AcOEt del 0 al 5 %) dio [4-(4-[[1-metil-3-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-3-oxopropil]amino}fenil)-1*H*-imidazol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (980 mg, 2,205 mmol, al 33 %) como un aceite naranja. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,80 min, [M+H]⁺ = 445,4

Intermedio 90

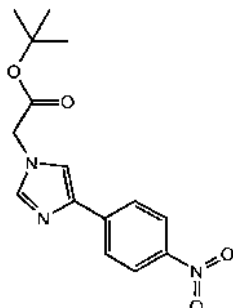
[4-(4-aminofenil)-1*H*-imidazol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Se añadió paladio (al 10 % p/p sobre carbono, al 50 % en húmedo, 300 mg, 2,82 mmol) a una solución de [4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 91) (3,0 g, 9,89 mmol) y formiato de amonio (1,56 g, 24,73 mmol) en etanol (50 ml). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 4 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron formiato de amonio (1 g) y paladio (al 10 % p/p sobre carbono, al 50 % en húmedo, 100 mg, 0,94 mmol) y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 2 h, después se enfrió hasta 40 °C y se filtró a través de celite cuando todavía estaba templada. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío del filtrado para dar [4-(4-aminofenil)-1*H*-imidazol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (2,44 g, 8,93 mmol, al 90 %) como un sólido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 10 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,57 min, [M+H]⁺ = 274,1

Intermedio 91

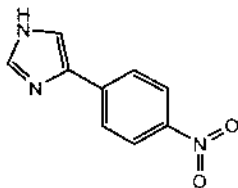
[4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo



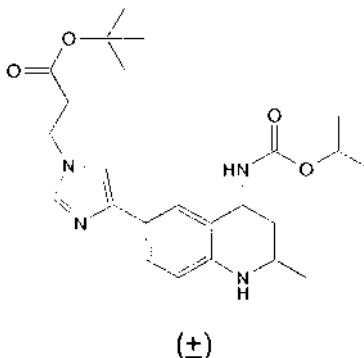
- 15 Se agitó una mezcla de 4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol (para una preparación, véase el intermedio 92) (3,5 g, 18,5 mmol), bromoacetato de 1,1-dimetiletilo (3,61g, 2,73 ml, 18,5 mmol) y carbonato de potasio (5,11 g, 37,0 mmol) en DMF (50 ml) a 50 °C durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (100 ml) y agua (100 ml). Se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 25 al 50 %) dio [4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-1-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (3,01 g, 9,92 mmol, al 54 %) como un sólido naranja. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,93 min, [M+H]⁺ = 304,0
- 20

Intermedio 92

4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol

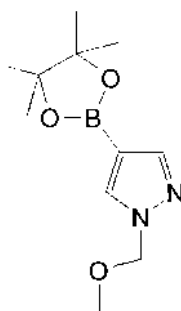


- 25 Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (15 g, 61,5 mmol) y formamida (100 ml) a 150 °C durante 3 días, después se enfrió hasta aproximadamente 40 °C y se vertió sobre hielo/agua (aproximadamente 700 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y se retiró por filtración el sólido formado, se lavó con agua y se secó para dar 4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol (7,0 g, 37,0 mmol, al 60 %) como un sólido marrón que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,46 min, [M+H]⁺ = 190,0

Intermedio 93**3-{(cis)-4-[2-metil-4-{{{(1-metiletil)oxi}carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-imidazol-1-il}propanoato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 Se enfrió una solución de 3-[4-(4-[1-metil-3-{{{(1-metiletil)oxi}carbonil}amino)-3-oxopropil]amino}fenil)-1H-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 95) (1,53 g, 3,34 mmol) en etanol (20 ml) hasta -15 °C, después se trató la solución con borohidruro de sodio (114 mg, 3,0 mmol) seguido de cloruro de magnesio (1 M en agua, 3,67 ml, 3,67 mmol) en agua (15 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. Se agitó la mezcla obtenida a una temperatura inferior a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 1 h.
- 10 Se vertió la suspensión formada sobre una mezcla agitada de ácido cítrico (1,6 g, 8,34 mmol), HCl (1 M en agua, 25 ml) y DCM (15 ml) y se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 30 min. Se separaron las capas y se basificó la fase acuosa por la adición de K₂CO₃ sólido, después se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas (DCM + EtOAc) con agua y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 2 %) dio 3-{(cis)-4-[2-metil-4-{{{(1-metiletil)oxi}carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-imidazol-1-il}propanoato de 1,1-dimetiletilo (1,46 g, 3,30 mmol, al 99 %) como un aceite naranja.
- 15

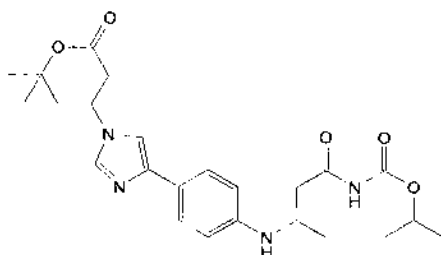
CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,77 min, [M+H]⁺ = 443,3

Intermedio 94**1-[(metiloxi)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol**

- 20 Se disolvió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10,00 g, 51,5 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y se agitó a 35 °C durante 5 min en atmósfera de nitrógeno, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron éter yodometil metílico (21,83 ml, 258 mmol) y carbonato de potasio (35,6 g, 258 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 35 °C durante 3 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró por filtración el material insoluble y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 100 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 0 al 50 %) dio 1-[(metiloxi)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6,45 g, pureza del 50 % por CLEM, al 26 %) como un líquido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 25

- 30 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,85 min, [M+H]⁺ = 238,8

Intermedio 95**3-[4-(4-[1-metil-3-{{{(1-metiletil)oxi}carbonil}amino)-3-oxopropil]amino}fenil)-1H-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo**

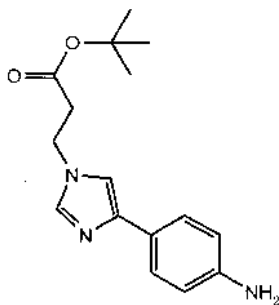


5 Se añadió DBU (954 mg, 944 ml, 6,26 mmol) a una solución agitada de 3-[4-(4-aminofenil)-1*H*-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 96) (1,8 g, 6,26 mmol) y (2*E*)-2-butenoilcarbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 49) (1,34 g, 7,83 mmol) en acetonitrilo (25 ml). Se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 48 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en AcOEt del 0 al 5 %) dio 3-[4-(4-[[1-metil-3-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-3-oxopropil]amino)fenil]-1*H*-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (1,53 g, 3,34 mmol, al 53 %) como un aceite naranja.

10 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,78 min, [M+H]⁺ = 459,4

Intermedio 96

3-[4-(4-aminofenil)-1*H*-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo

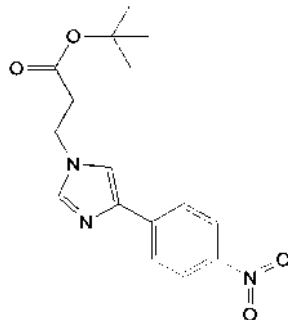


15 Se añadió paladio (al 10 % p/p sobre carbono, al 50 % en húmedo, 260 mg, 2,443 mmol) a una solución de 3-[4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 97) (2,6 g, 8,19 mmol) y formiato de amonio (1,29 g, 20,48 mmol) en etanol (50 ml). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 4 h, después se enfrió hasta aproximadamente 40 °C y se filtró cuando todavía estaba templada. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío del filtrado para dar 3-[4-(4-aminofenil)-1*H*-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (1,8 g, 6,26 mmol, al 76 %) como un sólido amarillo.

20 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,60 min, [M+H]⁺ = 288,1

Intermedio 97

3-[4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo

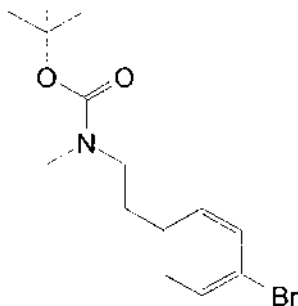


25 Se agitó una mezcla de 4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol (para una preparación, véase el intermedio 120) (3,5 g, 18,5 mmol), 2-propanoato de 1,1-dimetiletilo (2,37 g, 2,71 ml, 18,5 mmol) y DBU (2,82 g, 2,79 ml, 18,5 mmol) en DMF (50 ml) a 50 °C durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (100 ml) y agua

(100 ml). Se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con agua, después salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 25 al 50 %) dio 3-[4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (2,6 g, 8,19 mmol, al 44 %) como un sólido naranja. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,90 min, $[M+H]^+ = 318,0$

5 Intermedio 98

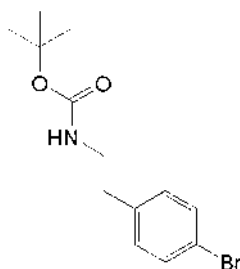
[2-(4-bromofenil)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió en partes hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 134 mg, 3,35 mmol) a una solución de [2-(4-bromofenil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 99) (914 mg, 3,04 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió lentamente yoduro de metilo (0,952 ml, 15,22 mmol) a la mezcla, que se agitó en nitrógeno durante otras 2 h. Después, se añadió una parte extra de yoduro de metilo (0,952 ml, 15,22 mmol) a la mezcla, que se agitó a la misma temperatura durante 2 horas más antes de tratarla con metanol (1 ml). Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío y se repartió el residuo entre AcOEt (50 ml) y agua (30 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexano del 5 al 15 %) dio [2-(4-bromofenil)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (566 mg, 1,801 mmol, al 59 %) como un aceite incoloro. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 1,35 min, $[M+H]^+ = 315,9$ (1 Br)

Intermedio 99

20 [2-(4-bromofenil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

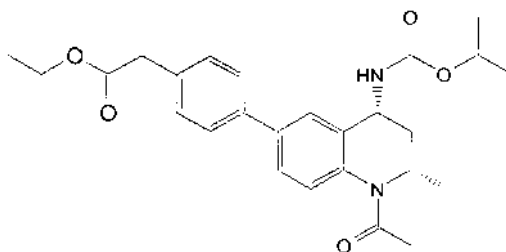


Se añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (240 mg, 1,100 mmol) a una mezcla de [2-(4-bromofenil)etil]amina 2-(4-bromofenil)etanamina (200 mg, 1,000 mmol) y DIPEA (0,524 ml, 3,00 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml). Se agitó la mezcla resultante en nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt (20 ml) y agua (15 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (15 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 5 al 25 %) dio [2-(4-bromofenil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (256 mg, 0,853 mmol, al 85 %) como un sólido blanco.

30 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 1,22 min, $[M+H-t-Bu]^+ = 244,0$ (1 Br)

Intermedio 100

{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}acetato de etilo

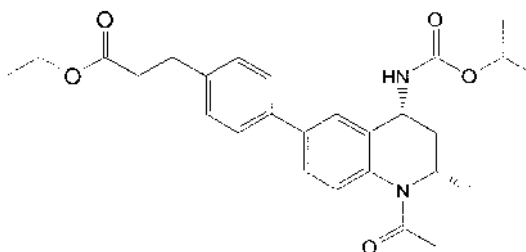


Se desgasificó una mezcla de [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (100 mg, 0,240 mmol), (4-bromofenil)acetato de etilo (70,1 mg, 0,288 mmol), carbonato de potasio (100 mg, 0,721 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,88 mg, 0,012 mmol) a vacío de suministro interno y se desactivó varias veces con nitrógeno, y después se calentó a 100 °C durante 1 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente y repartirla entre AcOEt (60 ml) y agua (30 ml). Se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 5 al 25 %) dio {4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-([(1-metiletil)oxi]carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}acetato de etilo (33,9 mg, 0,075 mmol, al 31 %) como un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 1,12 min, [M+H]⁺ = 453,1

Intermedio 101

3-{4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-([(1-metiletil)oxi]carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}propanoato de etilo

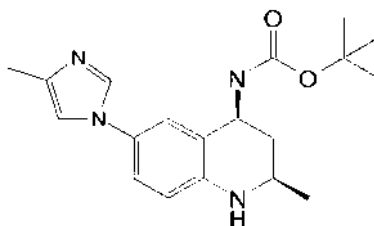


Se desgasificó una mezcla de [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (100 mg, 0,240 mmol), 3-(4-bromofenil)propanoato de fenilmetilo (92 mg, 0,288 mmol), carbonato de potasio (100 mg, 0,721 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,88 mg, 0,012 mmol) en etanol (2,5 ml) y tolueno (2,500 ml) durante 15 min a vacío de suministro interno y se desactivó varias veces con nitrógeno, y después se calentó a 100 °C durante 1 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente y repartirla entre AcOEt (35 ml) y agua (20 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 40 al 70 %) dio un residuo que se purificó adicionalmente por MDAP (modificador: ácido fórmico) para dar 3-{4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-([(1-metiletil)oxi]carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}propanoato de etilo (39,7 mg, 0,085 mmol, al 35 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 1,16 min, [M+H]⁺ = 467,3

Intermedio 102

[(cis)-2-metil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



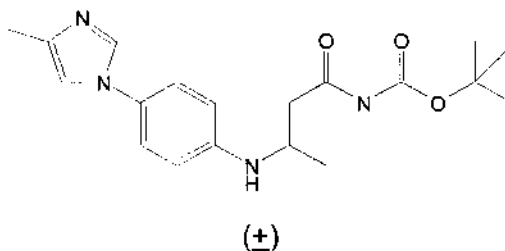
(+)

Se añadió borohidruro de sodio (29 mg, 0,767 mmol) a una solución de (3-[[4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]butanoil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 103) (340 mg, 0,949 mmol) en etanol (6 ml) enfriada a -15 °C (baño frío: etanol/hielo seco). Después, se añadió lentamente cloruro de magnesio hexahidratado (202 mg, 0,996 mmol) en agua (1 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C). Después, se agitó la mezcla a 0 °C durante 45 min y a temperatura ambiente durante 45 min antes de verterla sobre una mezcla agitada de ácido cítrico (456 mg, 2,371 mmol), HCl (1 M en agua, 10 ml) y DCM (5 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a temperatura ambiente, después se separaron las capas. Se basificó la fase acuosa con K₂CO₃ sólido y se extrajo dos veces con AcOEt (25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 4 al 8 %) dio [(*cis*)-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (273 mg, 0,797 mmol, al 84 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,02 min, [M+H]⁺ = 343,19

Intermedio 103

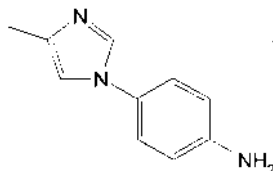
15 **(3-[[4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]butanoil)carbamato de 1,1-dimetiletilo**



Se calentó una mezcla de 4-(4-metil-1 *H*-imidazol-1-il)anilina (para una preparación, véase el intermedio 104) (500 mg, 2,89 mmol), (2*E*)-2-butenoilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 105) (615 mg, 3,32 mmol) y nitrato de itrio (III) hexahidratado (111 mg, 0,289 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a 50 °C durante 15 h. Se añadió una parte extra de nitrato de itrio (III) hexahidratado (111 mg, 0,289 mmol) a la mezcla, que se agitó durante 7 horas más antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. Se retiró la mitad del disolvente a vacío y se repartió el residuo entre AcOEt (40 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). Se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con salmuera (15 ml). Se lavaron las fases acuosas combinadas con AcOEt (35 ml) y se secaron las orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 4 al 8 %) dio un residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 60 al 95 %) para dar (3-[[4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]butanoil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (343 mg, 0,956 mmol, 33 %) como un sólido incoloro pegajoso. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,94 min, [M+H]⁺ = 359,12

Intermedio 104

30 **4-(4-metil-1*H*-imidazo-1-il)anilina**

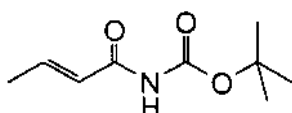


Se añadieron formiato de amonio (2,202 g, 34,9 mmol) y paladio (al 10 % p/p sobre carbono, al 50 % en húmedo, 0,473 g, 4,44 mmol) a una solución de 4-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol (4,73 g, 23,28 mmol) en etanol (150 ml) y se sometió a reflujo la mezcla resultante en nitrógeno durante 1 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Después, se añadió una parte extra de formiato de amonio (2,202 g, 34,9 mmol) y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante otra hora, después, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío y se cargó el residuo en una columna SCX de 50 g que se eluyó con MeOH (5 VC), después con NH₃ 2 N en MeOH (5 VC). Se combinaron las fracciones de amoníaco y se concentraron a vacío para dar 4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)anilina (3,92 g, 21,06 mmol, al 90 %) como un sólido amarillo.

40 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,61 min, [M+H]⁺ = 164,03

Intermedio 105

(2*E*)-2-butenoilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

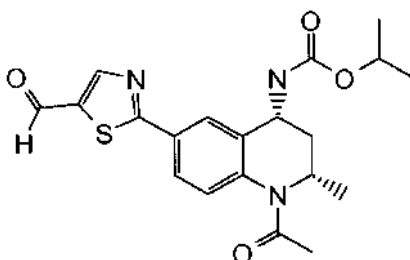


Se disolvió carbamato de 1,1-dimetiletilo (5 g, 42,7 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml y se enfrió a -78°C en nitrógeno. Se añadieron n-butillitio (1,6 M en THF, 26,7 ml, 42,7 mmol) y cloruro de (2E)-2-butenoilo (4,55 ml, 42,7 mmol) en adiciones lentas sucesivas como sigue :1) n-butillitio: 13,4 ml y cloruro de (2E)-2-butenoilo 2,28 ml; 2) n-butillitio: 6,8 ml y cloruro de (2E)-2-butenoilo 1,14 ml; 3) n-butillitio: 3,34 ml y cloruro de (2E)-2-butenoilo 0,57 ml; 4) n-butillitio: 1,67 ml y cloruro de (2E)-2-butenoilo 0,28 ml (2x). Se guardó un tiempo de espera de cinco a diez min entre cada adición doble y se agitó la mezcla final durante un periodo extra de 30 minutos a -78°C . Durante las adiciones se mantuvo la temperatura por debajo de -60°C . Después, se vertió lentamente la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 agitada (250 ml). Se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 50 al 100 %) dio (2E)-2-butenoilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (2,21 g, 11,93 mmol, al 28 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,61 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 164,03$

15 Intermedio 106

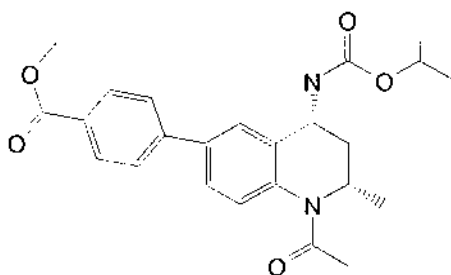
[(2S,4R)-1-acetil-6-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



Se agitaron [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (108 mg, 0,259 mmol), 2-bromo-1,3-tiazol-5-carbaldehído (74,7 mg, 0,389 mmol), bicarbonato de sodio (32,7 mg, 0,389 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30,0 mg, 0,026 mmol) a 100°C en 1,2-dimetoxietano (DME) (4 ml) en nitrógeno durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 4 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en DCM y se filtró la fase orgánica a través de celite, después se concentró a vacío para dar [(2S,4R)-1-acetil-6-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (104 mg, 0,259 mmol, al 100 %) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,91 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402,0$

Intermedio 107

4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo



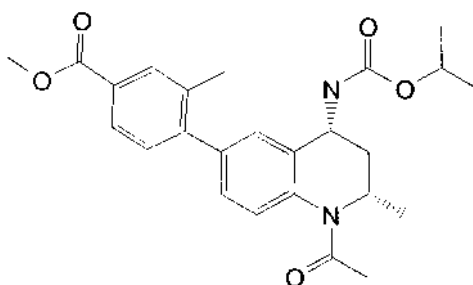
Se cargó un matraz con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,355 g, 1,354 mmol), [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (0,5 g, 1,354 mmol), una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1,5 ml, 1,354 mmol) y aducto de bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-DCM (0,111 g, 0,135 mmol), después se llenó con 1,4-dioxano (7 ml). Se desgasificó la mezcla resultante burbujeando nitrógeno en ella, se agitó a 100°C durante 1 h con irradiación de

microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml) y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo (0,47 g, 1,11 mmol, al 82 %) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,09 min, [M+H]⁺ = 425,19

Intermedio 108

4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoato de metilo

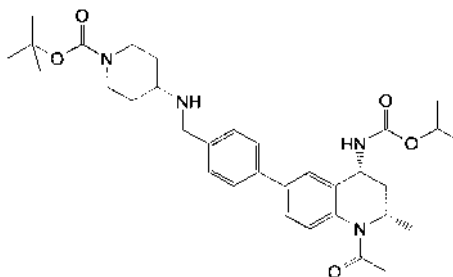


Se cargó un matraz con 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,449 g, 1,625 mmol), [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (0,5 g, 1,354 mmol), bicarbonato de sodio (solución saturada) (1,5 ml, 1,354 mmol) y aducto de bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)-DCM (0,111 g, 0,135 mmol), después se llenó con 1,4-dioxano (7 ml). Se desgasificó la mezcla resultante burbujeando nitrógeno en ella, se agitó a 100 °C durante 1 h con irradiación de microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml) y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 0 al 60 %) dio 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metil-etil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoato de metilo (337 mg, 0,769 mmol, al 56,8 %) como un sólido amarillo claro.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,12 min, [M+H]⁺ = 439,17

Intermedio 109

4-[(4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil]metil)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

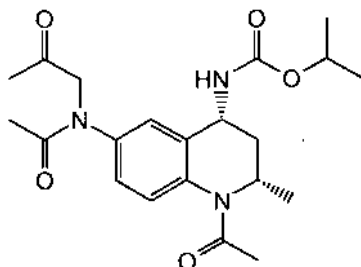


Se agitó una mezcla de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 36) (500 mg, 1,268 mmol) y 4-amino-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (400 mg, 1,997 mmol) en diclorometano (DCM) (15 ml) 45 min a temperatura ambiente en nitrógeno antes de tratarla con triacetoxiborohidruro de sodio en partes (457 mg, 2,155 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 h, después se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (8 ml) y se diluyó con agua (10 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, después se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 1 al 10 %) dio 4-[(4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil]metil)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (608 mg, 0,998 mmol, al 79 %) como un sólido color crema.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,84 min, [M+H]⁺ = 579,3

Intermedio 110

{{(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[acetil(2-oxopropil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

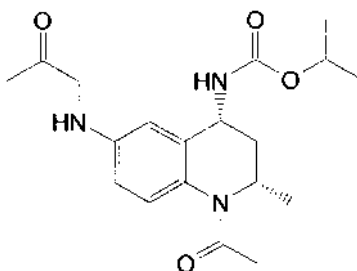


5 Se disolvió {(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[(2-oxopropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 111) (200 mg, 0,553 mmol) en anhídrido acético (1044 ml, 11,07 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 h, después se repartió entre agua (2 ml) y DCM (5 ml). Se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 10 al 100 %) dio {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[acetil(2-oxopropil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (130 mg, 0,274 mmol, al 49 %) como un aceite naranja.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,71 min, [M+H]⁺ = 404,0

Intermedio 111

{{(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[(2-oxopropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



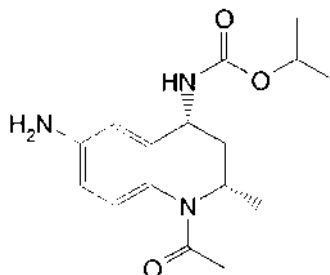
15 A una solución de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 112) (1,46 g, 4,78 mmol) en acetona (15 ml) a 60 °C se le añadió carbonato de potasio (0,991 g, 7,17 mmol) y se agitó la mezcla resultante a esta temperatura durante 15 min. Se añadió 1-cloro-2-propanona (0,457 ml, 5,74 mmol), así como yoduro de sodio (0,860 g, 5,74 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 1 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró a vacío.

20 La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 10 al 100 %) dio {(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[(2-oxopropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (1,11 g, 3,07 mmol, al 64 %) como un sólido espumoso naranja.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,76 min, [M+H]⁺ = 362,18

Intermedio 112

25 **[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**



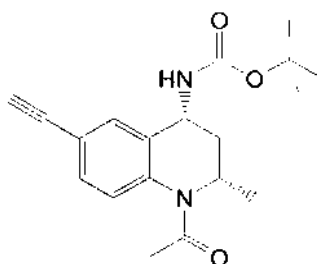
Se trató una mezcla de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

(para una preparación, véase el ejemplo 4) (2,71 g, 7,34 mmol) y óxido de cobre (I) (0,247 g, 1,726 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) con NH₃ (al 35 % p/p en agua) (5 ml, 258 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 110 °C durante 5 h con irradiación de microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre agua y AcOEt y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, después se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 10 al 100 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,91 g, 6,25 mmol, al 85 %) como un sólido espumoso naranja.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,56 min, [M+H]⁺ = 306,15

10 Intermedio 113

[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

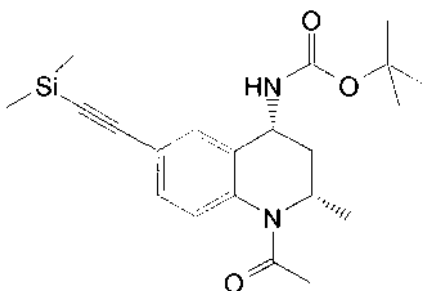


A una solución de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[(trimetilsilil)etininil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 114) (3,4 g, 8,49 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió TBAF (1 M en THF, 8,49 ml, 8,49 mmol) y se agitó la mezcla resultante a esta temperatura durante 30 min, después se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt y agua/salmuera (1/1) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa tres veces con AcOEt y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua/salmuera (1/1) que, una vez combinadas, se extrajeron dos veces con AcOEt. Se combinaron todas las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO₄, después se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (gradiente: AcOEt en hexanos de 10 al 50 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,75 g, 8,37 mmol, rendimiento del 99 %) como una espuma amarilla.

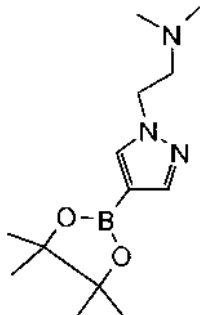
CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,06 min, [M+H]⁺ = 329,15

Intermedio 114

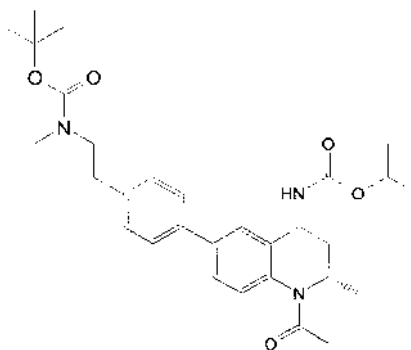
25 {(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[(trimetilsilil)etininil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil} carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se cargó un matraz con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 63) (4 g, 10,44 mmol), yoduro de cobre (I) (0,199 g, 1,044 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,733 g, 1,044 mmol) después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (60 ml). Se añadieron trietilamina (58,2 ml, 417 mmol) y etinil(trimetil)silano (29,7 ml, 209 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 20 h a 90 °C en nitrógeno, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío y se repartió el residuo entre AcOEt y agua/salmuera (1/1). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se lavaron tres veces las fases orgánicas combinadas con agua/salmuera (1/1), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 100 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 10 al 50 %) dio {(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[(trimetilsilil)etininil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,4 g, 8,49 mmol, rendimiento del 81 %) como una espuma negra. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,39 min, [M+H]⁺ = 401,19

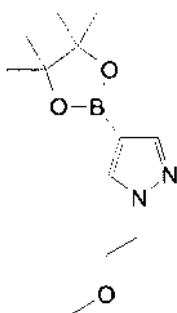
Intermedio 115***N,N*-dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]etanamina**

- 5 Se suspendieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (2 g, 10,31 mmol), carbonato de cesio (6,72 g, 20,61 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina (2,227 g, 15,46 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar *N,N*-dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]etanamina dimetil{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]etil}amina (2,61 g, 9,84 mmol, rendimiento del 95 %) como un aceite color ámbar que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 10

Intermedio 116**[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-{2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil](metil)amino]etil}fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**

- 15 Se desgasificó una mezcla de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (150 mg, 0,360 mmol), [2-(4-bromofenil)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 98) (113 mg, 0,360 mmol), carbonato de potasio (124 mg, 0,901 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20,82 mg, 0,018 mmol) a vacío de suministro interno durante 15 min y se desactivó varias veces con nitrógeno, después se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 50 min antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío y se repartió el residuo entre AcOEt (20 ml) y agua (15 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 50 al 75 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-{2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil](metil)amino]etil}fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (41,5 mg, 0,079 mmol, al 22 %) como un aceite incoloro. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 1,26 min, [M+H-Boc]⁺ = 424,3
- 20
- 25

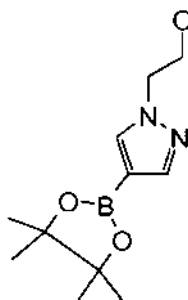
Intermedio 117**1-[2-(metiloxi)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol**



5 Se trató una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (10 g, 51,5 mmol) en etanol (50 ml) con KOH (3,47 g, 61,8 mmol) y 1-bromo-2-(metiloxi)etano (5,81 ml, 61,8 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a 50 °C en nitrógeno durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió 1-bromo-2-(metiloxi)etano (2 ml, 21,3 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 60 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de celite y se lavó la parte insoluble con etanol. El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 100 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 0 al 100 %) dio 1-[2-(metiloxi)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (2,72 g, 10,25 mmol, al 20 %) como un aceite amarillo. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,87 min, [M+H]⁺ = 252,9

Intermedio 118

2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]etanol

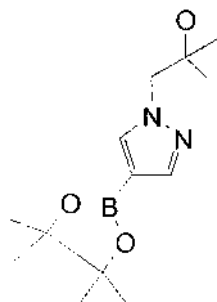


15 Se agitó una solución de 1,3-dioxolan-2-ona (2,496 g, 28,3 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (5 g, 25,8 mmol) e hidróxido de sodio (0,103 g, 2,58 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (18 ml) a 140 °C durante 16 h. Después, se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con carbón activado (200 mg). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, después se filtró a través de celite (10 g). Se lavó la parte insoluble con EtOAc (50 ml) y EtOH (50 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usado un cartucho de sílice 50 G (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 40 %) dio un residuo que se purificó adicionalmente por SP4 usando un cartucho de sílice 100 G (eluyente: MeOH en DCM del 0 al 20 %) para dar 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]etanol (5,58 g, 23,44 mmol, rendimiento del 91 %) como un aceite incoloro que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,68 min, [M+H]⁺ = 239,13

25 Intermedio 119

2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-propanol

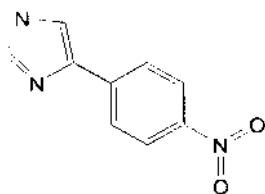


A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,5 g, 7,73 mmol) y carbonato de cesio (3,78 g, 11,60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (17 ml) se le añadió 2,2-dimetiloxirano (1,717 ml, 19,33 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 110 °C durante 1 h con irradiación de microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite (50 g). Se lavó el material insoluble con EtOAc (20 ml) y MeOH (20 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de sílice 50 G (gradiente: (MeOH al 20 % en DCM) en DCM del 0 al 100 %) dio 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-propanol (2,10 g, 7,89 mmol, rendimiento del 102 %) como un sólido color crema que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,81 min, [M+H]⁺ = 266,8

10 Intermedio 120

4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol

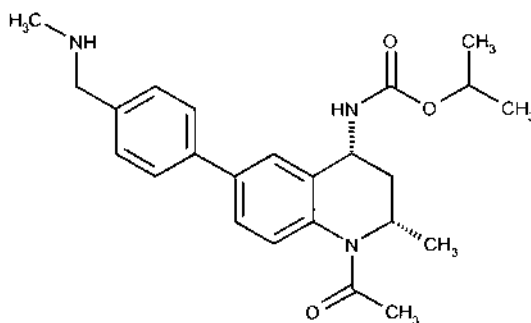


Se agitó una mezcla de 2'-bromo-4-nitroacetofenona (15 g, 61,5 mmol) y formamida (100 ml) a 150 °C durante 3 días, después se enfrió hasta aproximadamente 40 °C y se vertió sobre hielo/agua (aproximadamente 700 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min, después se retiró por filtración el sólido formado, se lavó con agua y se secó para dar 4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol (7,0 g, 37 mmol, al 60 %) como un sólido marrón.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,46 min, [M+H]⁺ = 190,0

Ejemplo 1

((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[4-[(metilamino)metil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



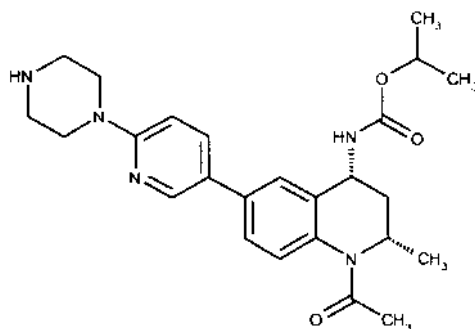
Se disolvió [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 36) (100 mg, 0,254 mmol) en metanol (3 ml) y se le añadió metilamina 2 M en THF (0,254 ml, 0,507 mmol). Se agitó la solución amarilla en nitrógeno a temperatura ambiente durante 135 minutos, momento en el que se le añadió borohidruro de sodio (15,35 mg, 0,406 mmol). Se agitó la reacción durante 1 h, después se dejó reposar durante la noche. Se desactivó la reacción con solución acuosa sat. de bicarbonato de sodio (1 ml) y se le añadió EtOAc (8 ml). Se retiró por filtración un sólido blanco (depósito de elución unido) y se descubrió que era el producto deseado (34 mg). Se repartió el filtrado y se secó la capa orgánica. La concentración de la capa orgánica dio 67 mg de un residuo incoloro que se aplicó en una columna de sílice 12+S Biotage y se purificó eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico en DCM del 1 al 5 %. La concentración de las fracciones que contenían producto dio otro lote del producto deseado (52 mg).

CLEM (procedimiento C): tR 0,71, MH⁺ = 410

RMN de ¹H (CLOROFORMO-*d*, 600 MHz): δ (ppm) 7,55 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,45 (s. a., 1 H), 7,41 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,18 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 4,52 - 5,08 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 2,62 (ddd, J=12,5, 8,3, 4,5 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,21 - 1,37 (m, 7H), 1,18 (d, J=6,4 Hz, 3H)

35 Ejemplo 2

{(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



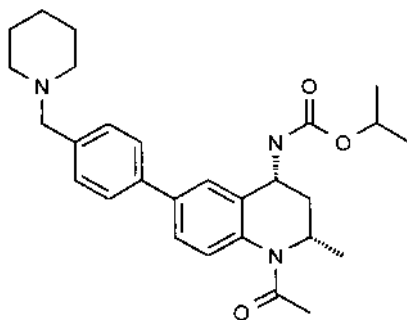
Se disolvieron [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (1,09 g, 2,95 mmol), carbonato de potasio (0,816 g, 5,90 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,171 g, 0,148 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,379 g, 3,54 mmol, disponible de Aldrich) en etanol (10 ml) y tolueno (10 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción durante 30 min, después se agitó y se calentó en nitrógeno durante 1 h a 100 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). Se secó la capa orgánica a través de un sinterizado hidrófobo y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo (2,08 g) con diclorometano y se purificó por SP4 en un cartucho de sílice 40+M usando un gradiente de EtOAc en ciclohexano del 30-80 %. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar un intermedio protegido con Boc. Se disolvió con metanol (10 ml) y se trató con 2 ml de cloruro de acetilo, se agitó la mezcla resultante a temp. ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se cargó el residuo en una columna SCX de 50 g que se acondicionó previamente con metanol. Se lavó la columna con metanol (3 VC) y se eluyó con amoníaco 2 N en metanol (3 VC). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar el producto requerido, con un rendimiento de 0,96 g, como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento B): tR 0,59, MH+ = 452

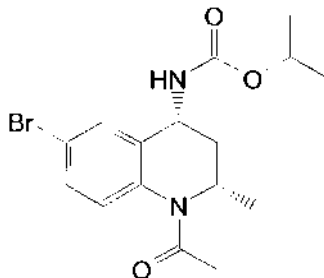
RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 8,41 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,26 - 7,41 (m, 2H), 6,90 (d, J=8,9 Hz, 1 H), 4,78 - 4,91 (m, 1 H), 4,58 - 4,74 (m, 1 H), 4,33 - 4,48 (m, 1 H), 3,42 - 3,55 (m, 4H), 2,76 - 2,87 (m, 4H), 2,41 - 2,50 (m, 1 H), 2,07 (s, 3H), 1,13 - 1,32 (m, 7H), 1,04 (d, J=6,1 Hz, 3H)

Ejemplo 3

{(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



Se suspendieron [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (50 mg, 0,135 mmol), clorhidrato de ácido [4-(1-piperidinilmetil)fenil]borónico (para una preparación, véase el intermedio 1) (45,0 mg, 0,176 mmol), carbonato de potasio (43,0 mg, 0,311 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,82 mg, 6,77 μmol) en una mezcla de etanol (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml) y se calentaron en condiciones de microondas en un Emrys Optimiser a 100 °C durante 3 horas. Se añadió más tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,82 mg, 6,77 μmol) y se calentó la mezcla a 90 °C térmicamente durante 23 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se cargó en un cartucho SCX de 2g, se eluyó con MeOH (25ml), amoníaco metanólico 2 M (25 ml) y se evaporaron las fracciones básicas hasta sequedad. Se cargó el residuo en una columna de sílice 12+M Biotage y se eluyó con un gradiente de amoníaco metanólico en DCM del 0 al 4 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto limpias hasta un sólido blanco (10 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,77, MH+ = 464

Ejemplo 4**[(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**

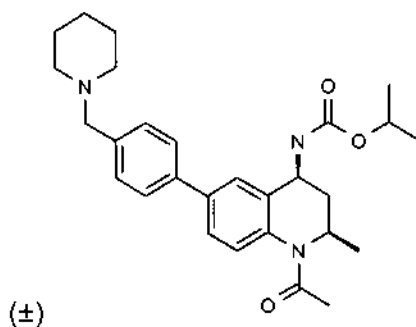
- 5 Se llevó [(2S,4R)-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 35) (14,1g, 43,1 mmol) a diclorometano (DCM) (400 ml) en nitrógeno a TA. Se añadieron piridina (10,46 ml, 129 mmol), después cloruro de acetilo (4,60 ml, 64,6 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. La CLEM mostró una reacción completa, de modo que se repartió entre EtOAc (2000 ml) y NaHCO₃ sat. (800ml). Se extrajo la capa orgánica y se lavó con agua y salmuera (1500 ml de cada una) y después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido morado. Se llevó el producto en bruto al mínimo posible de DCM y se aplicó en una columna Companion XL de 330 g y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 12-63 %. Se recogieron las fracciones que contenían producto como un sólido blanquecino (12,37 g).

CLEM (procedimiento B): tR = 1,03, MH⁺ = 369

[alfa]_D = +281,1025° (T = 20,7 °C, celda de 10 mm, c = 0,508 g/100 ml, etanol).

15 Ejemplo 5**{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**

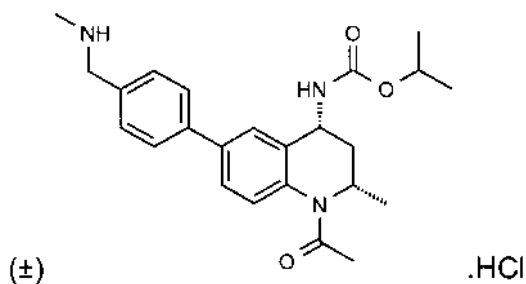
Racemato del ejemplo 3



- 20 Se agitaron [(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (1 g, 2,71 mmol), clorhidrato de ácido [4-(1-piperidinilmetil)fenil]borónico (para una preparación, véase el intermedio 1) (0,900 g, 3,52 mmol) y carbonato de potasio (0,861 g, 6,23 mmol) en etanol (15,6 ml) y tolueno (15,6 ml) en nitrógeno y se desgasificó la mezcla. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,156 g, 0,135 mmol), se desgasificó de nuevo la mezcla y se calentó hasta 95 °C durante 4 horas y se evaporó hasta sequedad. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). Se retiró la capa acuosa (pH 8) y se lavó la orgánica (2x hidrogenocarbonato de sodio sat. (10 ml)), se secó (sulfato de sodio) y se evaporó hasta un sólido marrón. Se cargó el residuo en una columna de sílice 40+M Biotage y se eluyó con DCM:amoníaco metanólico 2 M (del 0 al 4 %). Se evaporaron las fracciones que contenían producto limpias hasta un sólido beis (634 mg). Se aplicaron las fracciones mezcladas en un cartucho SCX de 10 g y se eluyeron con MeOH (100 ml) y amoníaco metanólico 2 M (50 ml). Se evaporaron las fracciones básicas para dar un segundo lote de material como un sólido blanco (415 mg). CLEM (procedimiento C): tR 0,76min, MH⁺ 464.

Ejemplo 6**Clorhidrato de ((cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-[(metilamino)metil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo**

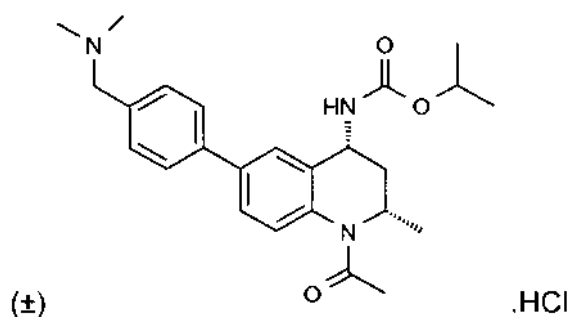
Racemato del ejemplo 1



5 Se disolvió [(cis)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 7) (65 mg, 0,165 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) y a esto se le añadió metilamina 2,0 M en metanol (0,124 ml, 0,247 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (45,4 mg, 0,214 mmol) y se dejó con agitación en nitrógeno durante el fin de semana, después se desactivó con solución acuosa saturada de amoníaco (2 ml). Se separaron las capas y se extrajeron de nuevo las acuosas con DCM (3 x 10 ml). Se pasaron las fases orgánicas combinadas a través de un cartucho de separación de fases y se redujeron a vacío para dar un sólido blanquecino (52 mg). Se redujo la fase acuosa a vacío y después se disolvió en agua y se extrajo de nuevo con DCM, aunque esto no proporcionó más producto. Se disolvió la mezcla en bruto en DCM y se purificó por SP4 en un cartucho de sílice 12+M usando un gradiente de amoníaco metanólico 0,5 M en acetato de etilo del 0 al 100 %. Se combinaron las fracciones pertinentes y se redujeron a vacío para dar una película incolora (27 mg). Se disolvió la película en metanol y a esto se le añadió HCl 1,25 M en metanol (2 equivalentes, 0,106 ml) y se redujo a vacío para dar un sólido incoloro (27 mg) CLEM (procedimiento A): tR = 0,95, MH+ = 410

15 Ejemplo 7

Clorhidrato de ((cis)-1-acetil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo

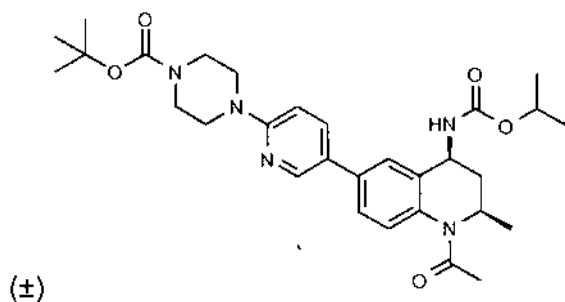


20 Se preparó de manera similar al ejemplo 6, usando dimetilamina 2 M en THF (0,124 ml, 0,247 mmol) para dar el producto deseado como un sólido incoloro (65 mg)

CLEM (procedimiento A): tR = 1,10, MH+ = 424

Ejemplo 8

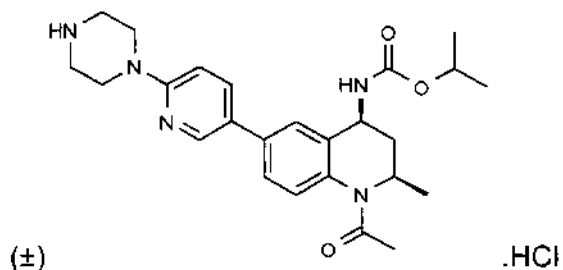
4-{5-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-[[[(1-metiletil)oxi]carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-2-piridinil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



25

Ejemplo 9

Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo

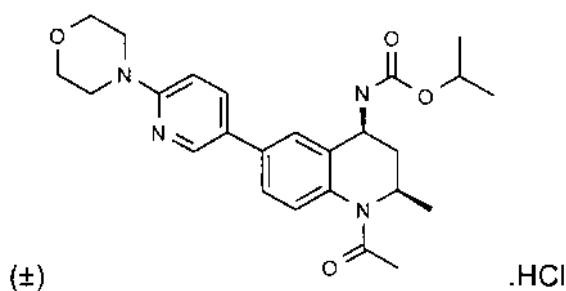
5 **Racemato del ejemplo 2**

En un tubo de centrifuga, se disolvieron [(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (ejemplo 61, 80 mg, 0,217 mmol), carbonato de potasio (59,9 mg, 0,433 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (12,52 mg, 10,83 μ mol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (101 mg, 0,26 mmol, disponible de Aldrich) en etanol (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml). Se colocaron los tubos en una centrifuga y se calentaron en nitrógeno durante 18 h a 90 °C. Se filtraron las mezclas de reacción y se evaporó el disolvente antes de llevarlas a DCM y purificarlas por SP4 en un cartucho de sílice 12+M usando un gradiente de EtOAc en ciclohexano del 12-62 %. Se recogieron las fracciones apropiadas y se concentraron. Se retiraron 16 mg para el análisis, caracterización y pruebas del producto protegido, ejemplo 8, 4-{5-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-[[[(1-metiletil)oxi]carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-2-piridinil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo. CLEM (procedimiento C): tR = 0,88, MH+ = 552

Se disolvió el 4-{5-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-[[[(1-metiletil)oxi]carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-2-piridinil]-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo restante en metanol y se le añadieron 0,5 ml de cloruro de acetilo. Se evaporaron los disolventes para proporcionar el ejemplo 9, clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo, como un sólido amarillo pálido (40 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,59, MH+ = 452

Ejemplo 10

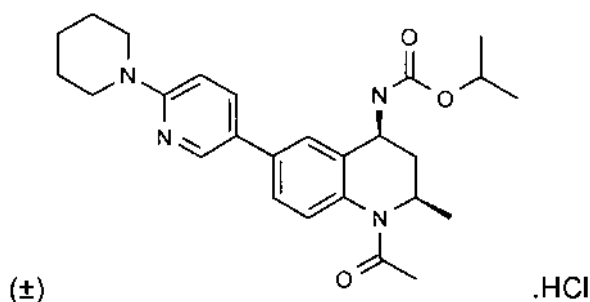
Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



25 Se preparó de manera similar al ejemplo 8, usando 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]morfolina (Maybridge). Para formar una sal, se disolvió el producto en MeOH y se le añadió HCl (0,217 ml, 0,217 mmol) 1 M en éter. Se evaporaron los disolventes para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (39,8 mg) CLEM (procedimiento C): tR = 0,68, MH+ = 453

Ejemplo 11

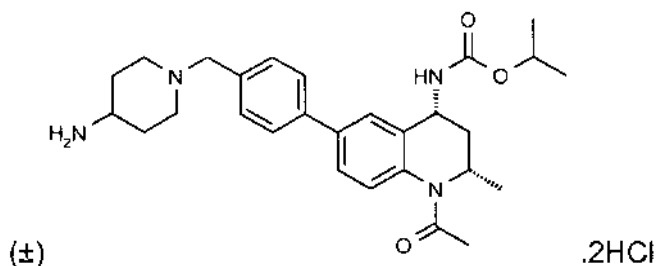
30 **Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[6-(1-piperidinil)-3-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



5 Se preparó de manera similar al ejemplo 10, usando 2-(1-piperidinil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (disponible de Frontier). Para formar una sal, se disolvió el producto en MeOH y se le añadió HCl (0,217 ml, 0,217 mmol) 1 M en éter. Se evaporaron los disolventes para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (49,9mg) CLEM (procedimiento C): tR = 0,78, MH+ = 451

Ejemplo 12

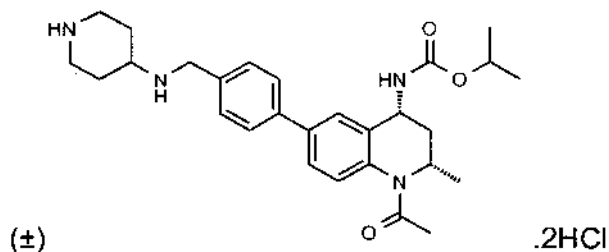
Diclorhidrato de ((cis)-1-acetil-6-{4-[(4-amino-1-piperidinil)metil]fenil}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo



10 Se disolvió [(cis)-1-acetil-6-(4-{4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil]fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 10) (79 mg, 0,137 mmol) en metanol (3 ml) y a esto se le añadió HCl 1,25 M en metanol (1 ml, 1,250 mmol). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se calentó en un microondas Emrys Optimiser hasta 70 °C durante 2 h 30 min. Después de enfriarla, se redujo la reacción a vacío para dar un sólido incoloro y se sometió a vacío elevado durante 1 h. Se transfirió el material a un vial usando metanol, se concentró y después se disolvió de nuevo en éter y se concentró para dar el compuesto deseado como un sólido incoloro (67 mg). CLEM (procedimiento 1): tR = 0,94, MH+ = 479

Ejemplo 13

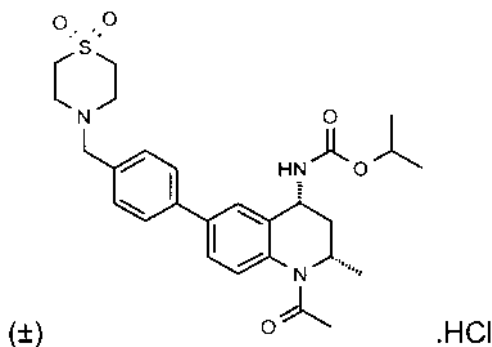
Diclorhidrato de ((cis)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(4-piperidinilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo



20 Se disolvió 4-[(4-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-[(1-metiletil)oxi]carbonil]amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil]metil]amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 9) (70 mg, 0,121 mmol) en metanol (3 ml) y a esto se le añadió HCl 1,25 M en metanol (1 ml, 1,250 mmol). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se calentó en un microondas Emrys Optimiser hasta 70 °C durante 2 h 30 min. Después de enfriarla, se redujo la reacción a vacío para dar un sólido incoloro y se sometió a vacío elevado durante 1 h, después se transfirió a un vial usando metanol, se concentró y después se disolvió de nuevo en éter y se evaporó para dar un sólido incoloro (66 mg). CLEM (procedimiento A): tR = 0,89, MH+ = 479

Ejemplo 14

Clorhidrato de ((cis)-1-acetil-6-[4-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)metil]fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo

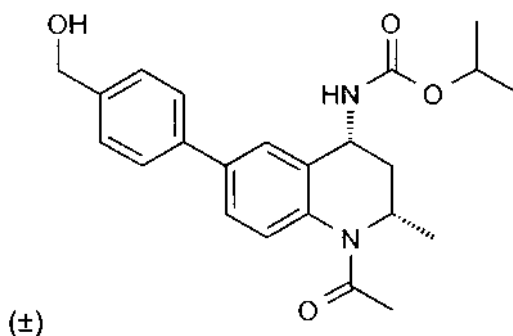


5

Se disolvió [(cis)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 7) (95 mg, 0,241 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) y a esto se le añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (48,8 mg, 0,361 mmol, disponible de Apollo) como un sólido y se agitó la solución resultante en nitrógeno durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (66,4 mg, 0,313 mmol) y se agitó como una suspensión durante el fin de semana. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (25,5 mg, 0,241 mmol) y se dejó durante la noche. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (25,5 mg, 0,241 mmol). Se desactivó la reacción después de otras 2 horas con cloruro de amonio acuoso (4 ml). Se separaron las capas y se extrajeron de nuevo las acuosas con DCM (2 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (15 ml) y después se redujeron a vacío para dar un sólido blanco (106 mg). Se intentó la purificación por SP4 en un cartucho de sílice usando un gradiente amoníaco metanólico 2 M en acetato de etilo del 0,25 al 1,25 %, pero el producto y las impurezas eluían juntos. Se redujeron las fracciones y después se llevaron a acetonitrilo y se purificaron usando MDAP. Se recogieron las fracciones apropiadas para aislar 29 mg de subproducto alcohólico (véase el ejemplo 15) junto con el producto deseado como un sólido blanco (40 mg) que se disolvió en metanol y a esto se le añadieron 2 eqv. de HCl 1,25 M en metanol y se redujo a vacío para dar un sólido blanquecino (40 mg) CLEM (procedimiento A): tR = 1,00, MH+ = 514

20 **Ejemplo 15**

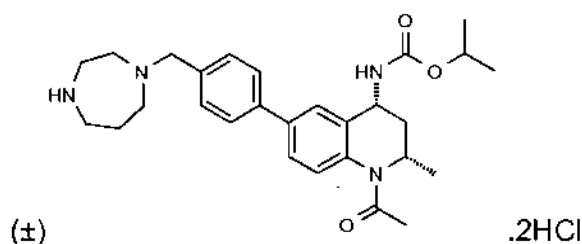
{(cis)-1-acetil-6-[4-(hidroximetil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



Se aisló como subproducto en la formación del ejemplo 14 a través de la reducción de material de partida. CLEM (procedimiento A): tR = 0,93, MH+ = 397

25 **Ejemplo 16**

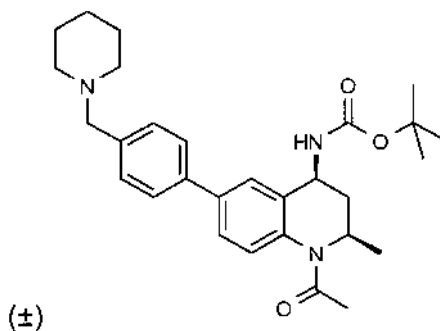
Diclorhidrato de ((cis)-1-acetil-6-[4-(hexahidro-1H-1,4-diazeepin-1-ilmetil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo



5 Se disolvió 4-({4-[(*cis*)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil)hexahidro-1*H*-1,4-diacepín-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 11) (78 mg, 0,135 mmol) en metanol (3 ml) y a esto se le añadió HCl 1,25 M en metanol (1 ml, 1,250 mmol). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se calentó en un microondas Emrys Optimiser hasta 70 °C durante 2 h. Después de enfriarla, se redujo la reacción a vacío para dar un sólido incoloro y se sometió a vacío elevado durante 1 h. Se transfirió a un vial usando metanol, se redujo y después se disolvió de nuevo en éter para dar un sólido incoloro (66 mg). CLEM (procedimiento A): tR = 0,96, MH+ = 479

Ejemplo 17

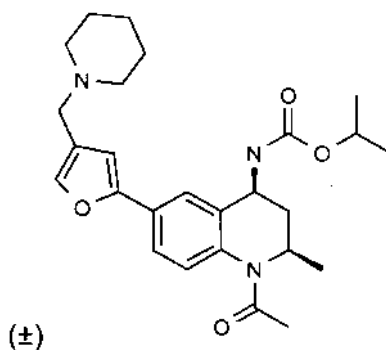
10 **{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo**



15 Se agitó dicarbonato de di-terc-butilo (87 mg, 0,397 mmol, Aldrich) en diclorometano (DCM) (3 ml) y se le añadió (*cis*)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el intermedio 2) (100 mg, 0,265 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 min y se dejó reposar durante la noche. Se purificó la mezcla por SP4 en un cartucho de sílice 12+M usando un gradiente de amoníaco metanólico 2 M en diclorometano del 0 al 5 %. Se evaporaron las fracciones transparentes que contenían producto hasta un sólido blanco (96 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,82, MH+ = 478

Ejemplo 18

20 **{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)-2-furanil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo**

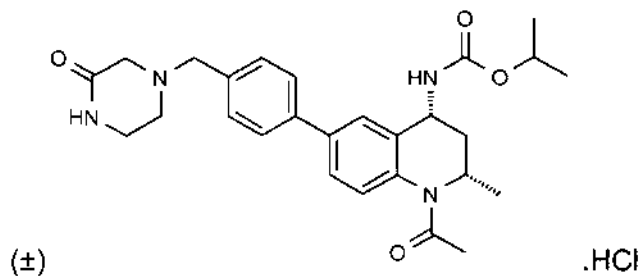


25 Se disolvió [(*cis*)-1-acetil-6-(4-formil-2-furanil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 20) (28 mg, 0,073 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml), se mezcló con piperidina (8,65 ml, 0,087 mmol) y ácido acético (8,34 µl, 0,146 mmol) y se agitó en nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (20,07 mg, 0,095 mmol) y se agitó la mezcla de nuevo en nitrógeno. Después de un tiempo de reacción de 16 horas, se cargó la mezcla en una columna SCX Flash de 2 g, eluyendo con

MeOH (60 ml), seguido de MeOH/NH₃ 2 M (60 ml). Se evaporó la fracción que contenía producto hasta sequedad para dar un sólido marrón claro (19 mg). CLEM (procedimiento C): t_R = 0,75, MH⁺ = 454

Ejemplo 19

5 **Clorhidrato de ((cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-[(3-oxo-1-piperazinil)metil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo**

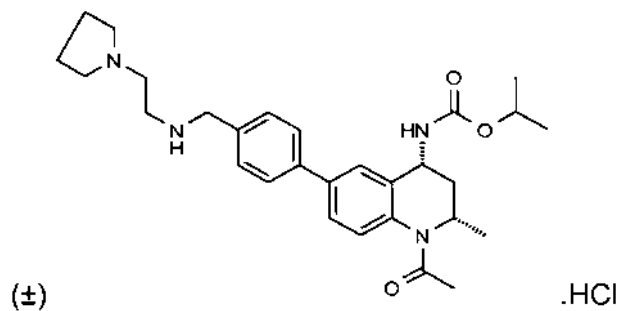


10 A 2-piperazinona (3,60 mg, 0,240 mmol, disponible de Alfa Aesar) se le añadió diclorometano (DCM) (2 ml) y [(cis)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 7) (63 mg, 0,160 mmol) y se agitó en nitrógeno durante 35 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (44,0 mg, 0,208 mmol) y se dejó con agitación durante la noche. Se desactivaron las reacciones con la adición de cloruro de amonio (1 ml). Se separaron las capas y se extrajeron de nuevo las acuosas con DCM (5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5 ml) y después se redujeron a vacío para dar un sólido incoloro que se disolvió en DCM para su purificación usando cromatografía ultrarrápida. Se usó un gradiente de amoníaco metanólico 2 M en DCM del 2,4 % al 12,4 % y se redujeron las fracciones apropiadas a vacío para dar el producto deseado como un sólido incoloro (54 mg).

CLEM (procedimiento A): t_R = 0,90, MH⁺ = 479

Ejemplo 20

20 **Diclorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-{{2-(1-pirrolidinil)etil}amino}metil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**

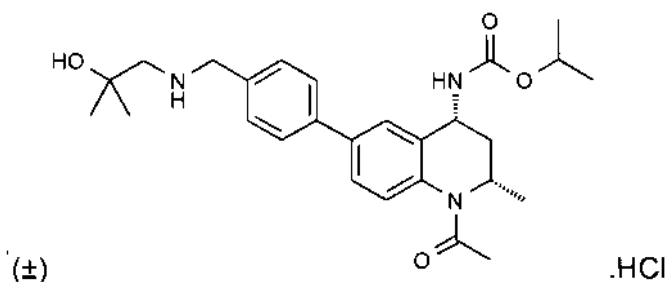


Se preparó de manera similar al ejemplo 19, usando [2-(1-pirrolidinil)etil]amina (27,4 mg, 0,24 mmol disponible de Aldrich) para dar el producto deseado (45 mg).

CLEM (procedimiento A): t_R = 0,98, MH⁺ = 493

Ejemplo 21

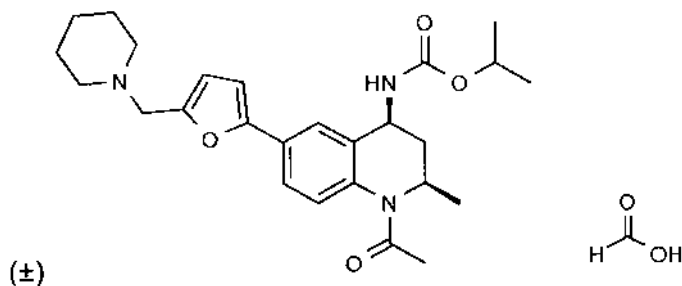
25 **Clorhidrato de [(cis)-1-acetil-6-(4-[[2-hidroxi-2-metilpropil]amino]metil]fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**



Se preparó de manera similar al ejemplo 19, usando 1-amino-2-metil-2-propanol (27,4 mg, 0,24 mmol, disponible de Tyger Scientific Ltd.) para dar el producto deseado (45 mg). CLEM (procedimiento A): tR = 0,99, MH+ = 468

Ejemplo 22

- 5 **{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[5-(1-piperidinilmetil)-2-furanil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil} carbamato de 1-metiletilo (sal de ácido fórmico)**

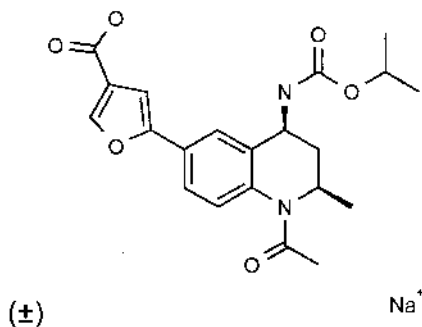


- 10 Se disolvió [(cis)-1-acetil-6-(5-formil-2-furanil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 21) (18 mg, 0,047 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml), se mezcló con ácido acético (8,04 μ l, 0,140 mmol) y piperidina (9,27 μ l, 0,094 mmol) y se agitó en nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12,90 mg, 0,061 mmol) y se agitó la reacción de nuevo en nitrógeno. Después de un tiempo de reacción de 17 horas, se añadió una segunda cantidad de triacetoxiborohidruro de sodio (12,90 mg, 0,061 mmol). 1 hora después de esto, se añadió otra muestra de triacetoxiborohidruro de sodio (12,90 mg, 0,061 mmol). Después de otras 2 horas, se cargó la reacción en una columna SCX Flash de 2 g, eluyendo con MeOH (60 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (60 ml). Se evaporó la fracción que contenía producto hasta sequedad para dar un sólido marrón que se purificó por MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (3 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,74, MH+ = 454

Ejemplo 23

- 20 **5-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-[[[(1-metiletil)oxi]carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-furanocarboxilato de sodio**

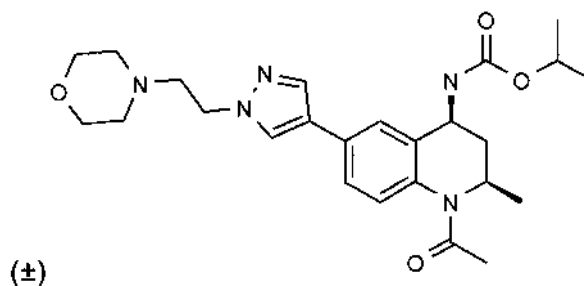


- 25 Se disolvió ((cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (100 mg, 0,271 mmol) en etanol (1 ml) y tolueno (1 ml), se mezcló con carbonato de potasio (74,9 mg, 0,542 mmol), ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-furanocarboxílico (77 mg, 0,325 mmol, disponible de Frontier Scientific), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol) y se sometió a reflujo en nitrógeno a 90 °C. Después de 30 minutos, se detuvo la calefacción y se dejó reposar la

mezcla de reacción durante la noche, después se repartió entre HCl 2 M (40 ml) y EtOAc (40 ml). Se retiraron las capas acuosas y orgánicas y estas últimas se extrajeron dos veces más con EtOAc (2 x 40 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron (salmuera (80 ml)), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido amarillo brillante (150 mg). Se purificó usando MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido blanco que se disolvió en metanol, se trataron con hidróxido de sodio (2 N, 106,5 μ l, 0,213 mmol) y se concentraron para obtener un sólido de color crema (90 mg) CLEM (procedimiento C): tR = 0,84, MH+ = 401

Ejemplo 24

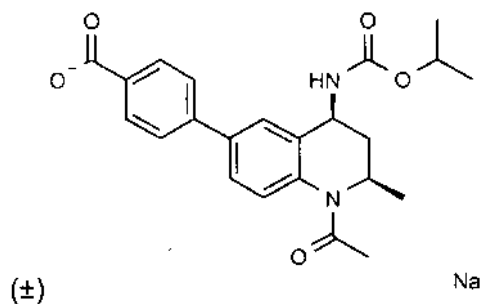
10 **((cis)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



15 Se preparó de manera similar al ejemplo 23, usando 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etil}morfolina (100 mg, 0,325 mmol, disponible de Boron Molecular) y con un procesamiento cargando la mezcla de reacción en una columna SCX de 5 g, eluyendo con MeOH (70 ml) seguido por MeOH/NH₃ 2 M (70 ml). Se evaporaron hasta sequedad las fracciones que contenían producto para dar un sólido blanco pálido (81 mg) que se purificó en una columna de sílice 12+M Biotage, eluyendo con DCM:MeOH/NH₃ 2 M (de 1:0 a 24:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (72 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,67, MH+ = 470

Ejemplo 25

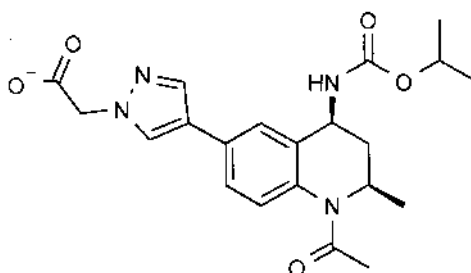
20 **4-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de sodio**



25 Se preparó de manera similar al ejemplo 23, usando ácido 4-carboxifenilborónico (53,9 mg, 0,325 mmol, disponible de Frontier Scientific) con un tiempo de reacción de 23,5 horas. Después de la purificación inicial como se describe en el ejemplo 23, se cargó el material en una columna de sílice 12+M Biotage, con EtOAc:MeOH/AcOH al 20 % (9:1) en DCM (de 1:0 a 19:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente. Se purificó adicionalmente usando MDAP. Se concentraron las fracciones que contenían producto, se disolvieron en metanol y se trataron con hidróxido de sodio (2 N acuoso, 19,5 μ l, 0,039 mmol) para convertir el producto en la sal sódica, que se aisló como un sólido blanco después de la concentración (51 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,88, MH+ = 411

30 Ejemplo 26

{4-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-pirazol-1-il}acetato de sodio



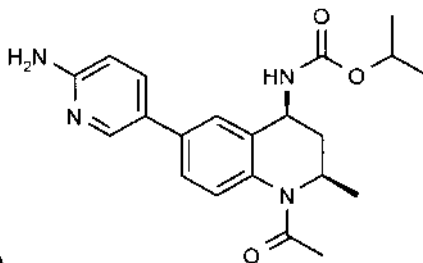
(±)

Na⁺

Se disolvió ((cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (100 mg, 0,271 mmol) en (1 ml) y tolueno (1 ml), se mezcló con carbonato de potasio (74,9 mg, 0,542 mmol) y éster de pinacol del ácido 1-(etoxicarbonilmetil)-1*H*-pirazol-4-borónico (91 mg, 0,325 mmol, Aldrich) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol) y se sometió a reflujo en nitrógeno a 90 °C. Después de un tiempo de reacción de 18,5 horas, se añadió a las reacciones tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) adicional (15,65 mg, 0,014 mmol). Después de un tiempo de reacción total de 23,5 horas, se dejó reposar la reacción para que se enfriara. Se repartió la mezcla de reacción entre HCl 2 M (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se retiraron las capas orgánicas y acuosas y estas últimas se extrajeron dos veces más con EtOAc (2 x 50 ml). Se combinaron las fracciones orgánicas, se secaron (salmuera (100 ml) y sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido amarillo brillante (150 mg). Se purificó usando MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido blanco que se convirtió en la sal sódica disolviéndolo en metanol y añadiéndole NaOH (2 N acuoso, 91,5 µl, 0,183 mmol) para dar la sal sódica deseada después de la concentración (81 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,74, MH+ = 415

15 Ejemplo 27

Clorhidrato de [(cis)-1-acetil-6-(6-amino-3-piridinil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



(±)

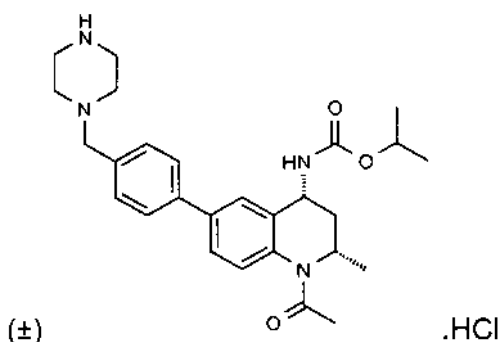
.HCl

Se mezcló ((cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (100 mg, 0,271 mmol) con carbonato de potasio (74,9 mg, 0,542 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinamina (71,5 mg, 0,325 mmol, disponible de Aldrich) y se disolvió en etanol (1 ml) y tolueno (1 ml). Se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo en nitrógeno a 90 °C. Se dejó la reacción con agitación durante la noche en nitrógeno. Después de un tiempo de reacción de 16 horas, se hizo pasar la mezcla por una columna SCX de 10 g, eluyendo con MeOH (70 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (70 ml). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido marrón/naranja (188 mg). Se purificó el residuo en una columna de sílice 12+M Biotage, eluyendo con EtOAc:MeOH/NH₃ 2 M (de 1:0 a 97:3). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido naranja/marrón que se convirtió en una sal de mono-HCl usando HCl 2 M (130,5 µl, 0,261 mmol) y se concentraron para dar un sólido naranja/marrón (97 mg).

30 CLEM (procedimiento C): tR = 0,64, MH+ = 383

Ejemplo 28

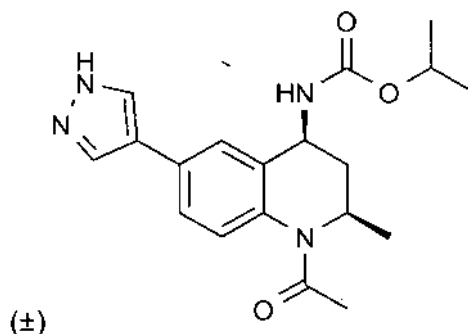
Diclorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperazinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



Se disolvió 4-({4-[(*cis*)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 8) (98 mg, 0,174 mmol) en metanol (2 ml) y a esto se le añadió HCl 1,25 M en metanol (0,305 ml, 0,382 mmol) y se agitó durante la noche. Se añadió HCl 1,25 M en metanol (0,305 ml, 0,382 mmol) y se calentó la reacción en un recipiente cerrado herméticamente hasta 70 °C en un microondas Optimiser durante 15 min seguido de otros 30 min. Se añadieron 2 eqv. de HCl 1,25 M en metanol y se calentó la mezcla de reacción en el microondas en las mismas condiciones durante 1 h más. Se redujo la mezcla de reacción a vacío para dar un sólido blanco (86 mg). CLEM (procedimiento A): tR = 0,92, MH+ = 465

10 Ejemplo 29

[(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

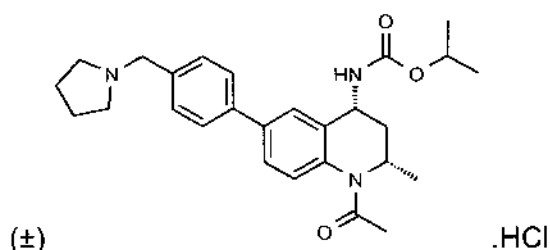


Se disolvió ((*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (100 mg, 0,271 mmol) en etanol (1 ml) y tolueno (1 ml), se mezcló carbonato de potasio (74,9 mg, 0,542 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (96 mg, 0,325 mmol, disponible de Aldrich) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol) y se sometió a reflujo en nitrógeno a 90 °C durante un tiempo de reacción de 22 horas. Se dejó reposar la reacción a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se sometió de nuevo a reflujo a 90 °C durante 24 horas. Después de este tiempo, se añadió una segunda muestra de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (96 mg, 0,325 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó calentando. Después de un tiempo de reacción de 102,5 horas, se añadió una tercera muestra de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (96 mg, 0,325 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó la mezcla con agitación durante la noche en nitrógeno a la misma temperatura. Después de un tiempo de reacción total de 199 horas, se añadió otra muestra de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (96 mg, 0,325 mmol). Después de un tiempo de reacción de 248 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua destilada (40 ml) y EtOAc (40 ml). Se retiraron las capas orgánicas y acuosas y estas últimas se extrajeron 3 veces más con EtOAc (3 x 40 ml). Se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron (salmuera (50 ml)), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido naranja/marrón (248 mg). Se purificó el residuo por SP4 en un cartucho de sílice 25+S usando un gradiente de amoníaco metanólico 2 M en acetato de etilo del 0 al 2,5 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad y se purificaron de nuevo usando MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (18 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,73, MH+ = 357

Ejemplo 30

Clorhidrato de {(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo

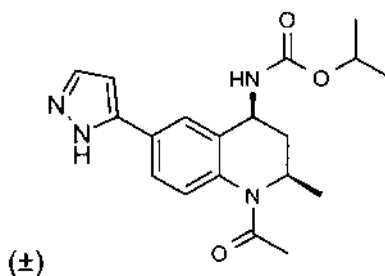
35



Se disolvió [(*cis*)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 7) (34 mg, 0,086 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) y a esto se le añadió pirrolidina (10,69 μ l, 0,129 mmol). Se agitó durante 40 min en nitrógeno. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (23,75 mg, 0,112 mmol) y se agitó durante la noche. Se desactivó la reacción con la adición de cloruro de amonio (3 ml) y se le añadió agua (5 ml). Se separaron las dos capas y se pasaron las orgánicas a través de un cartucho de separación de fases y se redujeron a vacío para dar una película incolora (50 mg). Se disolvió la película en DCM y se purificó por SP4 en un cartucho de sílice 12+S usando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 16 al 81 % seguido de un gradiente de amoníaco metanólico 2 M en acetato de etilo del 0-20 %. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se redujeron a vacío para dar un aceite incoloro (23 mg). Se disolvió el aceite en metanol y a esto se le añadió HCl 1,25 M en metanol (0,0408 ml) y se redujo a vacío para dar un sólido incoloro (25 mg). CLEM (procedimiento A): tR = 1,18, MH+ = 450

Ejemplo 31

[(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

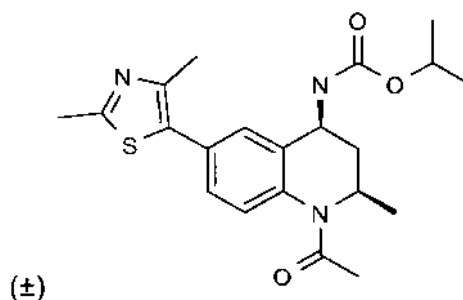


Se disolvió ((*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (100 mg, 0,271 mmol) en etanol (1 ml) y tolueno (1 ml), se mezcló con carbonato de potasio (74,9 mg, 0,542 mmol), ácido 1*H*-pirazol-5-ilborónico (36,4 mg, 0,325 mmol, disponible de Frontier Scientific) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol) y se sometió a reflujo en nitrógeno a 90 °C. Después de 21 horas, se añadió una muestra de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol) a la reacción, que se dejó con agitación en nitrógeno a la misma temperatura. Después de un tiempo de reacción total de 171 horas, se añadió otra muestra de ácido 1*H*-pirazol-5-ilborónico (36,4 mg, 0,325 mmol) y se continuó con la calefacción y la agitación. Después de 345 horas, se añadió otra muestra de ácido 1*H*-pirazol-5-ilborónico (36,4 mg, 0,325 mmol) a la mezcla. Después de un tiempo de reacción total de 391 horas, se repartió la reacción entre agua destilada (40 ml) y EtOAc (40 ml). Se retiraron las capas orgánicas y acuosas y estas últimas se extrajeron dos veces más usando EtOAc (2 x 40 ml). Se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron (salmuera (80 ml)), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (110 mg). Se purificó en una columna de sílice 12+M Biotage eluyendo con EtOAc en ciclohexano del 0 al 100 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (6 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,76, MH+ = 357

Ejemplo 32

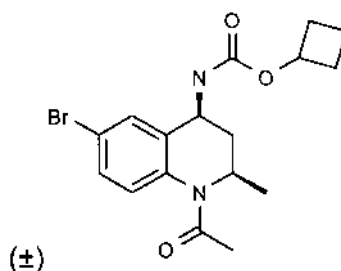
[(*cis*)-1-acetil-6-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil] carbamato de 1-metiletilo



Se disolvió ((cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (100 mg, 0,271 mmol) en etanol (1 ml) y tolueno (1 ml), se mezcló con carbonato de potasio (74,9 mg, 0,542 mmol), 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol (78 mg, 0,325 mmol, disponible de Maybridge), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol) y se sometió a reflujo en nitrógeno a 90 °C durante un tiempo de reacción de 18,5 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre agua destilada (40 ml) y EtOAc (40 ml). Se retiraron las capas orgánicas y acuosas y estas últimas se extrajeron dos veces más usando EtOAc (2 x 40 ml). Se combinaron las fracciones orgánicas, se secaron (salmuera (80 ml) y sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido blanco pálido (0,123 g). Se purificó en una columna de sílice 25+M Biotage, eluyendo con ciclohexano:EtOAc (de 1:0 a 1:3). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente que se purificó de nuevo en una columna 12+M usando el mismo sistema de disolventes. El análisis del producto mostraba aún contaminación y se purificó adicionalmente usando MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (41 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,76, MH+ = 402

15 Ejemplo 33

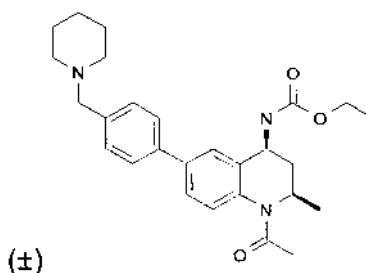
[(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de ciclobutilo



Se disolvió (cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el intermedio 4) (200 mg, 0,706 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml), se mezcló con DIPEA (0,370 ml, 2,119 mmol) seguido de cloridocarbonato de 4-nitrofenilo (157 mg, 0,777 mmol, disponible de Fluka) y se agitó en nitrógeno. Después de 1,75 horas, se añadió ciclobutanol (0,082 ml, 1,059 mmol). Se dejó la reacción con agitación en nitrógeno durante 17 horas. Se repartió la reacción entre agua destilada (20 ml) y EtOAc (60 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 60 ml) y se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron (salmuera (50 ml)), se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido amarillo (346 mg). Se purificó el residuo por SP4 en una columna de sílice 25+M Biotage eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 50 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (39 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 1,05, MH+ = 383

Ejemplo 34

{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de etilo



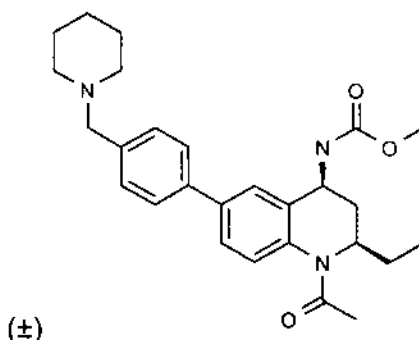
30

Se disolvió (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el intermedio 2) (50 mg, 0,132 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml), se mezcló con cloridocarbonato de etilo (0,015 ml, 0,159 mmol) y DIPEA (0,046 ml, 0,265 mmol) y se agitó en nitrógeno durante 2,5 días. Se añadió otra muestra de cloridocarbonato de etilo (0,015 ml, 0,159 mmol) a la reacción, junto con una muestra de DIPEA (0,046 ml, 0,265 mmol). El análisis de CLEM después de un tiempo de reacción de 73 horas indicó que la reacción había producido un producto secundario. Se dejó la reacción con agitación durante la noche. Se cargó la mezcla de reacción en una columna SCX de 5 g, eluyendo con MeOH (70 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (70 ml). Se evaporaron fracciones hasta sequedad para dar un sólido que se purificó adicionalmente en una columna de sílice 12+M Biotage, eluyendo con ciclohexano:EtOAc (de 1:0 a 1:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido blanco (38 mg) que se caracterizó como {1-acetil-6-[4-(clorometil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de etilo. Se añadió parte de este material (24 mg, 0,060 mmol) a una solución de piperidina (0,036 ml, 0,363 mmol) se mezcló con acetonitrilo (4 ml), junto con seis equivalentes de carbonato de potasio (60,2 mg, 0,435 mmol) y se sometió a reflujo la solución en nitrógeno a 85 °C durante 15 horas, después se enfrió y se cargó en una columna SCX de 5 g, eluyendo con MeOH (70 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (70 ml). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (35 mg). Se purificó en una columna de sílice 12+M Biotage, eluyendo con DCM:MeOH/NH₃ 2 M (de 1:0 a 49:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (21 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,72, MH+ = 450

20 Ejemplo 35

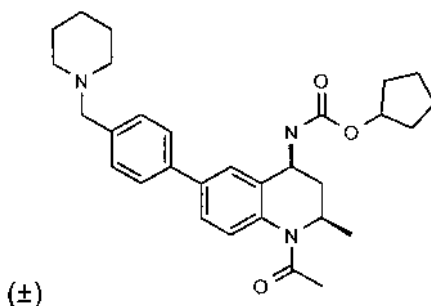
{(cis)-1-acetil-2-etil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de metilo



Se preparó de manera similar al ejemplo 34, omitiendo la etapa final de purificación en sílice, usando (cis)-1-acetil-2-etil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el intermedio 5) (50 mg, 0,128 mmol) y cloroformiato de metilo (0,013 ml, 0,166 mmol) para dar el producto deseado como un sólido incoloro (19 mg) CLEM (procedimiento C): tR = 0,78, MH+ = 450

Ejemplo 36

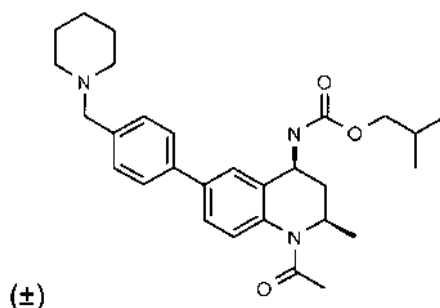
{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil} carbamato de ciclopentilo



Se preparó de manera similar al ejemplo 34, omitiendo la etapa final de purificación en sílice, usando cloridocarbonato de ciclopentilo (0,024 ml, 0,159 mmol, Apollo), para dar el producto deseado como un sólido incoloro (17 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,91, MH+ = 490

Ejemplo 37

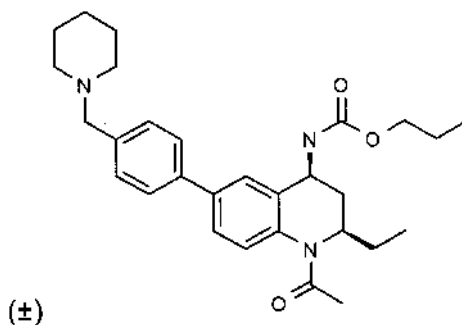
{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil} carbamato de 2-metilpropilo



Se preparó de manera similar al ejemplo 34, omitiendo la etapa final de purificación en sílice, usando cloridocarbonato de 2-metilpropilo (0,021 ml, 0,159 mmol), para dar el producto deseado como un sólido incoloro (2 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,91, MH+ = 478

5 Ejemplo 38

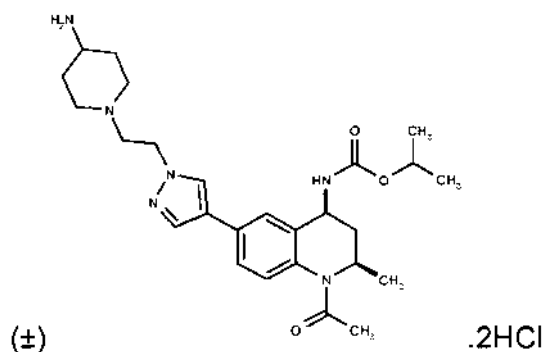
{{(cis)-1-acetil-2-etil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de propilo



Se disolvió (cis)-1-acetil-2-etil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el intermedio 5) (50 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml), se mezcló con DIPEA (0,045 ml, 0,255 mmol) y clorocarbonato de propilo (0,019 ml, 0,166 mmol, Aldrich) y se agitó en nitrógeno. Después de 40 minutos, se cargó la reacción en una columna SCX de 5 g, eluyendo con MeOH (70 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (70 ml). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido blanco incoloro (38 mg). Se purificó en una columna de sílice 12+M Biotage eluyendo con amoníaco metanólico 2 M en DCM del 0 al 8 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (16 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,83, MH+ = 478

Ejemplo 39

Diclorhidrato de ((cis)-1-acetil-6-(1-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo



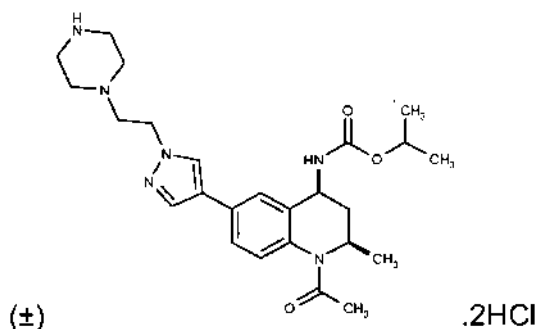
Se disolvió [(cis)-1-acetil-6-(1-[2-(4-((1, 1 -dimetiletil)oxil)carbonil)amino]-1-piperidinil)etil]-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 37) (130 mg, 0,223 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml), se mezcló con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) y se agitó en nitrógeno. Se concentró el producto en bruto y se purificó en MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad, se cargaron en un cartucho SCX de 2 g y se eluyeron con MeOH (15 ml) y amoníaco

metanólico 2 M (15 ml). Se evaporaron las fracciones básicas para dar un sólido blanco que se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 1,25 M en MeOH (0,1 ml). Se secó la mezcla para dar un sólido blanco (47 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,59, MH+ = 483

Ejemplo 40

- 5 **Clorhidrato de ((cis)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(1-piperazinil)etil]-1H-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil) carbamato de 1-metiletilo**

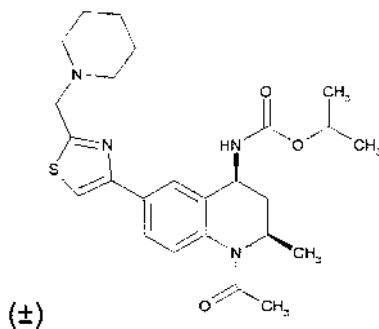


- 10 Se disolvió 4-(2-{4-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxil]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-pirazol-1-il}etil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 38) (65 mg, 0,114 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml), se mezcló con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) y se agitó en nitrógeno. Se concentró el producto, se disolvió en MeOH (1,5 ml), se mezcló con HCl concentrado 1,25 M (157 μ l) y se le aplicó aire hasta sequedad para dar un sólido blanco (41 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,61, MH+ = 469

Ejemplo 41

- 15 **{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**

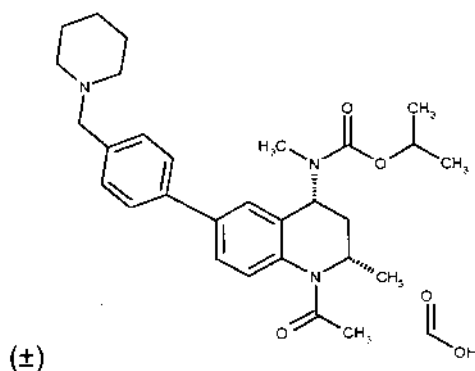


- 20 Se disolvió [(cis)-1-acetil-6-(2-formil-1,3-tiazol-4-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 39) (21 mg, 0,052 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml), se mezcló con piperidina (7,77 μ l, 0,078 mmol) y ácido acético (7,49 μ l, 0,131 mmol) y se agitó en nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (16,63 mg, 0,078 mmol) y se dejó la mezcla de nuevo con agitación en nitrógeno. Se cargó la mezcla en una columna SCX de 2 g, eluyendo con MeOH (25 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (25 ml). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido (18 mg). Se purificó en una columna de sílice 12+M Biotage eluyendo con amoníaco metanólico 2 N en DCM del 0 al 4 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (16 mg).

CLEM (procedimiento C): tR = 0,71, MH+ = 471

Ejemplo 42

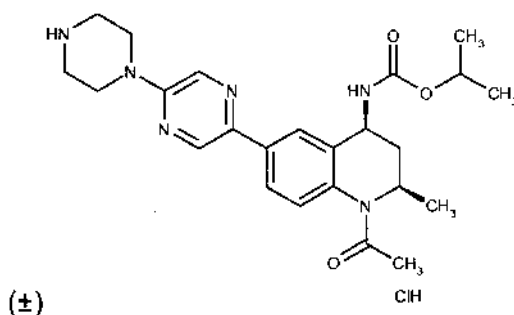
Ácido fórmico - {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil} metilcarbamato de 1-metiletilo (1:1)



Se dispusieron ácido [4-(1-piperidinilmetil)fenil]borónico (135 mg, 0,475 mmol), [(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]metilcarbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 40) (104 mg, 0,271 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,68 mg, 0,014 mmol) y carbonato de potasio (150 mg, 1,085 mmol) en un matraz de fondo redondo con etanol (1,8 ml) y tolueno (1,800 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C en N₂ durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción marrón y se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Se usó más EtOAc (15 ml) para extraer el producto de la capa acuosa y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se secaron (separador de fases) y se concentraron para proporcionar un aceite marrón. Se purificó por SP4 en una columna de sílice 12+M usando un gradiente de amoníaco metanólico 2 M en DCM del 0,6-6 %. Se concentraron las fracciones pertinentes para obtener un aceite amarillo (121 mg). Se llevó a cabo una purificación adicional usando MDAP para dar el compuesto deseado (70 mg). CLEM (procedimiento B): tR = 0,73, MH⁺ = 478

Ejemplo 43

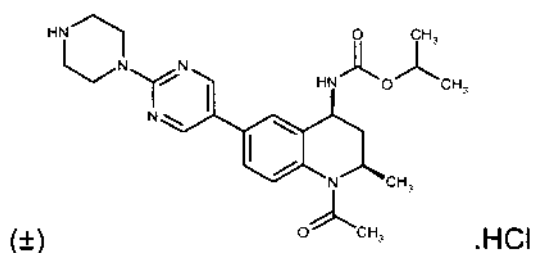
15 **Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[5-(1-piperazinil)-2-pirazinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



En un tubo de centrifuga, se disolvieron [(cis)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 12) (80 mg, 0,192 mmol), carbonato de potasio (53,1 mg, 0,384 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (11,10 mg, 9,61 μmol) y 4-(5-yodo-2-pirazinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 13) (90 mg, 0,231 mmol) en etanol (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml). Se colocó el tubo en una centrifuga y se calentó en nitrógeno durante 18 h a 90 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente antes de llevarla a DCM y purificarla por SP4 en un cartucho de sílice 12+M usando un gradiente de EtOAc en ciclohexano del 10-60 %. Se recogieron las fracciones apropiadas y se concentraron. Se disolvieron las muestras en 1 ml de MeOH:DMSO 1:1 y se purificaron por MDAP. Se evaporó el disolvente a vacío para dar el producto protegido. Después, se disolvió la muestra en MeOH y se le añadió cloruro de acetilo (0,015 ml, 0,211 mmol). Después, se evaporó el disolvente introduciendo nitrógeno para dar el producto final (63,9 mg) como una sal de HCl. CLEM (procedimiento C): tR = 0,65, MH⁺ = 453

Ejemplo 44

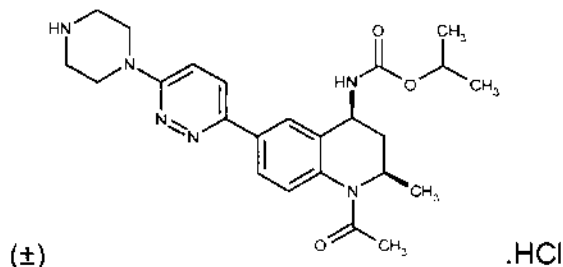
30 **Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[2-(1-piperazinil)-5-pirimidinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



Se preparó por un procedimiento similar al ejemplo 43, usando 4-(5-bromo-2-pirimidinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 19) (79 mg, 0,231 mmol). CLEM (procedimiento C): tR 0,66, MH⁺ = 453

5 Ejemplo 45

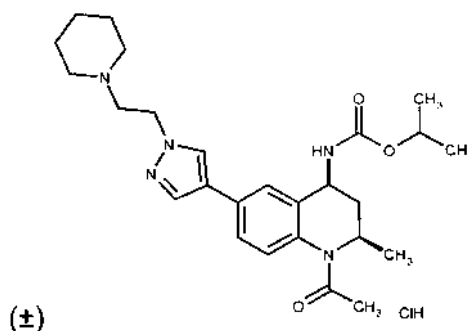
Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridazinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato 1-metiletilo



10 Se preparó por un procedimiento similar al ejemplo 43, usando 4-(6-cloro-3-piridazinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio 14, 68,9 mg, 0,231 mmol). CLEM (procedimiento C): tR 0,57, MH⁺ = 453

Ejemplo 46

Clorhidrato de ((cis)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(1-piperidinil)etil]-1H-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



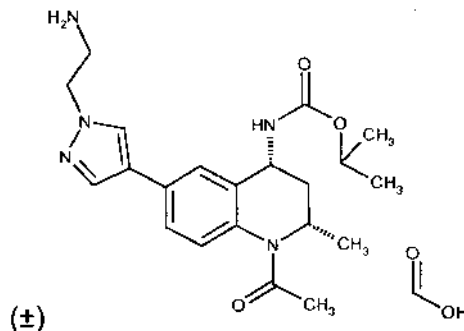
15 Se mezcló [(cis)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 12) (120 mg, 0,288 mmol) con 1-[2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)etil]piperidina (para una preparación, véase el intermedio 16) (101 mg, 0,391 mmol), carbonato de potasio (80 mg, 0,576 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,65 mg, 0,014 mmol), se disolvió en etanol (1 ml) y tolueno (1 ml) y se agitó en nitrógeno a 90 °C durante 19,5 horas. Se cargó la reacción en una columna SCX de 5 g, eluyendo con MeOH (30 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (30 ml). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo (134 mg). Se purificó en una columna de sílice 12+M Biotage eluyendo con amoníaco metanólico 2 M en DCM del 0 al 4 %. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente. Se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se mezcló con HCl 1,25 M (115 µl, 0,14 mmol) para dar un sólido marrón claro. Este sólido se purificó adicionalmente por MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad, se cargaron en un cartucho SCX de 2 g y se eluyeron con MeOH (15 ml) y amoníaco metanólico 2 M (15 ml). Se evaporaron las fracciones básicas para dar un sólido blanco que se disolvió en MeOH y se trató con HCl 1,25 M en metanol (0,050 ml) y se evaporó para dar un sólido blanco (34 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,70, MH⁺ = 468

20

25

Ejemplo 47

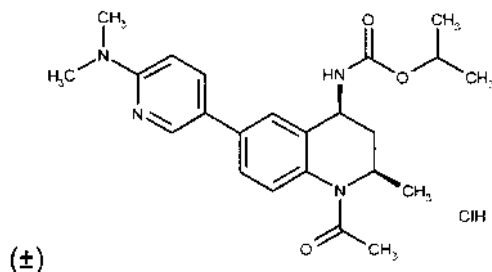
Ácido fórmico - {(cis)-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (1:1)



- 5 Se disolvió ((cis)-1-acetil-6-[1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 22) (39 mg, 0,074 mmol) en metanol (2 ml) y se le añadió hidrazina monohidratada (7,14 μ l, 0,147 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en nitrógeno a 65 °C durante 6 horas. Se aplicó la mezcla de reacción en un cartucho SCX (1 g) y se lavó con MeOH (2 VC) seguido de NH₃-MeOH 2 M (3 VC). Se concentraron las fracciones básicas para proporcionar el producto. Se purificó adicionalmente por MDAP. La concentración de la fracción resultante dio {cis-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (21 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 60,2 %) como la sal de formiato (21 mg). CLEM (procedimiento B): tR = 0,56, MH+ = 400

Ejemplo 48

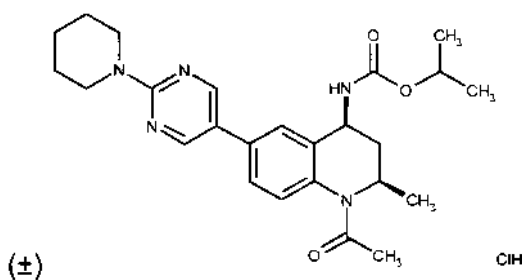
- 15 **Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



- 20 En un tubo de centrifuga, se disolvieron [(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (80 mg, 0,217 mmol), carbonato de potasio (59,9 mg, 0,433 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (12,52 mg, 10,83 μ mol) y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridinil]borónico hidratado (47,8 mg, 0,26 mmol, disponible de Apollo) en etanol (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml). Se colocó el tubo en una centrifuga y se calentó en nitrógeno durante 18 h a 90 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente antes de llevarla a DCM y purificarla por SP4 en un cartucho de sílice 12+M usando un gradiente de EtOAc en ciclohexano del 20-100 %. Se recogieron las fracciones apropiadas y se concentraron. Se disolvió la muestra en 1 ml de MeOH:DMSO 1:1 y se purificó por MDAP. Se evaporó el disolvente a vacío. Para formar una sal, se disolvió el producto en MeOH y se le añadió HCl (0,217 ml, 0,217 mmol) 1 M en éter. Se evaporó el disolvente para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (76 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,66, MH+ = 411

Ejemplo 49

Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[2-(1-piperidinil)-5-pirimidinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo

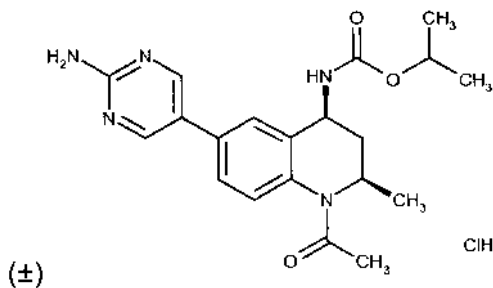


Se preparó por un procedimiento similar al ejemplo 48, usando 2-(1-piperidinil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (75 mg, 0,26 mmol, disponible de Frontier Scientific), para dar el producto como un sólido amarillo pálido (50 mg).

- 5 CLEM (procedimiento C): tR = 1,00, MH+ = 452

Ejemplo 50

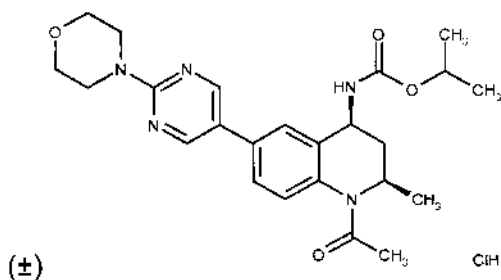
Clorhidrato de [(cis)-1-acetil-6-(2-amino-5-pirimidinil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



- 10 Se preparó por un procedimiento similar al ejemplo 48, usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-pirimidinamina (57,5 mg, 0,26 mmol, disponible de Frontier Scientific), omitiendo la etapa de purificación por MDAP, para dar el producto como un sólido amarillo pálido (80 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,62, MH+ = 384

Ejemplo 51

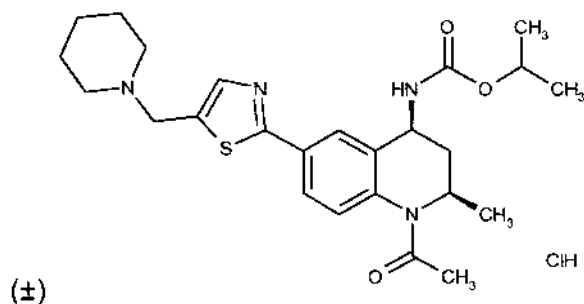
- 15 **Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[2-(4-morfolinil)-5-pirimidinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



- 20 Se preparó por un procedimiento similar al ejemplo 48, usando 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-pirimidinil]morfolina (57,5 mg, 0,26 mmol, disponible comercialmente de Frontier Scientific), omitiendo la etapa de purificación por MDAP, para dar el producto como un sólido amarillo pálido (92 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,89, MH+ = 454

Ejemplo 52

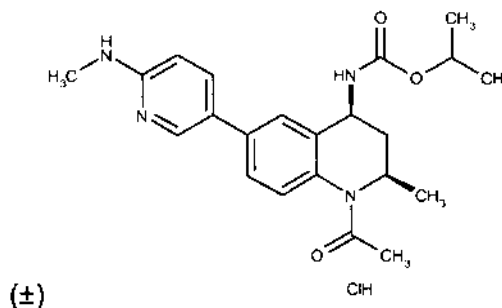
Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[5-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



Se mezcló 1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidina (para una preparación, véase el intermedio 12) (130 mg, 0,498 mmol) con carbonato de potasio (138 mg, 0,995 mmol), [1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 27) (249 mg, 0,597 mmol) y se disolvió en etanol (2 ml) y tolueno (2 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (28,8 mg, 0,025 mmol) y se agitó la reacción en nitrógeno a 90 °C. Después de 3,5 horas, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche y se repartió entre bicarbonato de sodio (20 ml) y EtOAc (60 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 40 ml) y se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron (salmuera (50 ml)), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido negro (342 mg). Se purificó en una columna de sílice 25+M Biotage, eluyendo con ciclohexano:EtOAc (de 9:1 a 0:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido marrón/naranja (210 mg). Se purificó el producto por MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente, que se cargó en una columna SCX de 5 g, eluyendo con MeOH (25 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (25 ml). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente. Se disolvió en MeOH (0,5 ml), se mezcló con HCl 1,25 M (107,1 µl, 0,134 mmol) y se evaporó hasta sequedad para dar un sólido incoloro (63 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,68, MH+ = 471

Ejemplo 53

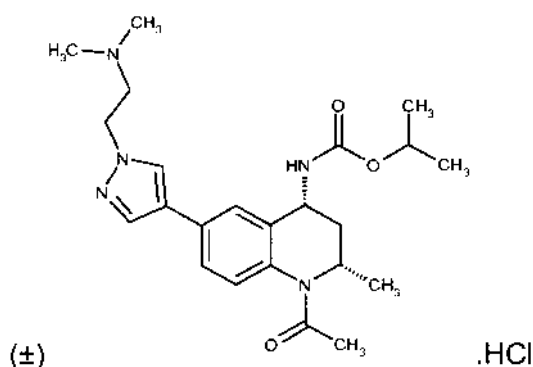
Clorhidrato de ((cis)-1-acetil-2-metil-6-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



Se disolvieron [(cis)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 12) (80 mg, 0,192 mmol) carbonato de potasio (53,1 mg, 0,384 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (11,10 mg, 9,61 µmol) y 5-bromo-N-metil-2-piridinamina (43,1 mg, 0,231 mmol, intermedio 3) en etanol (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción calentando en nitrógeno durante 18 h a 90 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente antes de llevarla a DCM y purificarla por SP4 en un cartucho de sílice 12+M usando un gradiente de MeOH en DCM del 0-10 %. Se recogieron las fracciones apropiadas y se concentraron, pero seguían siendo impuras. Se disolvió la muestra en MeOH:DMSO 1:1 1 ml y se purificó por MDAP, después se purificó de nuevo cargándola en una columna SCX de 10 g, se lavó con MeOH (100 ml) y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH al 10 % (70 ml). Se evaporó el disolvente a vacío. Se añadió HCl 2 M en éter (0,5 ml) al residuo para formar la sal y se evaporó el disolvente introduciendo nitrógeno para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco/amarillo pálido (27,7 mg) CLEM (procedimiento C): tR = 0,65, MH+ = 397

Ejemplo 54

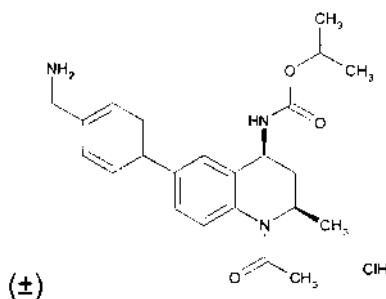
Clorhidrato de ((cis)-1-acetil-6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



Se agitaron [(cis)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 12) (120 mg, 0,288 mmol), [2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)etil]dimetilamina (para una preparación, véase el intermedio 15) (85 mg, 0,390 mmol) y carbonato de potasio (51,8 mg, 0,375 mmol) en etanol (1,5 ml) y tolueno (1,5 ml) y se desgasificó la mezcla. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,65 mg, 0,014 mmol), se desgasificó de nuevo la mezcla y se calentó a reflujo (85 °C) durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (35 ml) a hidrogenocarbonato de sodio sat.:agua (1:1, 10 ml). Se retiró la capa acuosa y se lavó la orgánica (hidrogenocarbonato de sodio sat.:agua (1:1, 10 ml)), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó hasta un residuo naranja. Se cargó el residuo en una columna de sílice 12+M Biotage y se eluyó con DCM:amoníaco metanólico 2 M (del 0 al 15 %). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad, después se disolvieron en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 1,25 M en MeOH (0,128 ml, 0,159 mmol) y se evaporó la mezcla hasta un sólido blanquecino (59 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,64, MH+ = 428

Ejemplo 55

15 **Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-6-[4-(aminometil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**

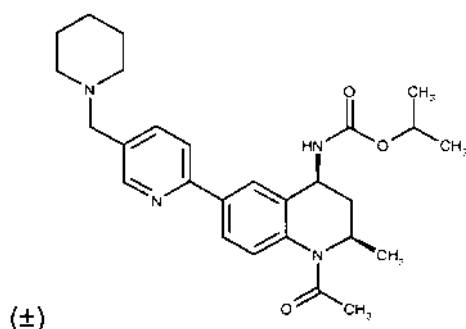


Se disolvieron [(cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (212 mg, 0,574 mmol), carbonato de potasio (159 mg, 1,148 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,2 mg, 0,029 mmol) y ácido {4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]metil]fenil}borónico (173 mg, 0,689 mmol, disponible de Apollo) en etanol (1,5 ml) y tolueno (1,5 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción durante 20 min, después se agitó y se calentó en nitrógeno durante 1 h a 100 °C. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se repartió el residuo entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Se secó la capa orgánica a través de un sinterizado hidrófobo y se concentró a vacío, después se disolvió en DCM y se purificó por SP4 en un cartucho de sílice 25+M usando un gradiente de EtOAc en ciclohexano del 0-50 %. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar el producto protegido con Boc (250 mg). Se disolvió con 5 ml de metanol y se trató con 1 ml de cloruro de acetilo. Después de 1 h, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho de NH₂ de 20 g, que se había acondicionado previamente con metanol. Se lavó la columna con metanol (3 VC). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a vacío para dar el producto sin base (197 mg). Se disolvió el producto con 3 ml de metanol y se trató con 1,1 eq. de HCl 2 M en para dar un sólido amarillo (181 mg)

CLEM (procedimiento B): tR = 0,63, MH+ = 396

Ejemplo 56

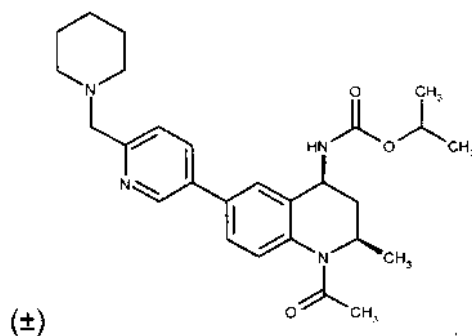
35 **{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[5-(1-piperidinilmetil)-2-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



5 Se mezcló 2-bromo-5-(1-piperidinilmetil)piridina (para una preparación, véase el intermedio 24) (98 mg, 0,384 mmol) con [(cis)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 12) (100 mg, 0,240 mmol), carbonato de potasio (66,4 mg, 0,480 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,88 mg, 0,012 mmol), se disolvió en etanol (1 ml) y tolueno (1 ml) y se agitó en nitrógeno a 90 °C. Se cargó la mezcla de reacción en una columna SCX de 5 g, eluyendo con MeOH (30 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (30 ml). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo (155 mg). Se purificó por MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (55 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,67, MH⁺ = 465

10 Ejemplo 57

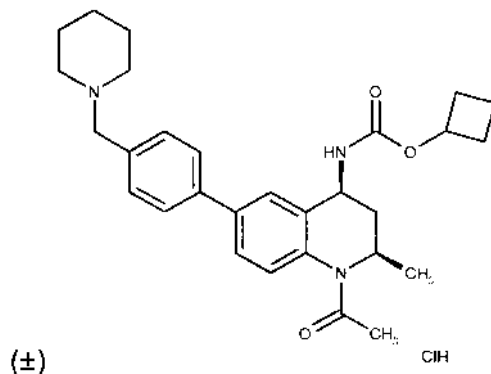
{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[6-(1-piperidinilmetil)-3-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



15 Se preparó por un procedimiento similar al ejemplo 56, usando 5-bromo-2-(1-piperidinilmetil)piridina (intermedio 23, 61,3 mg, 0,240 mmol), para dar el producto como un sólido incoloro transparente (34 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,69, MH⁺ = 465

Ejemplo 58

Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de ciclobutilo

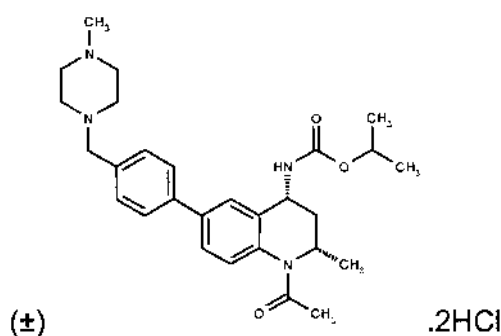


20 Se mezcló ((cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de ciclobutilo (para una preparación, véase el ejemplo 33) (29 mg, 0,076 mmol) con ácido [4-(1-piperidinilmetil)fenil]borónico (para una

preparación, véase el intermedio 1) (29,2 mg, 0,114 mmol), carbonato de potasio (42,0 mg, 0,304 mmol) y se disolvió en etanol (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,39 mg, 3,80 μ mol) y se agitó la reacción en nitrógeno a 90 °C durante 16 horas. Se pasó la mezcla de reacción por una columna SCX Flash de 2 g eluyendo con MeOH (50 ml) seguido de MeOH/NH₃ 2 M (50 ml). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido amarillo (37 mg). Se purificó el residuo en una columna de sílice 12+M Biotage, eluyendo con DCM:MeOH/NH₃ 2 M (de 1:0 a 24:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto puras hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente (10 mg). Se evaporaron las fracciones impuras (que sumaban 28 mg) hasta sequedad, dando un sólido incoloro transparente y se purificaron usando MDAP. Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad para dar un sólido incoloro transparente. Estas se combinaron con las fracciones puras obtenidas anteriormente, se disolvieron en MeOH (1 ml), se mezclaron con HCl 1,25 M en MeOH (40 μ l, 0,05 mmol) y se les aplicó aire para dar un sólido blanco (18 mg). CLEM (procedimiento C): tR 0,79, MH⁺ = 476

Ejemplo 59

15 **Clorhidrato de ((cis)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo**

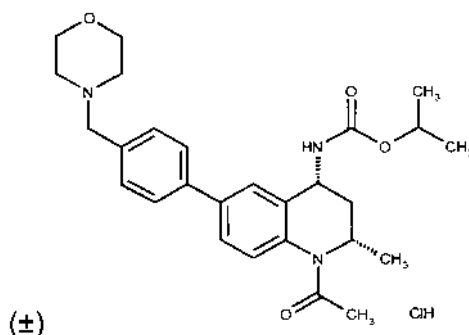


20 Se disolvió [(cis)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 7) (95 mg, 0,241 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) y a esto se le añadió 1-metilpiperazina (0,040 ml, 0,361 mmol, Aldrich) como un líquido y se agitó la solución resultante en nitrógeno durante 5 min. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (66,4 mg, 0,313 mmol) y se agitó como una suspensión durante el fin de semana. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio (2 ml). Se separaron las fases orgánicas y se extrajeron de nuevo las acuosas con DCM (5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5 ml) y se redujeron a vacío para dar un sólido incoloro (103 mg). Se disolvió el sólido en DCM y se purificó por SP4 en un cartucho de sílice 12+M eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 2 M en acetato de etilo del 2,5 al 12,5 % para dar un aceite incoloro (89 mg). Se disolvió en metanol y a esto se le añadieron 2 equivalentes de HCl 1,25 M y se redujo a vacío para dar un sólido blanco.

CLEM (procedimiento A): tR 1,01, MH⁺ = 479

Ejemplo 60

30 **Clorhidrato de {(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



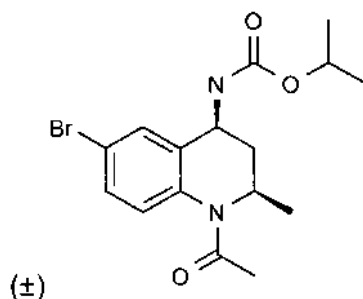
35 Se disolvió [(cis)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 7) (97 mg, 0,246 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) y a esto se le añadió morfolina (0,032 ml, 0,369 mmol, Aldrich) como un líquido y se agitó la solución resultante en nitrógeno durante 5 min. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (67,8 mg, 0,320 mmol) y se agitó como una suspensión durante el fin de semana. Se había evaporado el disolvente, por lo que se añadió diclorometano (DCM) (2 ml). Se desactivó la

reacción con cloruro de amonio (2 ml). Se separaron las fases orgánicas y se extrajeron de nuevo las acuosas con DCM (5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5 ml) y se redujeron a vacío para dar un sólido incoloro (128 mg). Se disolvió el sólido en DCM y se purificó por SP4 en un cartucho de sílice 12+M eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 2 M en acetato de etilo del 0,5 al 3 % para dar un aceite incoloro. El aceite incoloro se disolvió en metanol y a esto se le añadieron 2 eqv. de HCl 1,25 M en metanol y se redujo a vacío para dar un sólido blanco.

CLEM (procedimiento A): tR 1,07, MH+ = 466

Ejemplo 61

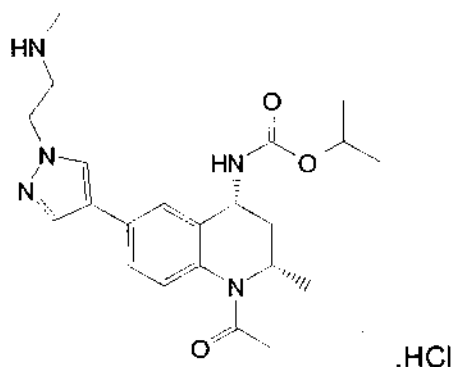
[(*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



Se agitaron (*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el intermedio 4) (3,165 g, 9,90 mmol) y DIPEA (5,19 ml, 29,7 mmol) en diclorometano (DCM) (66,0 ml) en nitrógeno. Se añadió cloroformiato de isopropilo 1 M en tolueno (14,85 ml, 14,85 mmol), se agitó la mezcla durante 2 horas, se evaporó hasta sequedad, se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (70 ml) y se retiró la capa acuosa. Se lavó la capa orgánica (agua (50 ml), salmuera (20 ml)), se secó (sulfato de sodio), se evaporó hasta sequedad, se cargó en una columna de sílice 40+M Biotage y se eluyó con ciclohexano:acetato de etilo (de 9:1 a 1:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta un sólido blanco (3,23 g). CLEM (procedimiento B): tR = 1,03, MH+ = 371

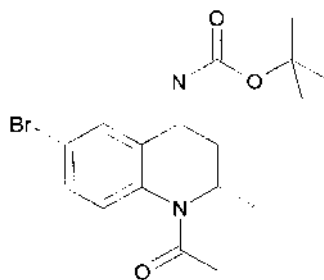
Ejemplo 62

Clorhidrato de ((*2S,4R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo



Se disolvió [(*2S,4R*)-1-acetil-2-metil-6-(1-[2-[metil(fenilmetil)amino]etil]-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (223 mg, 0,443 mmol, para una preparación, véase el intermedio 51) en metanol (9 ml) y se hidrogenó usando el H-Cube de Thales (caudal de 1 ml/min, 20 °C de temperatura, configuración de hidrógeno Full) y se tomaron muestras de la mezcla para la CLEM (N 11804-16-R1, TFA). Se hidrogenó el eluato resultante usando el H-Cube de Thales (caudal de 1 ml/min, 60 °C de temperatura, configuración de hidrógeno Full). Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad, se cargó en una columna de sílice 12+M Biotage y se eluyó con DCM:amoníaco metanólico 2 M (del 0 al 6 %, 22 VC). Se evaporaron las fracciones que contenían producto limpias hasta una goma incolora que se purificó por MDAP y se evaporaron las fracciones que contenían producto hasta sequedad. Se cargó el residuo en un cartucho SCX de 2 g y se eluyó con MeOH (25 ml) y amoníaco metanólico 2 M (12 ml). Se evaporaron las fracciones básicas hasta un sólido blanco que se diluyó en CDCl₃ (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y se le añadió HCl 1,25 M en MeOH (0,120 ml, 0,15 mmol) y se evaporó hasta un polvo blanco (52 mg). CLEM (procedimiento C): tR = 0,66, MH+ = 414

Ejemplo 63

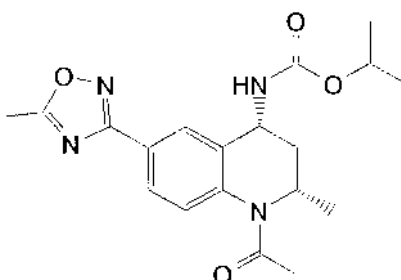
(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

5 A una solución de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el intermedio 55) (5,36 g, 16,77 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (7,01 ml, 50,3 mmol), después dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (4,28 ml, 18,45 mmol). Después de 90 min, se añadieron más trietilamina (1,75 ml, 12,6 mmol), después dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (1,07 ml, 4,61 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante otros 30 min. Después se lavó la mezcla de reacción con agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se lavaron las fase orgánicas combinadas con agua, después se secaron usando un separador de fases y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 100 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 13 al 63 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3, 4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (5,27 g, 13,75 mmol, rendimiento del 82 %) como una espuma blanca.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,14 min, [M-H]⁻ = 383,09 (1 Br)

Ejemplo 64

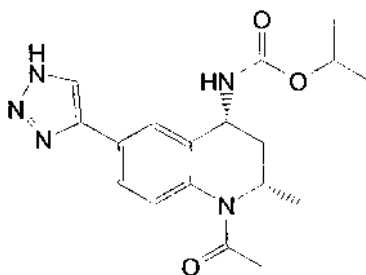
15 **[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**



20 A una solución de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[(hidroxiamino)(imino)metil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 56) (130 mg, 0,373 mmol) en tolueno (2 ml) y piridina (2 ml) se le añadió cloruro de acetilo (se preparó una solución de 0,34 ml de cloruro de acetilo en 5 ml de tolueno y se usaron 0,52 ml, 0,485 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente en nitrógeno durante 30 min. Después, se calentó la mezcla hasta 110 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró la mayor parte de los disolventes a vacío y se repartió el residuo entre AcOEt y agua (se acidificó hasta pH 1 con una solución acuosa de HCl 2 N). Se separaron las dos capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 13 al 63 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (120 mg, 0,322 mmol, rendimiento del 86 %) como una espuma blanca. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,94 min, [M+H]⁺ = 373,05

Ejemplo 65

30 **[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**

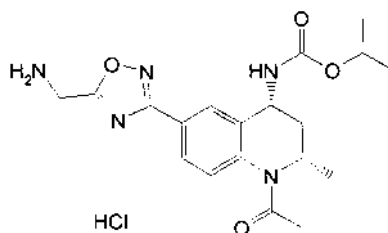


Se cargó un matraz con [(2S,4R)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 58) (80 mg, 0,254 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,423 mg, 0,013 mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (1,8 ml) y metanol (0,200 ml). Se añadió azida de trimetilsililo (0,059 ml, 0,509 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 5 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se repartió la solución entre AcOEt y agua/salmuera (1/1) y se separaron las capas. Se extrajo tres veces la fase acuosa con AcOEt y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo usando MDAP (modificador: bicarbonato de amonio). Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío y se disolvió el residuo en DCM. Se secó la fase orgánica usando un separados de fases, después se concentró a vacío para dar [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (30 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 33,0 %) como una espuma blanca.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,65 min, [M+H]⁺ = 358,15

Ejemplo 66

15 **Clorhidrato de {(2S,4R)-1-acetil-6-[5-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**

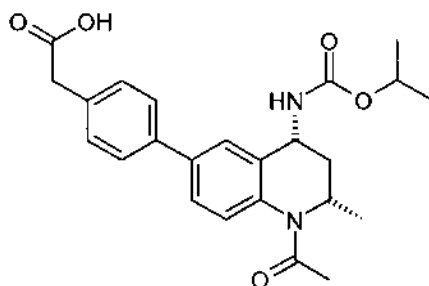


A una solución de ((2S,4R)-1-acetil-6-{5-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 60) (132 mg, 0,271 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 2 ml, 8,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a esta temperatura durante 5 h, después se dejó reposar a 4 °C durante 16 h. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. Se cargó el residuo en un cartucho SCX 2 G y se eluyó con MeOH, después con una solución de NH₃ 2 N en MeOH. Se recogieron las fracciones de amoníaco y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en 1,4-dioxano (3 ml) y se trató la solución con 0,5 ml de HCl (4 N en 1,4-dioxano), después se concentraron a vacío. La trituración del residuo con Et₂O dio clorhidrato de {(2S,4R)-1-acetil-6-[5-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (71 mg, 0,167 mmol, rendimiento del 61,9 %) como un sólido rojo pálido.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,98 min, [M+H]⁺ = 388,1

Ejemplo 67

30 **Ácido 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-[[[(1-metiletil)oxi]carbonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil]acético**

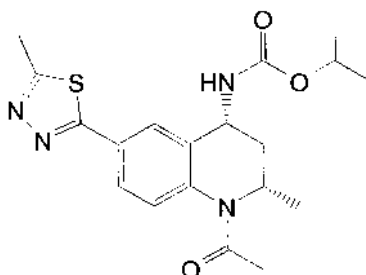


A una solución de {4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-((1-metiletil)oxi)carbonil]amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil]acetato de etilo (para una preparación, véase el intermedio 61) (270 mg, 0,597 mmol) en metanol (6 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidróxido de sodio (2 N en agua, 0,597 ml, 1,193 mmol) y se agitó la mezcla resultante a esta temperatura durante 6 h. Después, se añadieron 0,5 ml de hidróxido de sodio 2 N en agua y se dejó reposar la mezcla resultante durante 16 h. Después, se retiró la mayor parte del metanol a vacío y se repartió el residuo entre agua y Et₂O. Se separaron las capas. Se acidificó la capa acuosa con 2 ml de HCl 2 N en agua y se extrajo dos veces con AcOEt. Se secaron las fracciones de AcOEt combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar ácido {4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-((1-metiletil)oxi)carbonil]amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil]acético (200 mg, 0,471 mmol, rendimiento del 79 %) como una espuma marrón.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,65 min, [M+H]⁺ = 425,21

Ejemplo 68

[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

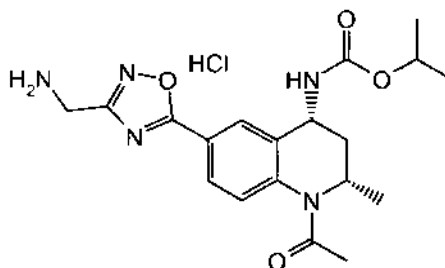


Se cargó un matraz con [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (223 mg, 0,536 mmol), carbonato de potasio (222 mg, 1,607 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (61,9 mg, 0,054 mmol) y 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (125 mg, 0,696 mmol), después se llenó con etanol (3 ml) y tolueno (3 ml). Se desgasificó la mezcla resultante durante 15 min a vacío de suministro interno (con varias desactivaciones con nitrógeno), después se agitó a 100 °C durante 2 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 16 h. Se retiró por filtración el material insoluble y se aclaró con AcOEt. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío y se disolvió el residuo en AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 25 al 100 %) dio un material que después se purificó por MDAP (modificador: bicarbonato de amonio) para dar [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (60 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 28,8 %) como una espuma blanca.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,89 min, [M+H]⁺ = 389,06.

Ejemplo 69

Clorhidrato de {(2S,4R)-1-acetil-6-[3-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

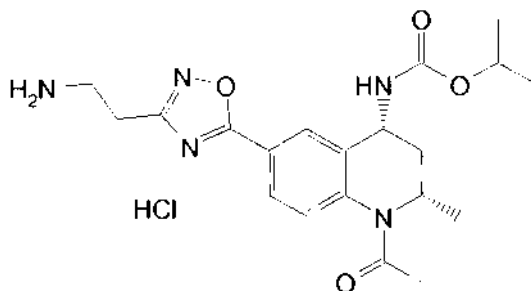


5 A una solución de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{3-[(1,1-dimeteil)oxi]carbonil}amino)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 62) (100 mg, 0,205 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 2 ml, 8 mmol) y se agitó la mezcla resultante a esta temperatura durante 3 h, después a 4 °C durante 16 h, antes de calentarla hasta temperatura ambiente. Se trituró el residuo con Et₂O, después se purificó usando MDAP (modificador: bicarbonato de amonio). Se disolvió el residuo obtenido en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con HCl (4 N en dioxano, 1 ml). Se concentró la mezcla resultante a vacío y se trituró el residuo con Et₂O para dar clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[3-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (9 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 10,35 %).

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,75 min, [M+H]⁺ = 388,12

Ejemplo 70

Clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[3-(2-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo

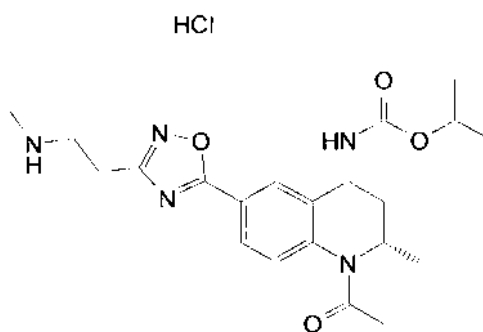


15 A una solución de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{3-[2-((1,1-dimeteil)oxi)carbonil]amino)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 66) (100 mg, 0,199 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 2 ml, 8,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a esta temperatura durante 3 h, después se dejó reposar a 4 °C durante 16 h, antes de calentarla hasta temperatura ambiente. Se trituró el residuo con Et₂O, después se purificó usando MDAP (modificador: bicarbonato de amonio). Se disolvió el residuo obtenido en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con HCl (4 N en 1,4-dioxano, 1 ml). Se concentró la mezcla resultante a vacío y se trituró el residuo con Et₂O para dar clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[3-(2-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (10 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 11,45 %) como un sólido incoloro.

25 CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,77 min, [M+H]⁺ = 402,13

Ejemplo 71

Clorhidrato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{3-[2-(metilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo

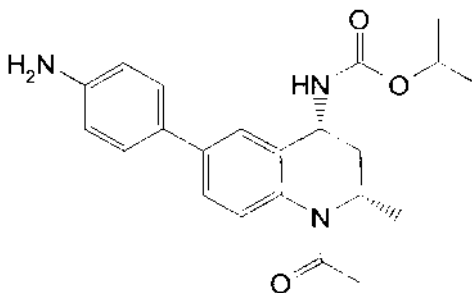


5 A una solución de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(3-{2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil](metil)amino]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 68) (4,125 g, 8,00 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 2 ml, 8,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a esta temperatura durante 3 h, después se dejó reposar a 4 °C durante 16 h antes de calentarla hasta temperatura ambiente. Se trituró el residuo con Et₂O, después se purificó usando MDAP (modificador: bicarbonato de amonio). Se disolvió el residuo obtenido en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con HCl (4 N en 1,4-dioxano, 1 ml). Se concentró la mezcla resultante a vacío y se trituró el residuo con Et₂O para dar clorhidrato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{3-[2-(metilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (14 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 0,387 %) como un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,83 min, [M+H]⁺ = 416,14

Ejemplo 72

[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-aminofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

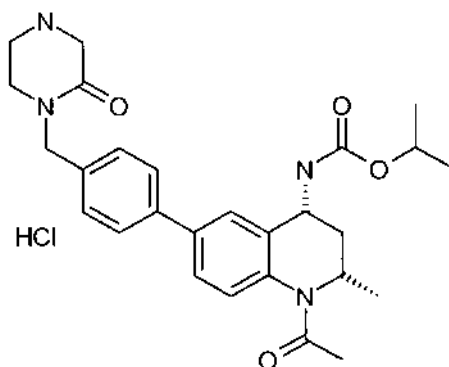


15 Se cargó un matraz con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (739 mg, 2 mmol), [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]amina (570 mg, 2,60 mmol), carbonato de potasio (691 mg, 5,00 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (146 mg, 0,200 mmol), después se llenó con 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3 ml) y se purgó con nitrógeno. Se agitó la mezcla con irradiación de microondas durante 30 min a 120 °C, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró la mayor parte del 1,4-dioxano a vacío y se repartió el residuo entre agua y AcOEt. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa dos veces con AcOEt. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: AcOEt en hexanos del 13 al 63 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-aminofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (660 mg, 1,730 mmol, rendimiento del 87 %) como una espuma amarillo pálido.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,92 min, [M+H]⁺ = 382,19

Ejemplo 73

Clorhidrato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(2-oxo-1-piperazinil)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo

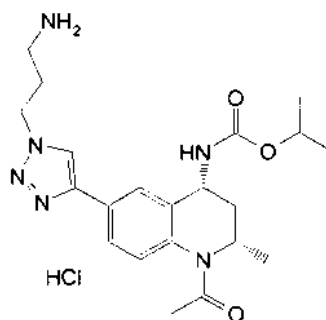


A una solución de 4-({4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil)-3-oxo-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 71) (180 mg, 0,311 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 2 ml, 8,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró a vacío. Se purificó el residuo por MDAP (modificador: bicarbonato de amonio) y se disolvió el aducto obtenido en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con HCl (4 N en Et₂O, 1 ml). Se concentró la mezcla a vacío para dar clorhidrato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(2-oxo-1-piperazinil)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (160 mg, 0,311 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido blanco.

10 CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,82 min, [M+H]⁺ = 479,16

Ejemplo 74

Clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(3-aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo

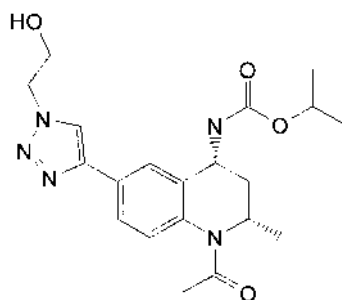


15 Se trató una solución de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-[3-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)propil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 73) (543 mg, 1,055 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) con HCl (4 N en 1,4-dioxano, 4,00 ml, 16 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró a vacío. Se coevaporó el residuo dos veces con tolueno, después se trituroó con Et₂O y se retiró por filtración para dar clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(3-aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (370 mg, 0,771 mmol, rendimiento del 73 %) como un sólido marrón.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,59 min, [M+H]⁺ = 415,22

Ejemplo 75

25 **{(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**

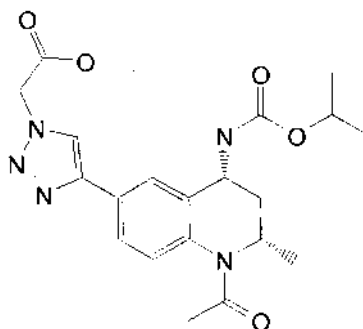


5 A una solución de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 58) (100 mg, 0,318 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida (DMF) (1,8 ml) y metanol (0,200 ml) se le añadieron sucesivamente 2-azidoetanol (55,4 mg, 0,636 mmol) y yoduro de cobre (I) (3,03 mg, 0,016 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 100 °C con irradiación de microondas durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron la capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre un cartucho de Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: MeOH en DCM del 2 al 10 %) dio {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (83 mg, 0,198 mmol, al 62 %) como un sólido blanquecino.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,69 min, [M+H]⁺ = 402,16

Ejemplo 76

15 **Ácido {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]acético**

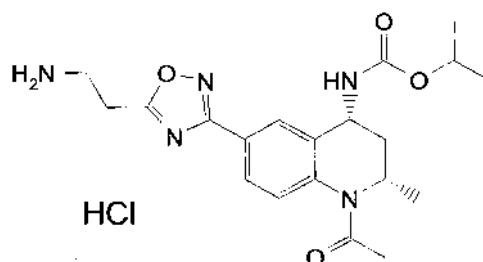


20 A una solución de {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]acetato de metilo (para una preparación, véase el intermedio 75) (250 mg, 0,582 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió una solución acuosa de NaOH 2 M (0,873 ml, 1,746 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 hora, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt y una solución acuosa de NaOH 2 M. Se separaron las capas y se extrajo de nuevo la fase orgánica con una solución acuosa de NaOH 2 M. Se acidificaron las capas orgánicas combinadas hasta pH = 3 usando una solución acuosa de HCl 2 M, después se extrajeron con EtOAc (3x). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre un cartucho de Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar ácido {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]acético (245 mg, 0,566 mmol, al 97 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,67 min, [M+H]⁺ = 416,3

Ejemplo 77

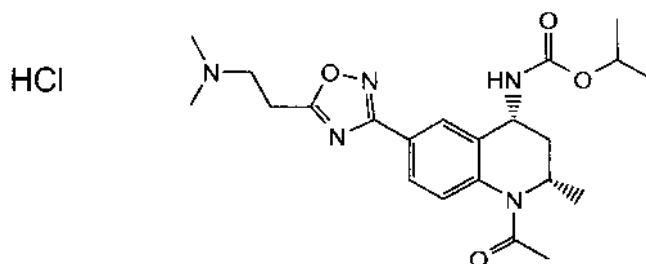
30 **Clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[5-(2-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



Se trató una solución de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[5-[2-(((1,1-dimeteil)oxi)carbonil]amino)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 76) (260 mg, 0,518 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) con HCl (4 N en 1,4-dioxano, 1,00 ml, 4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se le añadió Et₂O (10 ml) y se trituro el precipitado formado, después se retiró por filtración para dar clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[5-(2-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (195 mg, 0,446 mmol, al 86 %) como un sólido blanquecino. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,59 min, [M+H]⁺ = 402,10

Ejemplo 78

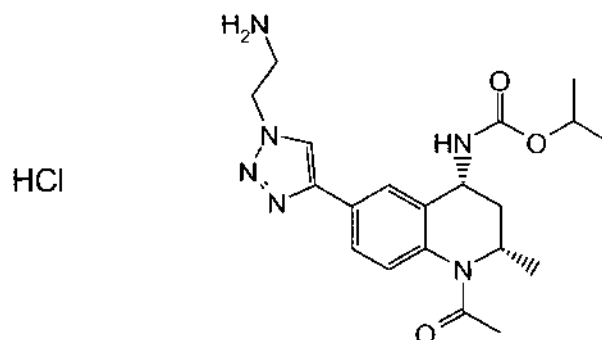
10 **Clorhidrato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[5-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**



Se cargó un matraz con clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[5-(2-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 77) (75 mg, 0,17 mmol), después se llenó con ácido fórmico (0,5 ml) y solución acuosa de formaldehído al 37 % p/p (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 15 min con irradiación de microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (x2). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, después se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 6 %) proporcionó un producto que después se trató con HCl 1 M en Et₂O (0,25 ml). Se evaporó el disolvente para dar clorhidrato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[5-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (25 mg, 0,054 mmol, al 31 %) como un sólido incoloro. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,62 min, [M+H]⁺ = 430,1

Ejemplo 79

25 **Clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo**

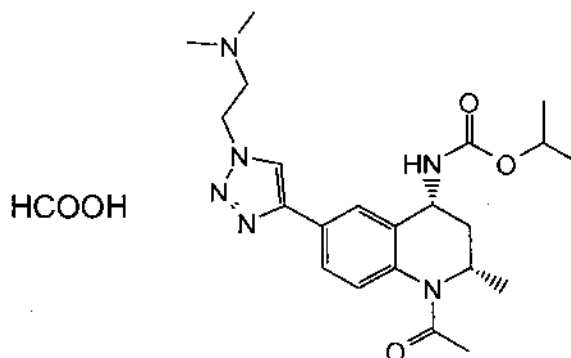


Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2 ml, 8 mmol) a una solución de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-[2-(((1,1-

5 dimetiletil)oxi]carbonil]amino)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 77) (108 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió Et₂O (5 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se retiró por filtración el sólido formado, se lavó con Et₂O y se secó a vacío de suministro interno para dar clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (75 mg, 0,172 mmol, al 80 %) como un sólido incoloro. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,55 min, [M+H]⁺ = 401,1

Ejemplo 80

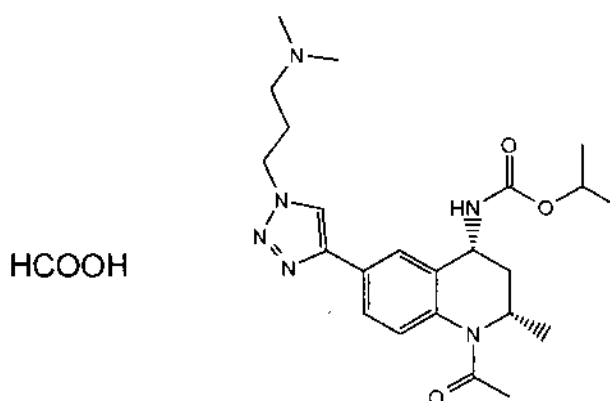
Sal de formiato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



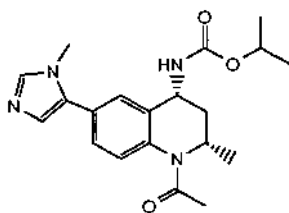
15 Se cargó un matraz con clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 79) (30 mg, 0,075 mmol), después se llenó con ácido fórmico (0,5 ml) y solución acuosa de formaldehído al 37 % p/p (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 15 min con irradiación de microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (x2). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, después se concentró a vacío. La purificación del residuo por MDAP (modificador: ácido fórmico) dio sal de formiato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (17 mg, 0,036 mmol, al 48 %) como un vidrio incoloro. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,59 min, [M+H]⁺ = 429,19

20 Ejemplo 81

Sal de formiato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-[3-(dimetilamino)propil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



30 Se cargó un matraz con clorhidrato de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(3-aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 74) (40 mg, 0,097 mmol), después se llenó con ácido fórmico (0,5 ml) y solución acuosa de formaldehído al 37 % p/p (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 15 min con irradiación de microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (x2). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, después se concentró a vacío. La purificación del residuo por MDAP (modificador: ácido fórmico) dio sal de formiato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-[3-(dimetilamino)propil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (18 mg, 0,037 mmol, al 38 %) como un vidrio incoloro. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,60 min, [M+H]⁺ = 443,12

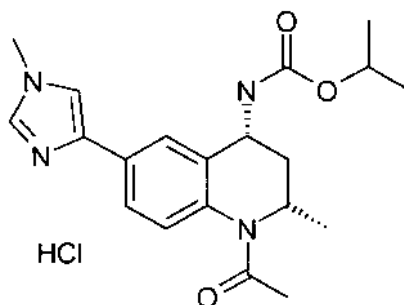
Ejemplo 82**[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**

5 Se agitó una mezcla de 1-metil-5-(tributylestannil)-1*H*-imidazol (200 mg, 0,54 mmol), [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (199 mg, 0,54 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (31 mg, 0,027 mmol) DMF seco desgasificado (5 ml) a 140 °C en nitrógeno durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (20 ml). Se lavó la solución con agua (x2), después salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 6 %) dio

10 [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (27 mg, 0,073 mmol, al 13 %) como un sólido incoloro después de la trituración con AcOEt/hexano. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,59 min, [M+H]⁺ = 402,1

Ejemplo 83

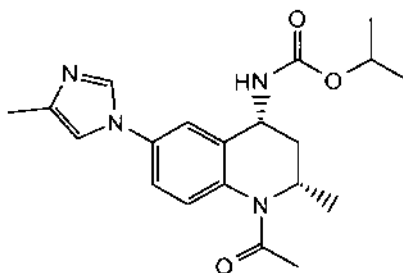
15 **Clorhidrato de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**



20 Se sometió a reflujo una mezcla de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (150 mg, 0,36 mmol), 4-bromo-1-metil-imidazol (0,43 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (42 mg, al 10 % en mol) y carbonato de potasio (199 mg, 1,44 mmol) en tolueno (2 ml) y etanol (2 ml) durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 6 %) dio un residuo que se trató con HCl 1 M en Et₂O (0,5 ml, ligero exceso). Se evaporó el disolvente y se trituró el residuo con Et₂O para dar clorhidrato de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (8 mg, 0,02 mmol, al 5 %) como un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,56 min, [M+H]⁺ = 371,1

Ejemplo 84**[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**



Se preparó y se desgasificó a vacío de suministro interno una solución madre de terc-butanol (5 ml) y agua (10 μ l) y se desactivó varias veces con nitrógeno. Se calentó una mezcla de acetato de paladio (II) (6 mg, 5 mmol) y Xantphos (38 mg, 0,081 mmol) en el disolvente madre (4 ml) a 80 °C durante 1 min con irradiación de microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Después se añadió la solución a una mezcla de 4-metilimidazol (53 mg, 0,65 mmol), [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (200 mg, 0,54 mmol) y carbonato de potasio (112 mg, 0,81 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 110 °C durante 15 h con irradiación de microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró por filtración la parte insoluble. Se retiró la mayor parte de los disolventes a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 6 %) dio [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (3 mg, 0,0081 mmol, al 1,5 %)

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,58 min, [M+H]⁺ = 371,1

Ejemplo 84, procedimiento alternativo

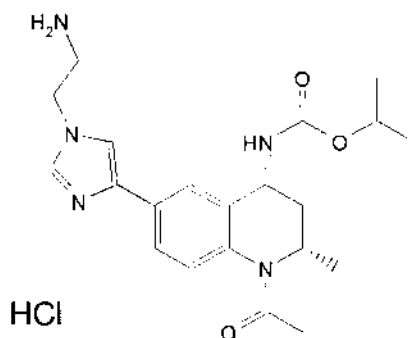
15 [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

Se calentó una mezcla de acetato de paladio (II) (60 mg, 0,267 mmol) y Xantfos (380 mg, 0,797 mmol) en t-butanol (50 ml) y agua (100 μ l) a 90 °C durante 5 min. Después se añadió la solución caliente a una mezcla de 4-metilimidazol (530 mg, 6,46 mmol), [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (2,0 g, 5,4 mmol) y carbonato de potasio (1,12 g, 8,1 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 24 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró por filtración la parte insoluble. Se retiró la mayor parte de los disolventes a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 6 %) dio [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (189 mg, 0,51 mmol, al 9 %)

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,58 min, [M+H]⁺ = 371,1

25 Ejemplo 85

Clorhidrato de {(2S,4R)-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

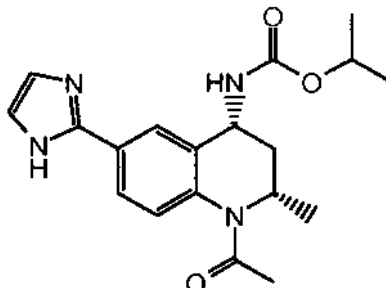


Se trató una solución de ((2S,4R)-1-acetil-6-{1-[2-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]amino}etil)-1H-imidazol-4-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 79) (47 mg, 0,094 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2 ml, 8 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió Et₂O (10 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 15 min. Se retiró por filtración el sólido formado, se lavó con Et₂O y se secó a vacío de suministro interno para dar clorhidrato de {(2S,4R)-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (25 mg, 0,057 mmol, al 61 %) como un sólido marrón.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,45 min, [M+H]⁺ = 400,0

Ejemplo 86

[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(1*H*-imidazol-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

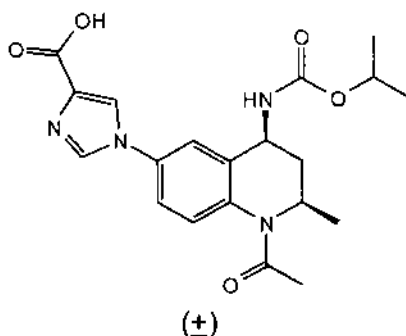


- 5 Se añadió en partes hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 50 mg, 1,25 mmol) a una solución agitada de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 57) (350 mg, 1,1 mmol) en metanol seco (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h, después se trató con aminoacetaldehído dimetilacetaldehído (233 mg, 2,2 mmol) y ácido acético (1 ml, exceso). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con HCl (1 M en agua, 5 ml). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró la mayor parte del metanol a vacío. Se diluyó el residuo con agua (10 ml) y se basificó por la adición de carbonato de potasio sólido (PRECAUCIÓN: se genera gas). Se extrajo la fase acuosa resultante con AcOEt (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 6 %) seguido de trituración del aducto obtenido con Et₂O dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(1*H*-imidazol-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (14 mg, 0,039 mmol, al 3,5 %) como un sólido blanquecino.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,54 min, [M+H]⁺ = 357,0

Ejemplo 87

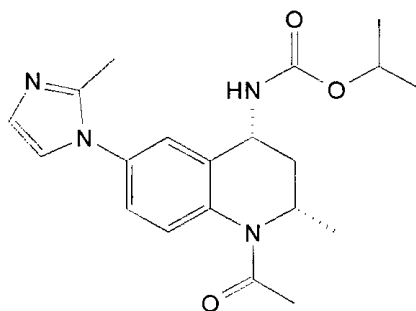
- 20 **Ácido 1-[(*cis*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-4-carboxílico**



- 25 Se agitó una mezcla de 1-[(*cis*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (para una preparación, véase el intermedio 82) (1,8 g, 4,2 mmol), metanol (15 ml) e hidróxido de litio (1 M en agua, 15 ml) a temperatura ambiente durante 6 h, después se retiró la mayor parte del metanol a vacío. Se diluyó el residuo con agua (15 ml) y se acidificó con ácido acético glacial. Se extrajo la fase acuosa resultante con AcOEt (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar ácido 1-[(*cis*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-4-carboxílico (1,1 g, 2,75 mmol, al 65 %) como un sólido incoloro.
- 30 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,62 min, [M+H]⁺ = 401,1

Ejemplo 88

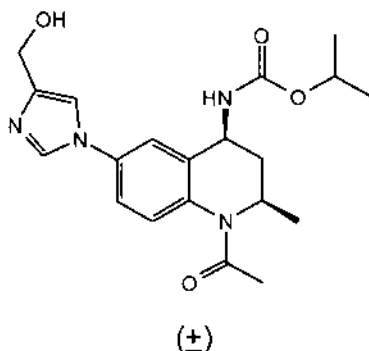
[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



- 5 Se agitó una mezcla de [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (500 mg, 1,2 mmol), 2-metilimidazol (99 mg, 1,2 mmol) y óxido de cobre (I) (10 mg, 0,126 mmol) en metanol (10 ml) en aire a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió otra parte de óxido de cobre (I) (10 mg, 0,126 mmol) y se continuó la agitación durante 48 h. Después, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 5 %) dio [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (167 mg, 0,451 mmol, al 37 %) como una espuma incolora.
- 10 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,55 min, [M+H]⁺ = 371,3

Ejemplo 89

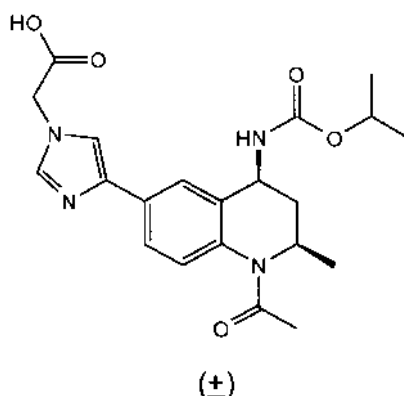
{{(cis)-1-acetil-6-[4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



- 15 Se enfrió una solución de 1-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil]-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (para una preparación, véase el ejemplo 90) (857 mg, 2 mmol) en THF seco (10 ml) hasta 0 °C y se trató con borohidruro de litio 2 M en THF (2 ml, 4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 h, después se repartió entre AcOEt (10 ml) y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml). Se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 10 %) dio {(cis)-1-acetil-6-[4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (440 mg, 1,139 mmol, al 57 %) como una espuma incolora.
- 20 CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,54 min, [M+H]⁺ = 387,21

25 Ejemplo 90

Trifluoroacetato de ácido {4-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil]-1H-imidazol-1-il}acético

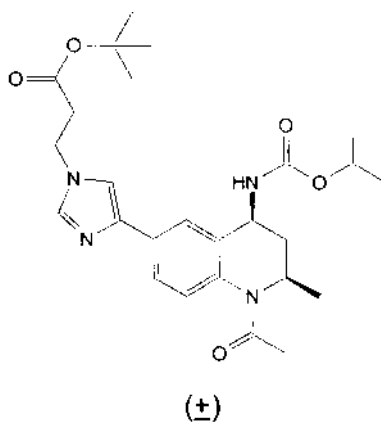


Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente a una solución de {(cis)-4-[1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-imidazol-1-il}acetato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 91) (1,26 g, 2,68 mmol) en DCM (5 ml). Se dejó reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró a vacío. Se coevaporó el residuo dos veces con tolueno, después se trituró con Et₂O para dar trifluoroacetato de ácido {4-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-imidazol-1-il}acético (1,19 g, 2,252 mmol, al 84 %) como un sólido blanquecino.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,56 min, [M+H]⁺ = 415,3

10 Ejemplo 91

3-((cis)-4-[1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-imidazol-1-il)propanoato de 1,1-dimetiletilo

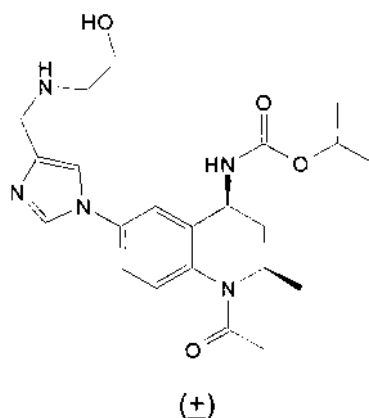


Se dejó reposar una solución de 3-[[4-[2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 93) (1,46 g, 3,3 mmol) en anhídrido acético (3 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, después se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. Se coevaporó el residuo dos veces con tolueno. Su purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 2 %) dio 3-[(cis)-4-[1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-imidazol-1-il]propanoato de 1,1-dimetiletilo (1,055 g, 2,177 mmol, al 66 %) como un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,80 min, [M+H]⁺ = 485,25

Ejemplo 92

[(cis)-1-acetil-6-(4-[[2-hidroxi(1-metiletil)amino]metil]-1H-imidazol-1-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

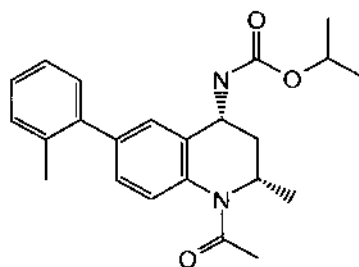


Se añadió en partes peryodinano de Dess-Martin (132 mg, 0,31 mmol) a una suspensión agitada de ((*cis*)-1-acetil-6-[4-(hidroximetil)-1*H*-imidazol-1-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 89) (100 mg, 0,26 mmol) en DCM (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron 5 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agitó la mezcla durante 15 min. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con DCM (5 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (DCM + AcOEt) sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en DCM (5 ml) y metanol (1 ml). Se añadieron etanolamina (63 mg, 1,03 mmol) y ácido acético glacial (15 mg, 15 µl, 0,26 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0,52 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h, después se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por MDAP (modificador: ácido fórmico). Se recogieron las fracciones apropiadas y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo obtenido en agua y se basificó la capa acuosa con K₂CO₃, después se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Se secaron las fase orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar [(*cis*)-1-acetil-6-(4-[[2-(hidroxietil)amino]metil]-1*H*-imidazol-1-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (13 mg, 0,030 mmol, al 12 %) como una espuma incolora.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,55 min, [M+H]⁺ = 430,4

Ejemplo 93

[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

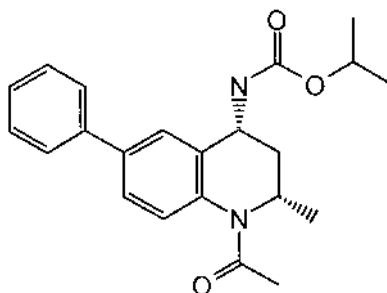


Se desgasificó una mezcla de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (25 mg, 0,068 mmol), ácido (2-metilfenil)borónico (11,97 mg, 0,088 mmol), carbonato de potasio (28,1 mg, 0,203 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,91 mg, 3,39 µmol) en etanol (1 ml) y tolueno (1 ml) a vacío de suministro interno y se desactivó varias veces con nitrógeno, y después se calentó a 100 °C durante 30 min antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de celite y se lavó la parte insoluble con EtOH. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 30 al 60 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (24 mg, 0,063 mmol, al 93 %) como un sólido incoloro.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,20 min, [M+H]⁺ = 381,14

Ejemplo 94

[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

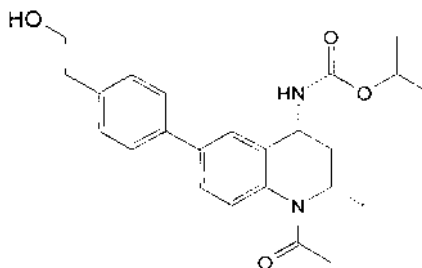


5 Se desgasificó una mezcla de [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (78,6 mg, 0,213 mmol), ácido fenilborónico (31,1 mg, 0,255 mmol), carbonato de potasio (73,5 mg, 0,532 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (12,30 mg, 10,64 μ mol) en etanol (2,5 ml) y tolueno (2,5 ml) a vacío de suministro interno y se desactivó varias veces con nitrógeno, y después se calentó a 100 °C durante 30 min antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de celite y se lavó la parte insoluble con EtOH. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 25 al 55 %) dio [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (71,6 mg, 0,195 mmol, al 92 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,15 min, [M+H]⁺ = 367,13

Ejemplo 95

{(2S,4R)-1-acetil-6-[4-(2-hidroxietil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo

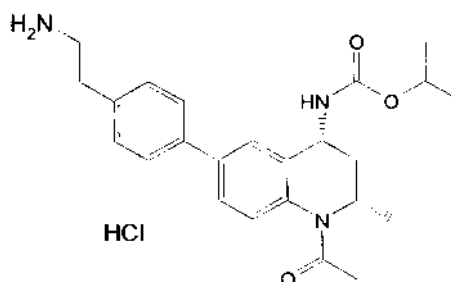


15 Se desgasificó una mezcla de [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (136 mg, 0,327 mmol), 2-(4-bromofenil)etanol (79 mg, 0,392 mmol), carbonato de potasio (113 mg, 0,817 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,87 mg, 0,016 mmol) a vacío de suministro interno durante 15 min y se desactivó varias veces con nitrógeno, después se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 50 min antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío y se repartió el residuo entre AcOEt (20 ml) y agua (15 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 50 al 80 %) dio un residuo que se purificó adicionalmente por MDAP (modificador: formiato de amonio) para dar {(2S,4R)-1-acetil-6-[4-(2-hidroxietil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (42 mg, 0,102 mmol, al 31 %).

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,90 min, [M+H]⁺ = 411,1

Ejemplo 96

Clorhidrato de {(2S,4R)-1-acetil-6-[4-(2-aminoetil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo

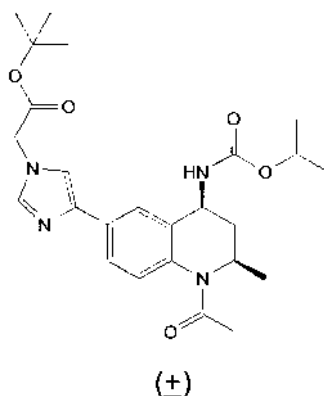


5 Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (3 ml) a una solución de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{4-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)etil]fenil}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 87) (50 mg, 0,098 mmol) en diclorometano (DCM) (3,00 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente en nitrógeno durante 3 h, después se concentró a vacío. Se coevaporó el residuo obtenido con tolueno, después se purificó usando una columna SCX (5 g, elución con 5 volúmenes de columna (VC) de metanol, después 5 VC de NH₃ 2 M en metanol). Se recogieron las fracciones de amoníaco y se concentraron a vacío para dar un residuo que se trató HCl (1,0 M en Et₂O, 2 ml, 2 mmol). Se concentró la mezcla resultante a vacío para dar clorhidrato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{4-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)etil]fenil}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (50 mg, 0,098 mmol, al 80 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,68 min, [M+H]⁺ = 410,3

Ejemplo 97

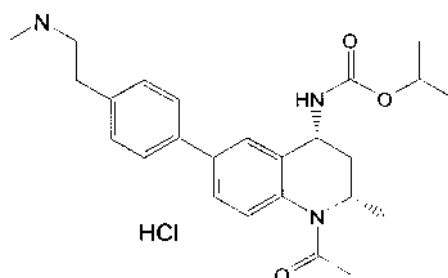
{{(cis)-4-[1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi]carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-1-il}acetato de 1,1-dimetiletilo



15 Se dejó reposar una solución de {(cis)-4-[2-metil-4-(((1-metiletil)oxi]carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-1-il}acetato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 88) (1,0 g, 2,33 mmol) en anhídrido acético (2 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró la mayor parte del disolvente a vacío. Se coevaporó el residuo dos veces con tolueno. La purificación del residuo resultante por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 2 %) dio {(cis)-4-[1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi]carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-1-il}acetato de 1,1-dimetiletilo (862 mg, 1,832 mmol, al 78 %) como un sólido amarillo pálido. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,77 min, [M+H]⁺ = 471,4

Ejemplo 98

25 **Clorhidrato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{4-[2-(metilamino)etil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo**

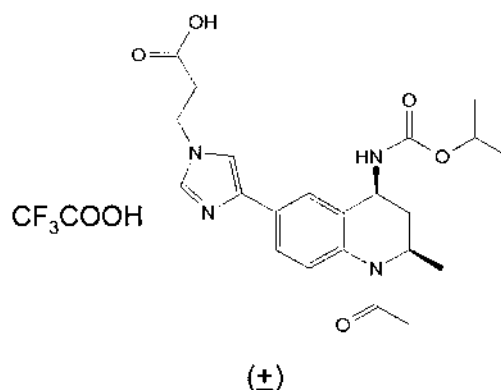


- 5 Se trató una solución de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-{2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}(metil)amino]etil]fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 116) (41,5 mg, 0,079 mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml) con HCl (4 N en 1,4-dioxano, 3 ml, 12,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente en nitrógeno durante 4 h. Se retiró la mayor parte del disolvente a vacío, se trituró el residuo con Et₂O para dar clorhidrato de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{4-[2-(metilamino)etil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (36 mg, 0,078 mmol, al 99 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,68 min, [M+H]⁺ = 424,1

Ejemplo 99

- 10 **Trifluoroacetato de ácido 3-((*cis*)-4-[1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-1-il)propanoico**



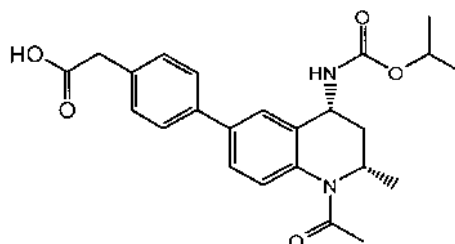
- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 3-((*cis*)-4-[1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-1-il)propanoato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 91) (1,06 g, 2,19 mmol) en DCM (5 ml). Se dejó reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h, después se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. Se coevaporó el residuo dos veces con tolueno, después se trituró con Et₂O para dar trifluoroacetato de ácido 3-((*cis*)-4-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-imidazol-1-il)propanoico (920 mg, 1,696 mmol, al 78 %) como un sólido blanquecino.

- 20 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,57 min, [M+H]⁺ = 429,3

Ejemplo 100

Ácido quinolinil]fenil}acético

{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-



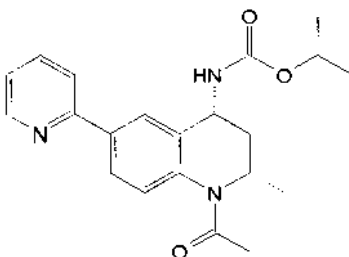
- 25 Se añadió hidróxido de litio (4 N en agua, 1 ml, 4,00 mmol) a una solución de {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-

metiletil)oxi]carbonil]amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}acetato de etilo (para una preparación, véase el intermedio 100) (32,6 mg, 0,072 mmol) en metanol (3 ml). Se agitó la mezcla resultante en nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 h, después se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt (30 ml) y agua (15 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por MDAP (modificador: ácido fórmico) dio ácido {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi]carbonil]amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}acético (23,8 mg, 0,056 mmol, al 78 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,66 min, [M+H]⁺ = 425,13

10 Ejemplo 101

[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

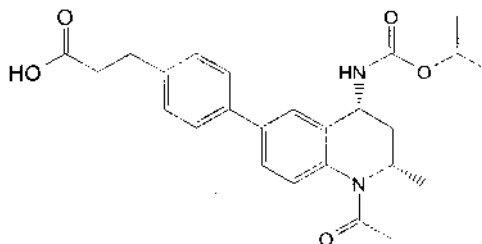


Se desgasificó una mezcla de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (108 mg, 0,259 mmol), 2-cloropiridina (35,3 mg, 0,311 mmol), carbonato de potasio (108 mg, 0,778 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (14,99 mg, 0,013 mmol) en etanol (2,5 ml) y tolueno (2,5 ml) durante 15 min a vacío de suministro interno y se desactivó varias veces con nitrógeno, y después se calentó a 100 °C durante 1 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente y repartirla entre AcOEt (30 ml) y agua (15 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por MDAP (fase inversa, agua/acetronitrilo, modificador: bicarbonato de amonio) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (32,1 mg, 0,087 mmol, al 34 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,95 min, [M+H]⁺ = 368,11

Ejemplo 102

25 Ácido 3-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi]carbonil]amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}propanoico



Se añadió hidróxido de litio (1 N en agua, 2 ml, 2,000 mmol) a una solución de 3-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi]carbonil]amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}propanoato de etilo (para una preparación, véase el intermedio 101) (39,7 mg, 0,085 mmol) en metanol (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h, después se retiró la mayor parte del disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt (30 ml), agua (20 ml) y ácido acético glacial (0,5 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con AcOEt (20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar ácido 3-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi]carbonil]amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}propanoico (35,8 mg, 0,082 mmol, al 96 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,68 min, [M+H]⁺ = 439,17

Ejemplo 103 y 104

[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo y [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



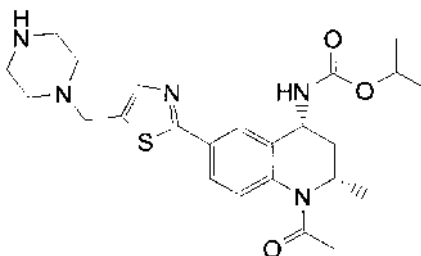
5

Se agitó una mezcla de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (2,42 g, 5,81 mmol), 4-metil-1*H*-imidazol (0,716 g, 8,72 mmol) y óxido de cobre (I) (0,166 g, 1,163 mmol) en metanol (15 ml) en aire durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió una parte extra de óxido de cobre (I) (0,166 g, 1,163 mmol) y se agitó la mezcla resultante en aire a la misma temperatura durante 60 h, después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt (100 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con AcOEt (50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: *i*-propanol en hexanos del 0-20 %) dio un residuo (1,1 g) que se purificó adicionalmente por cromatografía: Procedimiento de prep: Se inyectaron aproximadamente 200 mg disueltos en 2 ml de EtOH y 2 ml de heptano; inyección; se inyectaron 4 ml de la solución de muestra anterior en la columna. EtOH/heptano al 50 %, *c* = 75 ml/min, longitud de onda 215 nm, 4. Ref 550.100. Columna de 5 cm x 20 cm Chiralpak IC (20 μ m) Número total de inyecciones 7; Recogida de fracciones: se agruparon las fracciones de 12-16 min y se etiquetaron como isómero 1; se agruparon las fracciones de 18-25 min y se etiquetaron como isómero 2. Después, se concentraron ambas fracciones agrupadas de los isómeros 1 y 2 a vacío y se transfirieron a matraces pesados para su análisis final como se describe por el procedimiento analítico anterior. Se demostró que el isómero 1 era [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (629 mg, 1,70 mmol, al 28 %) y se demostró que el isómero 2 era [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (364 mg, 0,983 mmol, al 17 %)

25 CLEM (procedimiento G): [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo Tiempo de retención 0,83 min, [M+H]⁺ = 371,23; [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo: tiempo de retención 0,81 min, [M+H]⁺ = 371,16

Ejemplo 105

30 **[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[5-(1-piperazinilmetil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**



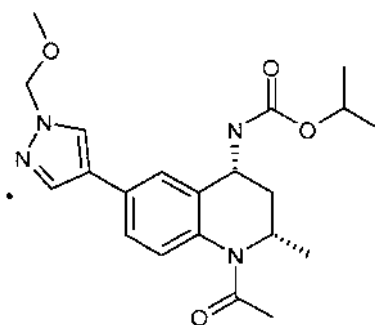
35 Se disolvieron 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (48,2 mg, 0,259 mmol), [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 106) (104 mg, 0,259 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg, 1,036 mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 h antes de tratarla con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las dos capas usando un cartucho de separación de fases y se concentró la fase orgánica a vacío. Se cargó el residuo en un cartucho SCX 20 G que se eluyó con MeOH, después con una solución de NH₃ 2 M en MeOH. Se concentraron las fracciones de amoníaco a vacío para dar un residuo
40 que se disolvió en DCM (3 ml) y se trató con TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). Después de 1 h, se concentró la mezcla a

vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM del 1 al 10 %) dio ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[5-(1-piperazinilmetil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (70 mg, 0,148 mmol, rendimiento del 57,3 %).

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,64 min, [M+H]⁺ = 472,13

5 Ejemplo 106

((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[1-[(metiloxi)metil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo

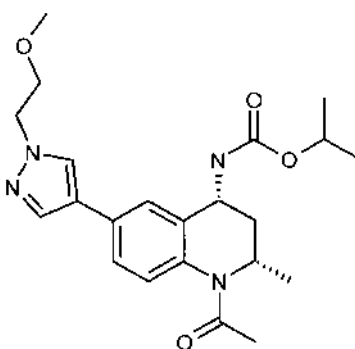


10 Se cargó un matraz con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (0,185 g, 0,500 mmol) (para una preparación, véase el ejemplo 4), 1-[(metiloxi)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (para una preparación, véase el intermedio 94) (143 mg, 0,600 mmol), K₂CO₃ (90 mg, 0,650 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (28,9 mg, 0,025 mmol), después se llenó con EtOH (1 ml) y tolueno (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 18 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la
15 capa acuosa con AcOEt y se lavaron la fases orgánicas combinadas con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo usando MDAP (modificador: ácido fórmico) dio ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[1-[(metiloxi)metil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (42,2 mg, 0,105 mmol, al 20 %) como una espuma blanquecina.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,84 min, [M+H]⁺ = 401,08

20 Ejemplo 107

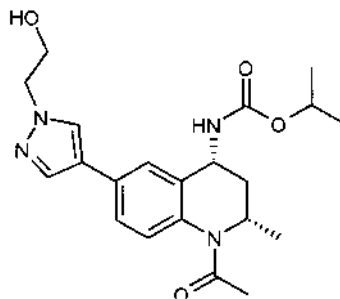
((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[1-[2-(metiloxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo



25 Se cargó un matraz con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (0,185 g, 0,500 mmol), 1-[2-(metiloxi)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (para una preparación, véase el intermedio 117) (151 mg, 0,600 mmol), K₂CO₃ (90 mg, 0,650 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (28,9 mg, 0,025 mmol), después se llenó con EtOH (1 ml) y tolueno (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 18 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la
30 capa acuosa con AcOEt y se lavaron la fases orgánicas combinadas con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo usando MDAP (modificador: ácido fórmico) dio un aceite que se disolvió en 1,4-dioxano, se congeló usando un baño de acetona enfriado con CO₂ sólido y se dejó en un liofilizador durante 16 h para dar ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[1-[2-(metiloxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (84,7 mg, 0,204 mmol, al 37 %) como un sólido blanco. CLEM (procedimiento A):
35 Tiempo de retención 0,84 min, [M+H]⁺ = 415,15

Ejemplo 108

{(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo

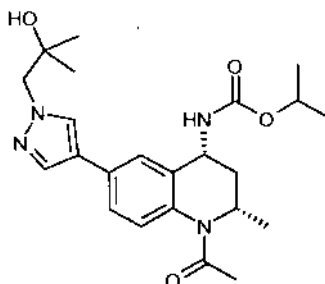


- 5 Se cargó un matraz con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (0,185 g, 0,500 mmol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]etanol (para una preparación, véase el intermedio 118) (143 mg, 0,600 mmol), K₂CO₃ (90 mg, 0,650 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (28,9 mg, 0,025 mmol), después se llenó con EtOH (1 ml) y tolueno (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 18 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con AcOEt y se lavaron la fases orgánicas combinadas con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo usando MDAP (modificador: ácido fórmico) dio un aceite que se disolvió en 1,4-dioxano, se congeló usando un baño de acetona enfriado con CO₂ sólido y se dejó en un liofilizador durante 16 h para dar {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (33,3 mg, 0,083 mmol, al 15 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,73 min, [M+H]⁺ = 401,15

Ejemplo 109

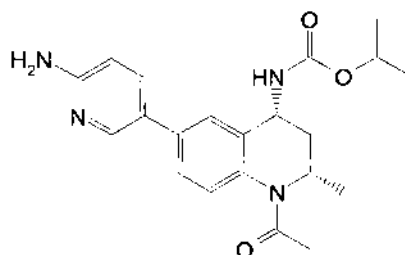
{(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo



- 20 Se cargó un matraz con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (0,185 g, 0,500 mmol), 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-propanol (para una preparación, véase el intermedio 119) (160 mg, 0,600 mmol), K₂CO₃ (90 mg, 0,650 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (28,9 mg, 0,025 mmol), después se llenó con EtOH (1 ml) y tolueno (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 18 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre AcOEt (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con AcOEt y se lavaron la fases orgánicas combinadas con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo usando MDAP (modificador: ácido fórmico) dio un aceite que se disolvió en 1,4-dioxano, se congeló usando un baño de acetona enfriado con CO₂ sólido y se dejó en un liofilizador durante 16 h para dar {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (73,4 mg, 0,171 mmol, al 32 %) como un sólido blanco. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,81 min, [M+H]⁺ = 429,10

Ejemplo 110

[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

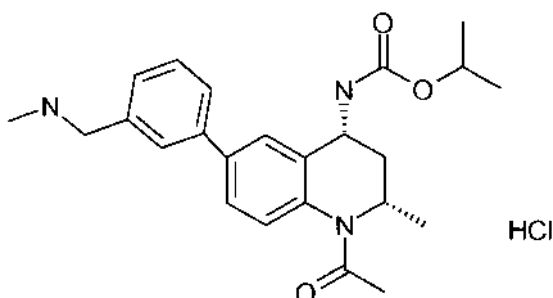


Se combinaron [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (1 g, 2,71 mmol) (para una preparación, véase el ejemplo 4) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinamina (0,487 g, 2,213 mmol) en etanol (4,7 ml) y tolueno (4,70 ml) para dar una solución amarillo claro. Se añadió K₂CO₃ (0,449 g, 3,25 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,156 g, 0,135 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 90 °C en nitrógeno durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre agua (40 ml) y EtOAc (50 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (50 ml) y se lavaron la fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 12 al 63 % seguido de (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM al 10 %) dio un residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM del 1 al 5 %) para dar [(2S,4R)-1-acetil-6-(6-amino-3-piridinil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (0,74 g, 1,885 mmol, rendimiento del 69,6 %) como una espuma amarilla.

CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,61 min, [M+H]⁺ = 383,12

15 Ejemplo 111

Clorhidrato de ((2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{3-[(metilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo

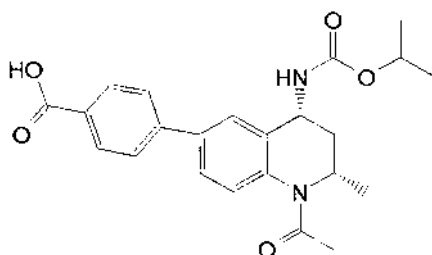


Se mezclaron juntos [(3-bromofenil)metil]metilamina (0,059 ml, 0,432 mmol), [(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 52) (150 mg, 0,360 mmol) y carbonato de potasio (74,7 mg, 0,540 mmol) en etanol (1,2 ml) y tolueno (1,2 ml) y se desgasificó la mezcla de reacción usando vacío de suministro interno y se desactivó varias veces con nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20,82 mg, 0,018 mmol) y se desgasificó de nuevo la reacción y después se agitó en nitrógeno a 90 °C durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (15 ml) y agua (5 ml) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con salmuera (5 ml), se secó usando un separador de fases y se concentró a vacío para dar un primer residuo. Se lavó la fase acuosa con más EtOAc (20 ml) y se secó la fase orgánica usando un separador de fases, después se concentró a vacío para dar un segundo residuo, que se mezcló con el primero. La purificación de los residuos combinados por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM del 5 al 25 %) dio un residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: (NH₃ 2 M en MeOH) en AcOEt del 5 al 25 %) para dar un segundo residuo. Se disolvió este residuo en DCM (3 ml) y se le añadió HCl (1,25 M en MeOH, 0,129 ml, 0,161 mmol). Se concentró la mezcla resultante a vacío para dar clorhidrato de ((2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{3-[(metilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (50 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 29,6 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,69 min, [M+H]⁺ = 410,1

Ejemplo 112

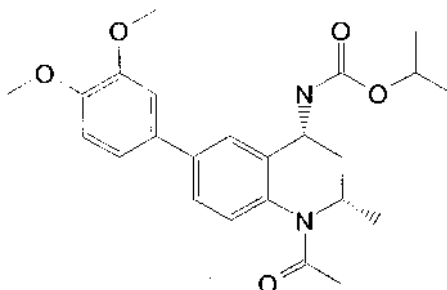
Ácido 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico



5 A una solución de 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo (para una preparación, véase el intermedio 107) (20 mg, 0,047 mmol) en etanol (0,5 ml) se le añadió NaOH (1 M en agua, 0,188 ml, 0,188 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró a vacío. La purificación del residuo usando MDAP dio ácido 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico (12 mg, 0,029 mmol, al 62 %) como un sólido blanco. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,88 min, [M+H]⁺ = 411,21

Ejemplo 113

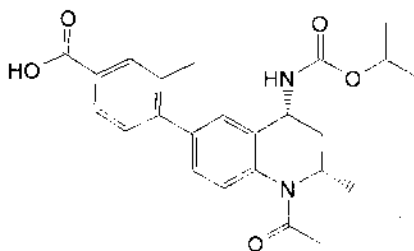
{(2S,4R)-1-acetil-6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



10 Se cargó un matraz con 2-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,429 g, 1,625 mmol), [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (0,5 g, 1,354 mmol), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1,5 ml, 1,354 mmol) y aducto de bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-DCM (0,111 g, 0,135 mmol), después se llenó con 1,4-dioxano (7 ml).
 15 Se desgasificó la mezcla resultante burbujeando nitrógeno en ella, se agitó a 100 °C durante 1 h con irradiación de microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml) y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por
 20 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 0 al 60 %) dio {(2S,4R)-1-acetil-6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (327 mg, 0,766 mmol, al 56,6 %). CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 1,02 min, [M+H]⁺ = 427,18

Ejemplo 114

Ácido 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoico

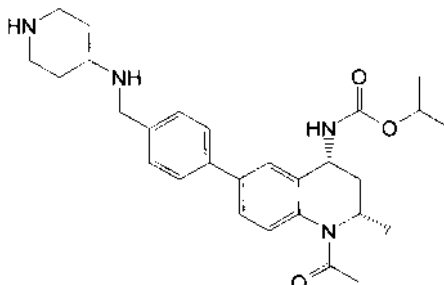


25 Se trató una solución de 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoato de metilo (para una preparación, véase el intermedio 108) (20 mg, 0,046 mmol) en etanol (0,5 ml) con NaOH (1 M en agua, 0,182 ml, 0,182 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se llevó a 0,9 ml por la adición de una mezcla de disolventes de DMSO/CH₃CN 1:1 y se purificó por
 30 MDAP para dar ácido 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoico (16 mg, 0,038 mmol, al 83 %) como un sólido blanco. CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención

0,91 min, [M+H]⁺ = 425,18

Ejemplo 115

((2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(4-piperidinilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo



5

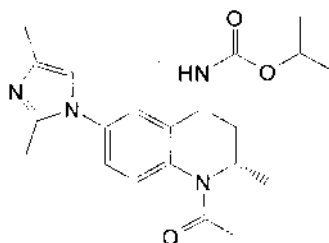
Se trató una solución de 4-[[{4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil]metil]amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 109) (605 mg, 1,045 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) con TFA (1 ml, 12,98 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se concentró a vacío. Se cargó el residuo en una columna SCX 20 G y se eluyó con MeOH, después con NH₃ 2 N en MeOH. Se combinaron las fracciones de amoníaco y se concentraron a vacío para dar ((2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(4-piperidinilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (443 mg, 0,879 mmol, al 84 %) como un sólido blanco viscoso.

10

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,55 min, [M+H]⁺ = 479,2

Ejemplo 116

15 **[(2S,4R)-1-acetil-6-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**



20

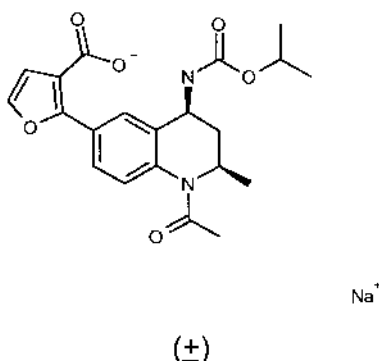
Se agitó una mezcla de {(2S,4R)-1-acetil-6-[acetil(2-oxopropil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el intermedio 110) (130 mg, 0,322 mmol), acetato de amonio (124 mg, 1,611 mmol) y ácido acético (2 ml, 34,9 mmol) a 120 °C en nitrógeno durante 24 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se basificó con NaOH (2 N en agua). Después, se repartió la mezcla entre AcOEt (10 ml) y agua (5 ml) y se separaron las fases. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt al 100 %, después MeOH en DCM del 0 al 10 %) dio [(2S,4R)-1-acetil-6-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (28 mg, 0,062 mmol, al 19 %) como una goma amarilla.

25

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,59 min, [M+H]⁺ = 385,3

Ejemplo 117

30 **2-[(cis)-1-acetil-2-metil-4-({[(1-metiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-furanocarboxilato de sodio**

Na⁺

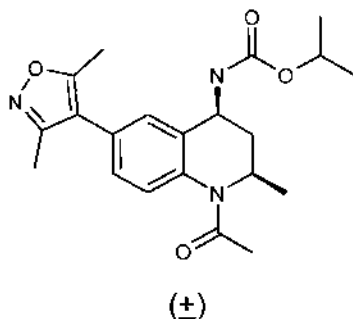
(±)

Se cargó un matraz con (1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (100 mg, 0,271 mmol), carbonato de potasio (74,9 mg, 0,542 mmol), ácido 2-(dihidroxiboranil)-3-furanocarboxílico (50,7 mg, 0,325 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol), después se llenó con etanol (1 ml) y tolueno (1 ml) y se sometió la mezcla resultante a reflujo en nitrógeno durante 21 h, después de enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre una solución acuosa 2 M de HCl (40 ml) y EtOAc (40 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo usando MDAP (modificador: ácido trifluoroacético) dio un residuo que se trató con una solución acuosa 2 M de NaOH (2,25 x 10⁻² ml, 4,50 mmol). Se retiró por filtración el precipitado formado y se secó a vacío de suministro interno para dar 2-[(2R,4S)-1-acetil-2-metil-4-((1-metiletil)oxi)carbonil]amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-furanocarboxilato de sodio (18 mg, 0,040 mmol, al 15 %) como un sólido de color crema.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,86 min, [M+H]⁺ = 400,95

Ejemplo 118

15 **[(cis)-1-acetil-6-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**



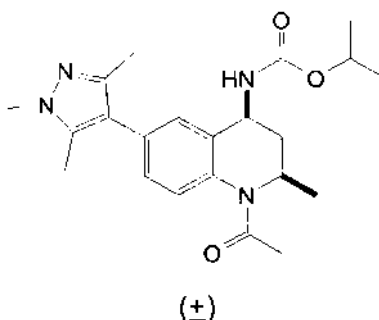
(±)

Se cargó un matraz con (1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (100 mg, 0,271 mmol), carbonato de potasio (74,9 mg, 0,542 mmol), ácido 3,5-dimetil-4-isoxazolilborónico (45,8 mg, 0,325 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol), después se llenó con etanol (1 ml) y tolueno (1 ml) y se sometió la mezcla resultante a reflujo en nitrógeno durante 20 h. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo durante 40 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (40 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 0 al 66 %) dio [(cis)-1-acetil-6-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (42 mg, 0,103 mmol, al 38 %) como un aceite incoloro.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,98 min, [M+H]⁺ = 395,1

Ejemplo 119

30 **[(cis)-1-acetil-2-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo**

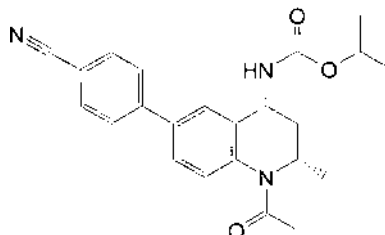


Se cargó un matraz con (1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 61) (100 mg, 0,271 mmol), carbonato de potasio (74,9 mg, 0,542 mmol), 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (77 mg, 0,325 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,65 mg, 0,014 mmol), después se llenó con etanol (1 ml) y tolueno (1 ml) y se sometió la mezcla resultante a reflujo en nitrógeno durante 18 h, después de enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (40 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 0 al 50 %) dio [(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (33 mg, 0,078 mmol, al 29 %) como un sólido amarillo oscuro.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,73 min, [M+H]⁺ = 399,03

Ejemplo 120

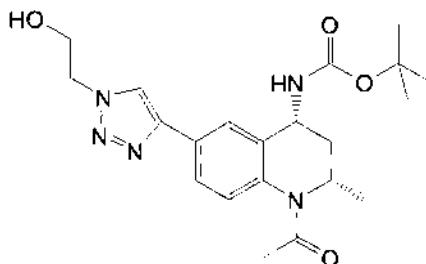
[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-cianofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo



Se cargó un matraz con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (200 mg, 0,542 mmol), carbonato de potasio (150 mg, 1,083 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,26 mg, 5,42 μmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (149 mg, 0,650 mmol), después se llenó con etanol (2 ml) y tolueno (2 ml) y se agitó la mezcla resultante en nitrógeno a 90 °C durante 16 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (60 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: AcOEt en hexanos del 10 al 55 %) dio [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-cianofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (176 mg, 0,45 mmol, al 83 %) como un sólido blanco. CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 1,03 min, [M+H]⁺ = 392,0

Ejemplo 121

{(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

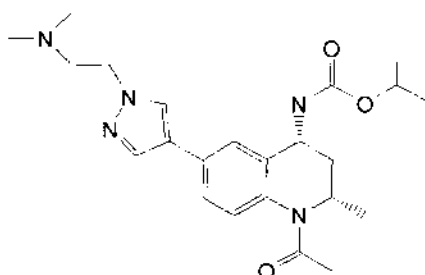


Se cargó un matraz con 2-azidoetanol (318 mg, 3,65 mmol) y yoduro de cobre (I) (17,40 mg, 0,091 mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (13 ml) y metanol (1,5 ml). Se trató esta mezcla con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 113) (600 mg, 1,827 mmol) y se la mezcla resultante a 100 °C durante 2 h con irradiación de microondas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. Se separaron las capas y se extrajo tres veces la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas dos veces con salmuera y después se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: MeOH en DCM del 0 al 5 %) dio {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (659 mg, 1,523 mmol, rendimiento del 83 %).

10 CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,76 min, [M+H]⁺ = 416,3

Ejemplo 122

[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

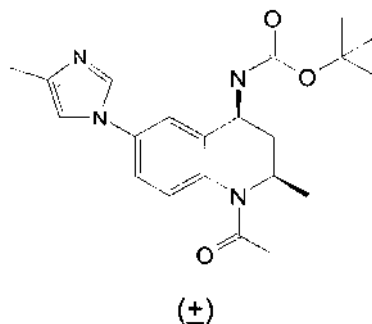


15 Se disolvieron [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación, véase el ejemplo 4) (0,24 g, 0,650 mmol), hidróxido de potasio (1,300 ml, 1,300 mmol), N,N-dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]etanamina (para una preparación, véase el intermedio 115) (0,190 g, 0,715 mmol) y dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil)paladio (II) (0,03 g, 0,044 mmol) en etanol (10 ml) y 1,2-dimetoxietano (DME) (10,00 ml) y se desgasificó la mezcla resultante a vacío de suministro interno con varias desactivaciones con nitrógeno, después se sometió a reflujo durante tres horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se dejó reposar durante 16 h, después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml) y se separaron las capas. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: (NH₃ 2 M en MeOH) en DCM del 0 al 10 %) dio ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (137 mg, 0,320 mmol, rendimiento del 49,3 %) como un aceite color ámbar.

20 CLEM (procedimiento A): Tiempo de retención 0,87 min, [M+H]⁺ = 428,20

Ejemplo 123

[(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



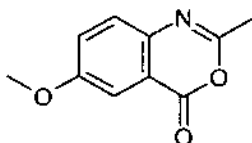
30 Se agitó una mezcla de [2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el intermedio 102) (273 mg, 0,797 mmol) y anhídrido acético (3 ml, 0,797 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno durante 24 h, después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se dejó reposar durante 48 h. Después, se extrajo la fase acuosa con AcOEt (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera. Se extrajeron las fases acuosas combinadas con AcOEt (30 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, después se concentraron a vacío para dar [(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (255 mg, 0,663

mmol, al 83 %) como un sólido blanco.

CLEM (procedimiento G): Tiempo de retención 0,89 min, $[M+H]^+ = 385,21$

Compuestos de referencia

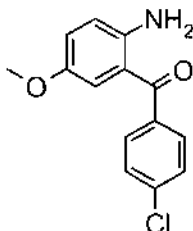
Compuesto de referencia A: 2-metil-6-(metiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona



5

Se sometió a reflujo una solución de ácido 5-metoxiantranílico (Lancaster) (41,8 g, 0,25 mol) en anhídrido acético (230 ml) durante 3,5 h antes de concentrarlo a presión reducida. Después, se concentró el compuesto en bruto dos veces en presencia de tolueno antes de filtrarlo y lavarlo dos veces con éter para proporcionar el compuesto del título (33,7 g, rendimiento del 71 %) como un sólido marrón. CL/EM (procedimiento D): m/z 192 $[M+H]^+$, tR 1,69 min.

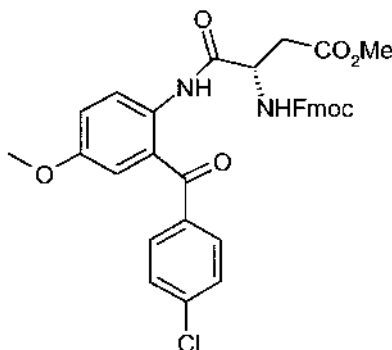
10 Compuesto de referencia B: [2-amino-5-(metiloxi)fenil](4-clorofenil)metanona



15 A una solución de 2-metil-6-(metiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (para una preparación, véase el compuesto de referencia A) (40,0 g, 0,21 mol) en una mezcla de tolueno/éter (2/1) (760 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de bromuro de 4-clorofenilmagnesio (170 ml, 1 M en Et₂O, 0,17 mol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de desactivarla con HCl 1 N (200 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 150 ml) y se lavaron las orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, se disolvió el compuesto en bruto en EtOH (400 ml) y se le añadió HCl 6 N (60 ml). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h antes de concentrarla a un tercio de su volumen. Se filtró el sólido resultante y se lavó dos veces con éter antes de suspenderlo en EtOAc y neutralizarlo con NaOH 1 N. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 150 ml) y se lavaron las orgánicas combinadas con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (39 g, rendimiento del 88 %); CL/EM (procedimiento D): m/z 262 $[M+H]^+$, tR 2,57 min.

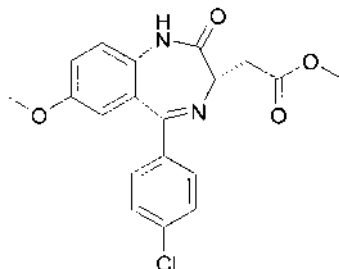
20

25 Compuesto de referencia C: N¹-[2-[(4-clorofenil)carbonil]-4-(metiloxi)fenil]-N²-{[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil}-L-α-asparaginato de metilo



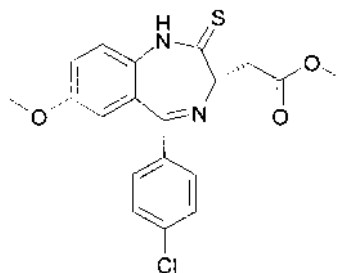
30 Se disolvió cloruro de N-[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil}-L-α-aspartil metilo (Int. J. Peptide Protein Res. 1992, 40, 13-18) (93 g, 0,24 mol) en CHCl₃ (270 ml) y se le añadió [2-amino-5-(metiloxi)fenil](4-clorofenil)metanona (para una preparación, véase el compuesto de referencia B) (53 g, 0,2 mol). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 1 h antes de enfriarla y concentrarla al 60 % de su volumen. Se añadió éter a 0 °C y se filtró y desechó el precipitado resultante. Se concentró el filtrado a presión reducida y se usó sin purificación adicional.

Compuesto de referencia D: [(3S)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo



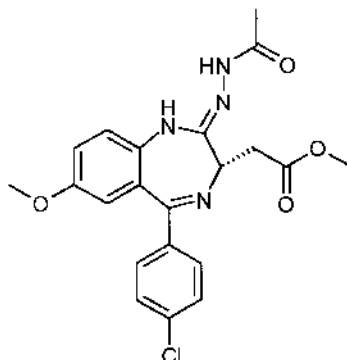
- 5 A una solución de N1-[2-[(4-clorofenil)carbonil]-4-(metiloxi)fenil]-N2-[[[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil]L- α -asparaginato de metilo (para una preparación, véase el compuesto de referencia C) (se suponen 0,2 mol) en DCM (500 ml) se le añadió Et₃N (500 ml, 3,65 mol) y se sometió la mezcla resultante a reflujo durante 24 h antes de concentrarla. Se disolvió la amina en bruto resultante en 1,2-DCE (1,5 l) y se le añadió con cuidado AcOH (104 ml, 1,8 mol). Después, se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h antes de concentrarla a vacío y disolverla en DCM. Se lavó la capa orgánica con HCl 1 N y se extrajo la capa acuosa con DCM (x3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas dos veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el sólido en bruto en MeCN, lo que dio lugar al compuesto del título (51 g) como un sólido amarillo pálido. Se pudo concentrar y recristalizar el filtrado en MeCN para dar otros 10 g del producto deseado R_f = 0,34 (DCM/MeOH: 95/5). HRMS (M+H)⁺ calculado para C₁₉H₁₈³⁵ClN₂O₄ 373,0955; hallado 373,0957.

15 **Compuesto de referencia E: [(3S)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo**



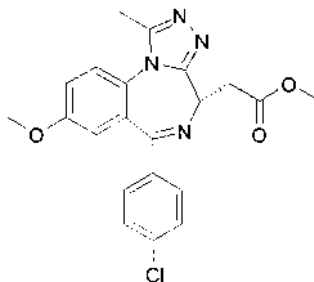
- 20 Se agitó una suspensión de P₄S₁₀ (36,1 g, 81,1 mmol) y Na₂CO₃ (8,6 g, 81,1 mmol) en 1,2-DCE (700 ml) a temperatura ambiente durante 2 h antes de añadirle [(3S)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo (para una preparación, véase el compuesto de referencia D) (16,8 g, 45,1 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 70 °C durante 2 h antes de enfriarla y filtrarla. Se lavó el sólido dos veces con DCM y se lavó el filtrado con NaHCO₃ sat. y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1) para obtener el compuesto del título (17,2 g, rendimiento del 98 %) como un sólido amarillento. CL/EM (procedimiento D): m/z 389 [M(³⁵Cl)+H]⁺, tR 2,64 min HRMS (M+H)⁺ calculado para C₁₉H₁₈³⁵ClN₂O₃S 389,0727; hallado 389,0714.

Compuesto de referencia F: [(3S)-2-[(1Z)-2-acetilhidrazino]-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-3H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo



5 A una suspensión de [(3S)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo (para una preparación, véase el compuesto de referencia E (9,0 g, 23,2 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota hidrazina monohidratada (3,4 ml, 69,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a entre 5 °C y 15 °C antes de enfriarla a 0 °C. Después, se le añadió lentamente Et₃N (9,7 ml, 69,6 mmol) y se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (7,95 ml, 69,6 mmol). Después, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrarla a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto en DCM y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en bruto (9,7 g, rendimiento del 98 %), que se usó sin purificación adicional. R_f = 0,49 (DCM/MeOH : 90/10).

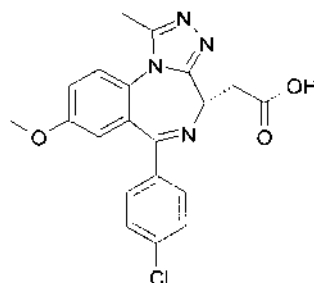
10 **Compuesto de referencia G:** [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de metilo



15 Se suspendió el [(3S)-2-[(1Z)-2-acetilhidrazino]-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-3H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo en bruto (para una preparación, véase el compuesto de referencia F) (se suponen 9,7 g) en THF (100 ml) y se le añadió AcOH (60 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 días antes de concentrarla a presión reducida. Se trituró el sólido en bruto en i-Pr₂O y se filtró para dar el compuesto del título (8,7 g, al 91 % durante 3 etapas) como un sólido blanquecino.

HRMS (M+H)⁺ calculado para C₂₁H₂₀ClN₄O₃ 411,1229; hallado 411,1245.

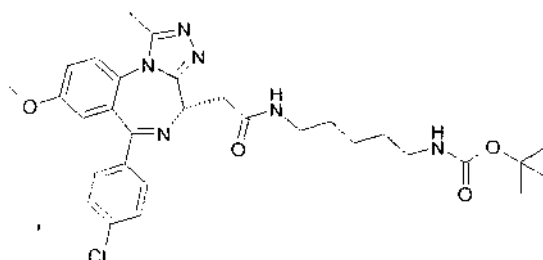
Compuesto de referencia H: Ácido [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acético



20 A una solución de [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de metilo (para una preparación, véase el compuesto de referencia G) (7,4 g, 18,1 mmol) en THF (130 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 1 N (36,2 ml, 36,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 5 h antes de desactivarla con HCl 1 N (36,2 ml) y concentrarla a vacío. Después, se añade agua y se extrajo la capa acuosa con DCM (x3) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (7 g, rendimiento del 98 %) como un sólido amarillo pálido.

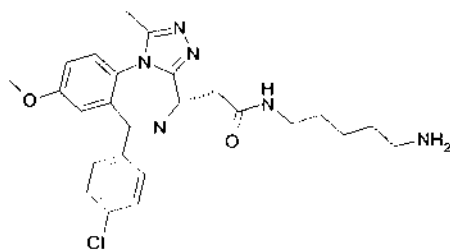
25 CL/EM (procedimiento D): m/z 397 [M+H]⁺

30 **Compuesto de referencia I:** [5-([(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetil)amino]pentil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se agitó una mezcla de ácido [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acético (para una preparación, véase el compuesto de referencia H) (1,0 g, 2,5 mmol), HATU (1,9 g, 5 mmol) y DIPEA (0,88 ml, 5 mmol) durante 80 minutos a temperatura ambiente, a esto se le añadió (4-aminopentil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,05 ml, 5,0 mmol, disponible de Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarla. Se llevó el residuo a diclorometano y se lavó con HCl 1 N. Se extrajo la capa acuosa dos veces con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con hidróxido de sodio 1 N, seguido de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en sílice usando diclorometano/metanol 95/5 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,2 g). CL/EM (procedimiento D): tr = 3,04 min.

Compuesto de referencia J: Trifluoroacetato de N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetamida

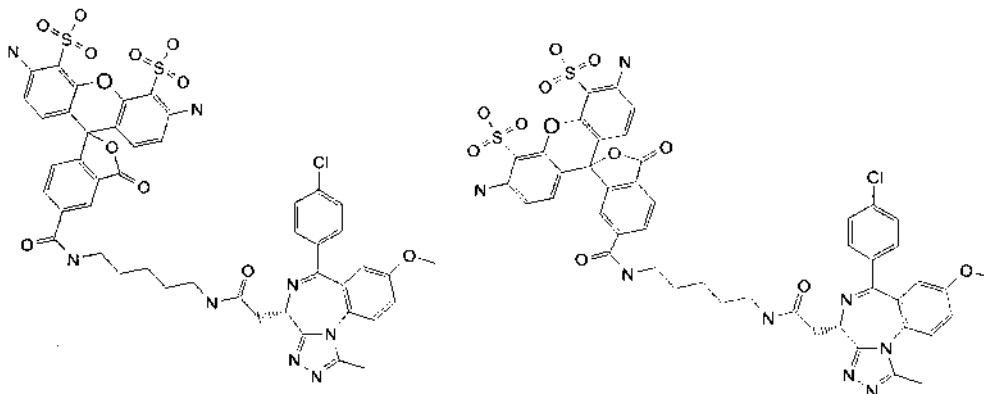


A una solución de [5-(([(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetil)amino)pentil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el compuesto de referencia I) (0,2 g, 0,34 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,053 ml, 0,68 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h desde 0 °C hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo higroscópico (200 mg).

CL/EM (procedimiento D): tr = 2,33 min.

HRMS (M+H)⁺ calculado para C₂₅H₂₉ClN₆O₂ 481,2119; hallado 481,2162.

Compuesto de referencia K: Mezcla de isómeros 5 y 6 de N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetamida de Alexa Fluor 488



Se disolvió trifluoroacetato de N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetamida (para una preparación, véase el compuesto de referencia J) (7,65 mg, 0,013 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (300 µl) y se añadió a éster de succinimidilo del ácido carboxílico de Alexa Fluor 488 (5 mg, 7,77 µmol, mezcla de isómeros 5 y 6, disponible de Invitrogen, número de producto A-20100) en un

tubo de centrifuga Eppendorf. Se añadió base de Hunig (7,0 µl, 0,040 mmol) y se mezcló la mezcla con vórtex durante la noche. Después de 18 h, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se redisolvió el residuo en DMSO/agua (al 50 %, <1 ml total), se aplicó en una columna preparativa fenomenex Jupiter C18 y se eluyó con un gradiente de A al 95 %:B del 5 % al 100 % (A = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B= TFA al 0,1 %/acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %) a un caudal del 10 ml/min durante 150 minutos. Se combinaron las fracciones impuras y se purificaron de nuevo usando el mismo sistema. Se combinaron las fracciones y se evaporaron para proporcionar el producto del título (2,8 mg) como una mezcla de los 2 regioisómeros mostrados.

CL/EM (procedimiento F):, MH+ = 999, tr = 1,88 min.

Procedimientos de pruebas biológicas

10 Ensayo de unión de anisotropía de fluorescencia

Se evaluó la unión de los compuestos de fórmula (I) a los bromodominios BRD2, BRD3 y BRD4 usando un ensayo de unión de anisotropía de fluorescencia.

Se incuban juntos la proteína de bromodominio, el ligando fluorescente (compuesto de referencia K, véase anteriormente) y una concentración variable de compuesto de prueba para alcanzar el equilibrio termodinámico en condiciones tales que en ausencia de compuesto de prueba el ligando fluorescente está unido significativamente (>50 %) y en presencia de una concentración suficiente de un inhibidor potente, la anisotropía del ligando fluorescente no unido es sensiblemente diferente del valor unido.

Se normalizaron todos los datos con la media de 16 pocillos de control altos y 16 bajos en cada placa. Después, se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$20 \quad Y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

Donde 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente de Hill, 'c' es pCI50 y 'd' es el máximo.

Se expresaron bromodominios humanos recombinantes (BRD2 (1-473), BRD3 (1-435) y BRD4 (1-477)) en células de *E. coli* (en el vector pET15b) con una cola de seis His en el extremo N-terminal. Se extrajo el bromodominio con marca His de las células de *E. coli* usando 0,1 mg/ml de lisozima y sonicación. Después, se purificó el bromodominio por cromatografía de afinidad en una columna HisTRAP HP, eluyendo con un gradiente lineal de imidazol de 10-500 mM, durante 20 VC. Se completó la purificación adicional mediante una columna de exclusión por tamaño de calidad prep Superdex 200. Se almacenó la proteína purificada a -80° C en HEPES 20 mM a pH 7,5 y NaCl 100 mM.

30 Protocolo para el bromodominio BRD2: Se disolvieron todos los componentes en una composición tamponadora de HEPES 50 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de BRD2 de 75 nM, ligando fluorescente 5 nM. Se añadieron 10 µl de esta mezcla de reacción usando una micropipeta múltiple a pocillos que contenían 100 nl de diversas concentraciones de compuesto de prueba o vehículo de DMSO (al 1 % final) en una placa de microvaloración negra de poco volumen de 384 pocillos Greiner y se equilibraron en oscuridad 60 min a temperatura ambiente. Se leyó la anisotropía de fluorescencia en un Envision (λ_{ex} = 485 nm, λ_{em} = 530 nm; dicróico -505 nm).

35 Protocolo para el bromodominio BRD3: Se disolvieron todos los componentes en una composición tamponadora de HEPES 50 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de BRD3 de 75 nM, ligando fluorescente 5 nM. Se añadieron 10 µl de esta mezcla de reacción usando una micropipeta múltiple a pocillos que contenían 100 nl de diversas concentraciones de compuesto de prueba o vehículo de DMSO (al 1 % final) en una placa de microvaloración negra de poco volumen de 384 pocillos Greiner y se equilibraron en oscuridad 60 min a temperatura ambiente. Se leyó la anisotropía de fluorescencia en un Envision (λ_{ex} = 485 nm, λ_{em} = 530 nm; dicróico -505 nm).

40 Protocolo para el bromodominio BRD4: Se disolvieron todos los componentes en una composición tamponadora de HEPES 50 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de BRD4 de 75 nM, ligando fluorescente 5 nM. Se añadieron 10 µl de esta mezcla de reacción usando una micropipeta múltiple a pocillos que contenían 100 nl de diversas concentraciones de compuesto de prueba o vehículo de DMSO (al 1 % final) en una placa de microvaloración negra de poco volumen de 384 pocillos Greiner y se equilibraron en oscuridad 60 min a temperatura ambiente. Se leyó la anisotropía de fluorescencia en un Envision (λ_{ex} = 485 nm, λ_{em} = 530 nm; dicróico -505 nm).

50 En los ensayos de BRD2, BRD3 y BRD4 descritos anteriormente se probaron todos los ejemplos (con la excepción de los ejemplos 63, 72, 97, 112-114, 116, 121 y 122). Todos los compuestos probados tenían una pCI50 ≥ 5,0 en uno o más de los ensayos de BRD2, BRD3 y BRD4 descritos anteriormente.

Los ejemplos 1 - 36, 39 -43, 46 - 60, 62, 64-69, 73-76, 78-81, 83-86, 90, 91, 94-96, 98, 99, 101, 102, 104-111, 115, 120 y 123 tenían una pCI50 ≥ 6,0 en uno o más de los ensayos de BRD2, BRD3 y BRD4 descritos anteriormente.

Ensayo de medida de los niveles de TNF α en sangre completa estimulados por LPS

5 La activación de células monocíticas por agonistas de receptores tipo Toll tales como el lipopolisacárido bacteriano (LPS) da lugar a la producción de mediadores inflamatorios clave, incluido el TNF α . Está extendida la consideración de que las rutas de este tipo con esenciales para la fisiopatología de una variedad de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios.

10 Se diluyen los compuestos que se van a probar para dar una variedad de concentraciones apropiadas y se añade 1 ul de las diluciones madre a los pocillos de una placa de 96. Después de la adición de sangre completa (130 ul), se incuban las placas a 37 grados (al 5 % de CO₂) durante 30 min antes de la adición de 10 ul de 2,8 ug/ml de lipopolisacáridos (LPS), diluidos en RPMI 1640 completo (concentración final = 200 ng/ml), para dar un volumen total del 140 ul por pocillo. Después de la incubación durante 24 horas a 37 grados, se añaden 140 ul de PBS a cada pocillo. Se cierran herméticamente las placas, se agitan durante 10 minutos y después se centrifugan (2500 rpm x 10 min). Se retiran 100 ul del sobrenadante y se someten a ensayo los niveles de TNF α por inmunoensayo (típicamente mediante tecnología de MesoScale Discovery) bien inmediatamente o después del almacenamiento a -20 grados. Se generaron curvas de respuesta a dosis para cada compuesto a partir de los datos y se calculó un valor de CI₅₀.

15 En el ensayo anterior se probaron los ejemplos 1-22, 24, 27-34, 36, 39-46, 48-60, 62, 111, 115 y 120 y se descubrió que tenían una pCI₅₀ \geq 5,2. Se descubrió que los ejemplos 1-3, 5-7, 9, 12-14, 16, 19-21, 24, 27-29, 34, 40, 54-60 y 62 tenían una pCI₅₀ \geq 6,5.

Medida de la secreción de IL-6 inducida por LPS a partir de sangre completa

20 La activación de células monocíticas por agonistas de receptores tipo Toll tales como el lipopolisacárido bacteriano (LPS) da lugar a la producción de mediadores inflamatorios clave, incluida la IL-6. Está extendida la consideración de que las rutas de este tipo con esenciales para la fisiopatología de una variedad de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios.

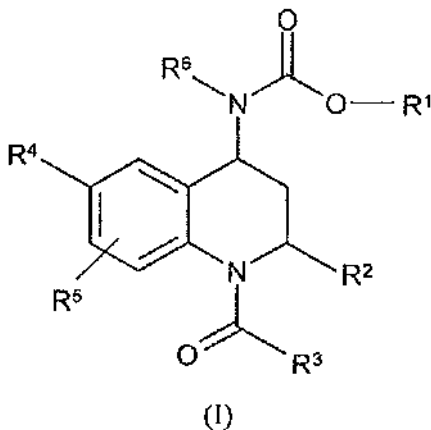
25 Se diluyen los compuestos que se van a probar para dar una variedad de concentraciones apropiadas, de los que se añade 1 ul de las diluciones madre a una placa de 96 pocillos. Después de la adición de sangre completa (130 ul), se incuban las placas a 37 grados (al 5 % de CO₂) durante 30 min antes de la adición de 10 ul de 2,8 ug/ml de LPS, diluidos en RPMI 1640 completo (concentración final = 200 ng/ml), para dar un volumen total del 140 ul por pocillo. Después de la incubación durante 24 horas a 37 grados, se añaden 140 ul de PBS a cada pocillo. Se cierran herméticamente las placas, se agitan durante 10 minutos y después se centrifugan (2500 rpm x 10 min). Se retiran 100 ul del sobrenadante y se someten a ensayo los niveles de IL-6 por inmunoensayo (típicamente mediante tecnología de MesoScale Discovery) bien inmediatamente o después del almacenamiento a -20 grados. Se generaron curvas de respuesta a concentración para cada compuesto a partir de los datos y se calculó un valor de CI₅₀.

30 En el ensayo anterior se probaron los ejemplos 1, 2, 13, 64-71, 73-90, 92-96, 98-110 y 123 y se descubrió que tenían una pCI₅₀ \geq 4,5. Se descubrió que los ejemplos 1, 2, 12, 73, 80, 98, 104, 105, 107 y 108 tenían una pCI₅₀ \geq 6,0.

35 Los datos anteriores demuestran que los inhibidores de bromodominios probados en los ensayos en sangre completa anteriores inhibían la producción de los mediadores inflamatorios clave TNF α y/o IL-6.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



5 en la que

R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o bencilo;

R² es alquilo C₁₋₄;

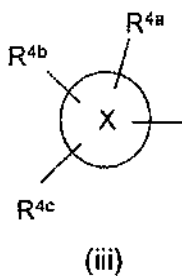
R³ es alquilo C₁₋₄;

R⁴ es

10 (i) halógeno;

(ii) hidroxilo; o

(iii) un grupo de fórmula (iii)



en la que

15 X es arilo o heteroarilo;

R^{4a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o es un grupo L - Y en el que L es un enlace sencillo o un grupo alquilenilo C₁₋₆ e Y es OH, OMe, CO₂H, CO₂ alquilo C₁₋₆, CN o NR⁷R⁸;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, un anillo heterociclilo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o un anillo heterociclilo; o

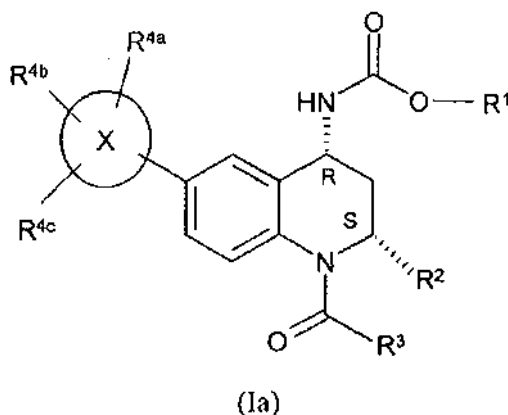
20 R⁷ y R⁸ se combinan juntos para formar un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, CO₂ alquilo C₁₋₆, NH₂ u oxo;

R^{4b} y R^{4c} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

2. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Ia)



en la que

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a-4c} y X son como se definen en la fórmula (I) y en la que S y R indican la estereoquímica en el centro quiral adyacente.

3. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X es fenilo o piridilo.

4. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X es un grupo heteroarilo seleccionados del grupo que consiste en furanilo, pirazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo.

10 5. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que R^1 es isopropilo.

6. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en el que R^2 es metilo.

7. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en el que R^3 es metilo.

15 8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que R^4 es un grupo de fórmula (iii) y R^{4a} es un grupo L - Y en el que L es un enlace sencillo, CH_2 o CH_2CH_2 e Y es un grupo NR^7R^8 en el que R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

20 9. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que R^4 es un grupo de fórmula (iii) y R^{4a} es un grupo L - Y en el que L es un enlace sencillo, CH_2 o CH_2CH_2 e Y es un grupo NR^7R^8 en el que R^7 y R^8 se combinan juntos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, acepinilo y diazapinilo; estando dichos anillo opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , CO_2 alquilo C_{1-6} , NH_2 u oxo.

25 10. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que R^4 es un grupo de fórmula (iii) y R^{4a} es un grupo L - Y en el que L es un enlace sencillo, CH_2 o CH_2CH_2 e Y es un grupo CO_2H .

11. Un compuesto que es uno cualquiera de

((2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;

{(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

{(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

30 ((2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;

(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;

[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;

[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;

35 {(2S,4R)-1-acetil-6-[5-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-

- metiletilo;
- ácido {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}acético;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- 5 {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[3-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[3-(2-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[3-[2-(metilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
- 10 [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-aminofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[4-[(2-oxo-1-piperazinil)metil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
- {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(3-aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- 15 {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- ácido {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}acético;
- 20 {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[5-(2-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[5-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
- {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- 25 ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-[3-(dimetilamino)propil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- 30 [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-aminoetil)-1*H*-imidazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(1*H*-imidazol-2-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- 35 [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[4-(2-hidroxi-etil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[4-(2-aminoetil)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- 40 ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[4-[2-(metilamino)etil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
- ácido {4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}acético;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;

- ácido 3-[4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil]fenil]propanoico;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- 5 {(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[5-(1-piperazinilmetil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[(metiloxi)metil]-1*H*-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
- 10 ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metiloxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- 15 [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{3-[(metilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
- ácido 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil]benzoico;
- {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- 20 ácido 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil]-3-metilbenzoico;
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{4-[(4-piperidinilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil)carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-cianofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo;
- 25 {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo; y
- ((2*S*,4*R*)-1-acetil-6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo;
- o una sal del mismo.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 12 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en terapia.
15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.