

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 866**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/12** (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)

**C07D 215/18** (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)

**C07D 215/36** (2006.01)

**C07D 215/48** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 401/10** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 413/10** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2011 E 11715896 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2558449**

54 Título: **Nuevos derivados 3,3-dimetil-tetrahydroquinolina**

30 Prioridad:

**14.04.2010 WO PCT/CN2010/071760**

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

**11.04.2014**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHEN, LI;  
FENG, LICHUN;  
HUANG, MENGWEI;  
LIU, YONGFU;  
WU, GUOLONG;  
WU, JIM, ZHEN y  
ZHOU, MINGWEI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 454 866 T3

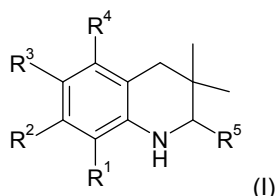
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos derivados 3,3-dimetil-tetrahydroquinolina

La invención se refiere a compuestos activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) que resultan útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades relacionadas con la regulación de la AMPK, tales como la obesidad, la dislipemia, la hiperglucemia, la diabetes de tipo 1 ó 2 y los cánceres.

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I):



en la que:

10  $R^1$  es hidrógeno, halógeno, carboxilo, alcóxicarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo o cicloalquilsulfonilaminocarbonilo,

$R^2$  es hidrógeno, halógeno o carboxilo,

$R^3$  es hidrógeno, halógeno, carboxilo, haloalquilo, ciano, alcóxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, cicloalquilsulfonilaminocarbonilo, carboxialquilamino(alquíl)carbonilo, alquil(hidroxi)pirrolidinilcarbonilo o carboxilpirrolidinilcarbonilo,

15  $R^4$  es hidrógeno, carboxilo, alquilsulfonilaminocarbonilo o cicloalquilsulfonilaminocarbonilo,

20  $R^5$  es piridinilo, piridinilo sustituido, morfolinilpiridinilo, fenilo o fenilo sustituido, en la que piridinilo sustituido y fenilo sustituido son piridinilo y fenilo sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, halofenilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, carboxilo, cicloalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, fenilaminosulfonilo, halofenilsulfonilamino, fenilo, alquilfenilo, alcóxifenilo, cianofenilo, alquilaminocarbonilfenilo, alquilsulfonilfenilo, pirrolidinilo, piridinilcarbonilamino, morfolinilo, alquilmorfolinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo, alquilcarbonilpiperazinilo, alquilfenilpiperazinilo, halofenilpiperazinilo, oxopirrolidinilo, dioximidazo-lidinilo, oxoimidazolidinilo, alquiloxoimidazolidinilo, feniloxoimidazolidinilo, 2-oxo-oxazolidín-3-ilo, alquil-2-oxo-oxazolidín-3-ilo, fenilalquil-2-oxo-oxazolidín-3-ilo, dioxopiperazinilo, alquildioxopiperazinilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcóxialquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, alquilpirrolidinilaminocarbonilo, tetrahidrofuranilaminocarbonilo, alquilpirrolidinilalquilaminocarbonilo, alcóxicarbonilazetidilaminocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, cicloalquilsulfonilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, alquilazetidilaminocarbonilo, haloazetidililo, alquilpirrolidinilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, pirazinilaminocarbonilo, aminoalcóxialquilo, aminoalcóxi, carboxialcóxi, carboxialcóxialquilo, alquiltetrazolilo, fenilalquiltetrazolilo, alquilaminosulfonilo, alquilfenilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, cicloalquenilcarbonilamino, fenilcarbonilamino, fenilalquilcarbonilamino, alquilaminoalquilamino, 7-bencil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido[3,4-d]pirimidín-3-ilo, alquilaminofenilo, alquilamino, hidroxialquilamino, carboxialquilamino, carboxilcicloalquilamino, alquilaminocarbonilalquilamino, aminocarbonil(alquíl)amino, morfolinilcarbonilalquilamino, alquilpiperazinilcarbonilalquilamino, alquilaminosulfonilamino, alquilcarbonilaminofenilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, aminocarbonilamino, morfolinilcarbonilamino, pirrolidinilcarbonilamino, piperidinilcarbonilamino, alquilpiperazinilcarbonilamino, fenilalquilaminocarbonilamino, halofenilcarbonilamino, halofenilaminocarbonilamino, pirazinilcarbonilamino, alquilpiperazinilo, pirrolidinilsulfonilo y alquilpirrolidinilaminosulfonilo,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que se excluye la 3,3-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

Asimismo, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de dichos nuevos compuestos y medicamentos que los contienen. Los compuestos de la invención presentan un efecto de activación sobre la proteína quinasa activada por AMP (adenosín-monofosfato), lo que resulta en niveles reducidos de glucosa y lípidos

en sangre. De esta manera, la invención también se refiere a dichos compuestos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que se relacionan con la regulación de la AMPK, tales como la obesidad, la dislipemia, la hiperglucemia, la diabetes de tipo 1 ó 2, y los cánceres.

5 La obesidad y la diabetes de tipo 2, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, son enfermedades que provocan graves perturbaciones del metabolismo de la glucosa o de los lípidos, afectando severamente a la salud y calidad de vida de los individuos afectados. Además, es conocido que el metabolismo del cáncer es diferente del metabolismo celular normal. La creciente prevalencia de estas enfermedades implica que el descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de dichos síndromes es una tarea urgente.

10 La proteína quinasa activada por AMP actúa como detector y regulador de la energía celular. Resulta activada por un incremento de la proporción celular de AMP:ATP, inducida por estrés metabólico, por señales hormonales y de nutrientes, y por otros mecanismos celulares tales como la fosforilación y las interacciones proteína-proteína. Tras la activación, la AMPK activa rutas catabólicas que generan ATP e inactiva rutas anabólicas consumidoras de ATP mediante la regulación aguda de la actividad de enzimas clave en el metabolismo y la regulación crónica de la expresión de factores de transcripción cruciales (Hardie D.G., Nature reviews 8:774-785, 2007b; Woods A. *et al.* Molecular and Cellular Biology 20:6704-6711, 2000). La creciente evidencia de los efectos reguladores de la AMPK sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos la convierte en una diana farmacológica potencial para el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico y el cáncer (Carling D., Trends Biochem Sci 29:18-24, 2004; Hardie D.G., Annual review of pharmacology and toxicology 47:185-210, 2007a; Kahn B.B. *et al.*, Cell metabolism 1:15-25, 2005; Long Y.C. *et al.*, The Journal of clinical investigation 116:1776-1783, 2006).

20 Al nivel fisiológico, dicho concepto ha sido apoyado por el hecho de que dos adipoquinas, la leptina y la adiponectina, ejercen excelentes efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos (Friedman J.M. y Halaas J.L., Nature 395:763-770, 1998; Muoio D.M. *et al.* Diabetes 46:1360-1363, 1997; Yamauchi T. *et al.*, Nature medicine 7:941-946, 2001) Algunos estudios recientes sugieren que la leptina y la adiponectina ejercen sus efectos antidiabéticos mediante la activación de la AMPK. La leptina estimula la oxidación de los ácidos grasos en el músculo mediante la activación de la AMPK directamente y mediante una ruta hipotalámica-adrenérgica (Minokoshi Y. *et al.* Nature 415:339-343, 2002). La adiponectina estimula la incorporación de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos *in vitro* mediante la activación de la AMPK. Además, ejerce su efecto hipoglucémico mediante la reducción de la expresión de la PEPCK y la G6Pasa, mientras que la administración del adenovirus  $\alpha 1$  dominante-negativo revierte el efecto *in vivo* (Yamauchi, T. *et al.*, Nature medicine 8:1288-1295, 2002).

30 Al nivel farmacológico, el concepto de AMPK como diana potencial para el tratamiento del síndrome metabólico ha sido apoyado adicionalmente por el descubrimiento de dos clases importantes de fármacos antidiabéticos existentes: las tiazolidindionas (rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona) y las biguanidas (metformina y fenformina) activan la AMPK en células en cultivo e *in vivo*. La rosiglitazona se ha considerado tradicionalmente un agonista del PPAR $\gamma$  y ejerce sus efectos antidiabéticos a través de la diferenciación de los adipocitos (Semple R.K. *et al.*, The Journal of clinical investigation 116:581-589, 2006). Algunos resultados recientes indican que la AMPK podría encontrarse implicada en los efectos antidiabéticos de la rosiglitazona (Brunmair B. *et al.*, The Journal of Biological Chemistry 277:25226-25232, 2002; Kadowaki T. *et al.*, The Journal of Clinical Investigation 116:1784-1792, 2006). En el caso de la metformina, un agente antidiabético existente sin un mecanismo definido de acción, los estudios recientes demuestran que podría activar la MAPK *in vitro* e *in vivo* mediante la inhibición del complejo I (El-Mir M.Y. *et al.*, The Journal of Biological Chemistry 275:223-228, 2000; Owen M.R. *et al.*, The Biochemical Journal 348, parte 3:607-614, 2000; Zhou G. *et al.*, The Journal of Clinical Investigation 108:1167-1174, 2001) y el efecto hipoglucémico podría bloquearse por completo mediante la inactivación de su quinasa anterior, LKB1, confirmando el papel clave de la AMPK en la mediación del efecto antidiabético de la metformina (Shaw R.J. *et al.*, Science (New York, N.Y.) 310:1642-1646, 2005).

45 Más recientemente, Cool y colaboradores han identificado un pequeño activador directo de la AMPK, A-769662, que ejerce efectos antidiabéticos *in vivo* (Cool B. *et al.*, Cell metabolism 3:403-416, 2006). El laboratorio de Li también ha identificado un pequeño activador de la AMPK, PT1, que activa las formas inactivas de la AMPK,  $\alpha 2_{398}$  y  $\alpha 1_{394}$  con actividad micromolar y ejerce algunos efectos celulares (Pang T. *et al.*, The Journal of biological chemistry 283:16051-16060, 2008).

50 Annunziata R. *et al.*, European Journal of Organic Chemistry, 2002, páginas 1184-1190 describe 3,3-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son potentes activadores de la AMPK. Por lo tanto, los compuestos de la invención también resultan útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades que se relacionan con la regulación de la AMPK, tales como la obesidad, la dislipemia, la hiperglucemia, la diabetes de tipo 1 ó 2, y los cánceres.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" solo o en combinación significa un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 8, preferentemente 1 a 6, más preferentemente 1 a 4

átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, terc-butilo y similares. Los grupos "alquilo" preferentes son metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo.

El término "cicloalqueno" solo o en combinación se refiere a un alquilo monocíclico que presenta cinco, seis o siete átomos de carbono y un doble enlace. Los cicloalquenos preferentes son cicloalqueno y ciclohexeno.

- 5 El término "alcoxi" solo o en combinación se refiere a un grupo alquilo-O-, en el que el "alquilo" es tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi y similares. Los grupos alcoxi preferentes son metoxi y etoxi, y más preferentemente metoxi.

- 10 El término "cicloalquilo" solo o en combinación se refiere a un anillo saturado de carbonos que contiene entre 3 y 7 átomos de carbono, preferentemente entre 3 y 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los grupos cicloalquilo preferentes son ciclopropilo y ciclopentilo, siendo particularmente preferente ciclopropilo.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El término "halógeno" preferentemente se refiere a flúor, cloro o bromo.

El término "halofenilo" se refiere a fenilo sustituido con halógeno.

- 15 El término "carboxilo" solo o en combinación se refiere al grupo -COOH.

El término "carbonilo" solo o en combinación se refiere al grupo -C(O)-.

El término "amino" solo o en combinación se refiere a amino primario (-NH<sub>2</sub>), secundario (-NH-) o terciario (-N-).

El término "hidroxi" solo o en combinación se refiere al grupo -OH.

El término "sulfonilo" solo o en combinación se refiere al grupo -S(O)<sub>2</sub>-.

- 20 Los compuestos según la presente invención pueden existir en forma de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o de base convencionales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de fórmula (I) y se forman a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados. Entre las sales de adición de ácido se incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos inorgánicos tales como ácido hidroclicóric, ácido hidrobromic, ácido hidroyódico, ácido sulfúric, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Entre las sales de adición de base se incluyen aquéllas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico para formar una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener mejores estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Se describe en, por ejemplo, Bastin R.J. *et al.*, Organic Process Research & Development 4:427-435, 2000, o en Ansel H. *et al.*, en: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6a ed. (1995), páginas 196 y 1456-1457. Resultan preferentes las sales sódicas de los compuestos de fórmula (I).

- 35 La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse nuevamente en el compuesto parental *in vivo*. Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetilo, ésteres metiltimetilo y ésteres pivaloiloximetilo. Además, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sea capaz de producir los compuestos parentales de fórmula general (I) *in vivo* se encuentra comprendido dentro del alcance de la presente invención. Resultan preferentes los ésteres de metilo y de etilo de los compuestos de fórmula (I).

En particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, carboxilo o alcóxicarbonilo.

- 45 La invención se refiere también en particular a un compuesto según la fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, carboxilo o metóxicarbonilo.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

Un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es halógeno, carboxilo, haloalquilo, ciano, alquilsulfonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo o cicloalquilsulfonilaminocarbonilo también es un objeto de la invención.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es flúor, cloro, carboxilo, trifluorometilo, ciano, metilsulfonilo, metilsulfonilaminocarbonilo o ciclopropilsulfonilaminocarbonilo es un objeto adicional de la invención.

- 5 Además, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno, carboxilo, metilsulfonilaminocarbonilo o ciclopropilsulfonilaminocarbonilo.

- 10 Además, la invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es fenilo sustituido, en la que fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, halofenilsulfonilamino, alquilfenilo, pirrolidinilo, morfolinilo, alquilpiperazinilo, alquilfenilpiperazinilo, alquiloxoimidazolidinilo, alquil-2-oxo-oxazolidín-3-ilo, aminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, alquilpirrolidinilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminoalquilamino, alquilamino, carboxilalquilamino, carboxilcicloalquilamino y alquilaminocarbonilalquilamino.

- 15 Además, la invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es fenilo sustituido en el que fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, metilo, metilsulfonilamino, fenilsulfoilamino, fluorofenilsulfonilamino, terc-butilfenilo, pirrolidinilo, morfolinilo, metilpiperazinilo, dimetilfenilpiperazinilo, metilfenilpiperazinilo, metiloxoimidazolidinilo, isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-ilo, aminocarbonilo, dimetilaminoetilaminocarbonilo, metilpirrolidinilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, isopropilcarbonilamino, metilamino(etil)(metil)amino, dimetilamino, carboxilpropilamino, carboxilciclopropilamino y metilaminocarbonilpropilamino.

- 20 Pueden seleccionarse compuestos particulares de fórmula (I) según la invención de entre:

ácido 2-[3-(3-Bencil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico ;

[3-(6-cloro-8-ciclopropánsulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenil]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico;

ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(piridín-3-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

- 25 3,3-dimetil-2-{3-[(piridín-2-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico acid;

ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(pirazín-2-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

ácido 2-[3-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

ácido 2-(3-carbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

N-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;

- 30 3-(6-Metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-N-fenil-benzamida;

[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido propán-2-sulfónico;

[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenil]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico;

ácido 2-(3-benzoilamino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

- 35 ácido 2-{3-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilcarbamoil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

ácido 3,3-dimetil-2-[3-(3-metil-2-oxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

- ácido 2-[3-(2,5-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(2,4-dioxo-imidazolidíne-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(morfolíne-4-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 5 ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(piperidín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido {[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxil]-metil-amino}-acético;
- ácido 1-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxil]-pirrolidín-2-carboxílico;
- ácido 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoilamino)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-3-fenil-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 10 ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(4-metil-piperazín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(trimetil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 15 ácido 2-[3-(1-isopropil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(2-amino-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4,4-dimetil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(pirrolidín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3,3-dietil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 20 ácido 2-[3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-[3-(6-ciano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2,N-dimetil-propionamida;
- ácido 2-[3-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-2-oxo-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 25 ácido 2-[3-[1,1-dimetil-2-(4-metil-piperazín-1-il)-2-oxo-etilamino]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-isopropil-2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propionamida;
- ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 30 ácido 2-[3-(3,3-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-[5-(4-terc-butil-fenil)-piridín-3-il]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

- 2-[3-(6-ciclopropánsulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2,N-dimetil-propionamida;
- ácido 2-[3-(6-metanosulfonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- N-[2-(4'-terc-butil-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 5 N-[2-(3-dimetilamino-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-(4'-ciano-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- ácido 2-(2-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- 10 [2-(2-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- ácido 2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- [2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- N-[2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 15 [2-(4-fluoro-3-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- N-[2-(4-fluoro-3-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- [2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- N-[2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 20 [2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- [3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- 25 N-[3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- [2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- N-[2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 30 N-[2-(3-ciano-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- [2-(3-ciclohexil-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- ácido 2-(3-fluoro-5-piperazín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- [3,3-dimetil-2-(4-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;

- N-[3,3-dimetil-2-(4-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- N-{2-[3-fluoro-5-(4-isopropil-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 5 N-{2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- metil éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- 10 ácido 2-[3-(4-acetil-piperazín-1-il)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- N-[2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-[2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 15 [2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- ácido 2-[3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-(2-[3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 20 N-(2-[3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-metanosulfonamida;
- (2-[3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- 25 N-(6-Cloro-2-[3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil)-metanosulfonamida;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico;
- N-{3,3-Dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- [3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- 30 [3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido etanosulfónico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- [6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;



- ácido 3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-[3,3-Dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- N-[6-Cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-metanosulfonamida;
- 5 {2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- ácido 2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- (3-hidroxi-3-metil-pirrolidín-1-il)-[2-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il]-metanona;
- ácido 3,3-dimetil-2-piridín-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 10 N-{3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico;
- ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- [3,3-dimetil-2-(5-morfolín-4-il-piridín-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- 15 N-[8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- {3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropán-sulfónico;
- [6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- 20 N-[6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-((S)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-[metil-(2-metilamino-etil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico;
- ácido 2-[3-(R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 25 N-{2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-((S)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- {2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- 30 ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-{2-[3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- {3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclo-propansulfónico;

- {2-[3-((R)4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan sulfónico;
- N-{3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- 5 {2-[3-((S)4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan sulfónico;
- [8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropan sulfónico;
- ácido 7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico;
- N-[7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida;
- 10 ácido 2-[3-(7-bencil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido[3,4-d]pirimidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-7-carboxílico;
- [7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropan sulfónico;
- 15 {6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropan sulfónico;
- ácido 6-cloro-2-(4'-isopropil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- [6-cloro-2-(4'-dimetilamino-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropan sulfónico;
- 20 ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- [2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropan sulfónico;
- N-[2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-metanosulfonamida;
- {2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan sulfónico;
- 25 N-{2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-(5-bencil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-[7-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida;
- 30 [8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropan sulfónico;
- ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- {2-[3-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan sulfónico;
- 35 N-{2-[3-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- N-{3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;

- [2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- N-[2-(4'-terc-Butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 3,3-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- 5 ácido 2-(4'-isopropilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- terc-butilamida de ácido 3'-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-bifenil-4-carboxílico;
- [2-(4'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- 10 ácido 2-(4'-terc-butilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[2-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[2-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- 15 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(tetrahydrofurán-3-ilcarbamoil) fenil)-1,2,3,4- tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-(fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(4-acetamidofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- 20 ácido 2-(3-(ciclobutilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(isopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-fluoro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(fenilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-ciclopropilsulfonilcarbamoil)-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- 25 ácido 2-(4-cloro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilsulfonilcarbamoil)-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-fluoro-3-(picolinamido)-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- 30 ácido 2-(4-(4-fluorobenzamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-(4-metilfenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-benzamido-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;

- ácido 2-(4-benzamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(ciclopropancarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 5 ácido 2-(3-(ciclopropán-carboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(2-cloro-4-fluorobenzamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(piperidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(2-metoxietilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 10 ácido 2-(3-(ciclobutan-carboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-cloro-3-(ciclohexan-carboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(ciclopentan-carboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 3,3-dimetil-2-(3-(pirazín-2-ilcarbamoil)-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo;
- ácido 2-(4-(ciclohexan-carboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 15 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-carbamoilfenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-benzamido-5-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 20 ácido 2-(3-acetamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-((1-etilpirrolidín-2-il)metilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-fluoro-3-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(1-(terc-butoxycarbonil)azetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilazetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 25 ácido 2-(4-fluoro-3-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(3-fenilpropanamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(ciclohexan-carboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 30 ácido 2-(2-(ciclopropan-carboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(ciclobutan-carboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;

- ácido 2-(2-(ciclobutanecarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(ciclohex-1-enecarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(2-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- 5 ácido 3,3-dimetil-2-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(N-isopropilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(2-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(2-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metil pirrolidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-8-carboxílico;
- 10 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-il)-N-(1-metilpirrolidín-3-il)benzamida;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-ilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-(1-metilpirrolidín-3-il)sulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- 15 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-fenilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(N, N-dimetilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(2-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico; y
- ácido 2-(3-(2-carboxipropán-2-iloxi)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico.
- Pueden seleccionarse compuestos particulares adicionales de fórmula (I) de entre:
- 20 ácido 2-[2-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-acetil-piperazín-1-il)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico;
- [2-(4'-isopropoxy-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- 25 ácido 2-[3-(6-metanosulfonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-(2-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-[3-(3,3-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- 30 N-[2-(4'-terc-butyl-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;

- ácido 2-[3-(6-ciano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-(2-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín -6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(2-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- 5 metiléster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 2-[2-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico;
- [6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- 10 ácido 2-(4'-terc-butyl-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico;
- [2-(4'-terc-butyl-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-il)-N-(1-metilpirrolidín-3-il)benzamida;
- N-[6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida;
- 15 N-[2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- N-[2-(3-dimetilamino-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- [2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(3-metil-2-oxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- 20 ácido 2-(3-carbamoilfenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4'-terc-butyl-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 2-(4-fluoro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- 25 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 2-[3-((S)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-[metil-(2-metilamino-etil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- 30 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(fenilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico; y
- N-[3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier medio convencional. Los procedimientos adecuados para sintetizar dichos compuestos se proporcionan en los ejemplos. Generalmente,

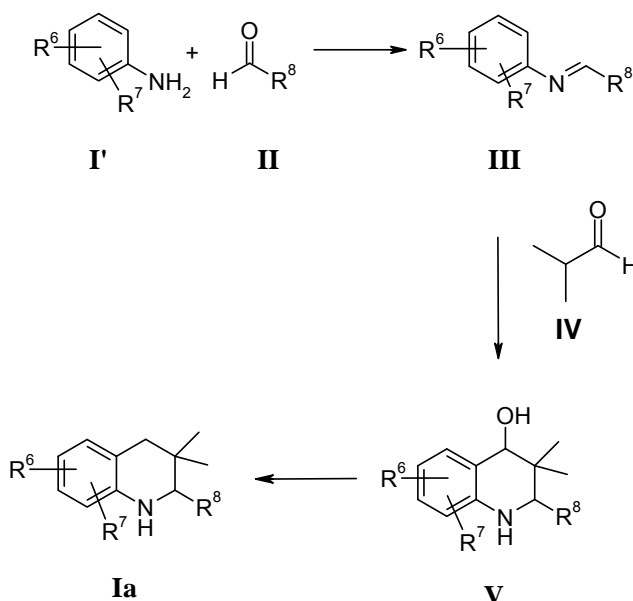
- pueden preparare compuestos de fórmula (I) según los esquemas ilustrados posteriormente. R<sup>6</sup> a R<sup>33</sup> se definen, respectivamente, en los esquemas, y R es metilo o etilo. A menos que se indique lo contrario en los esquemas siguientes, "fenilo sustituido" en los esquemas 1 a 23 es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, halofenilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, carboxilo,
- 5 cicloalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, fenilaminosulfonilo, halofenilsulfoniloamino, fenil, alquilfenil, alcoxilfenil, cianofenil, alquilaminocarbonilofenil, alquilsulfonilofenil, pirrolidinilo, piridinilcarboniloamino, morfolinilo, alquilmorfolinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo, alquilcarbonilopiperazinilo, alquilfenilpiperazinilo, halofenilpiperazinilo, oxopirrolidinilo, dioximidazolidinilo, oxoimidazolidinilo,
- 10 alquiloimidazolidinilo, feniloimidazolidinilo, 2-oxo-oxazolidín-3-ilo, alquil-2-oxo-oxazolidín-3-ilo, fenilalquil-2-oxo-oxazolidín-3-ilo, dioxopiperazinilo, alquildioxopiperazinilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxilalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, alquilpirrolidiniloaminocarbonilo, tetrahidrofuranilaminocarbonilo, alquilpirrolidiniloalquilaminocarbonilo, alcoxicarboniloazetidinoaminocarbonilo, pirrolidiniloaminocarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquilsulfoniloaminocarbonilo, cicloalquilsulfoniloaminocarbonilo, fenilsulfoniloaminocarbonilo, alquilazetidinoaminocarbonilo, haloazetidino, alquilpirrolidiniloaminocarbonilo,
- 15 fenilaminocarbonilo, piraziniloaminocarbonilo, aminoalcoxilalquil, aminoalcoxi, carboxilalcoxi, carboxilalcoxilalquilo, alquiltetrazolilo, fenilalquiltetrazolil, alquilaminosulfonilo, alquilfenilsulfoniloamino, alquilcarboniloamino, cicloalquenilcarboniloamino, fenilcarboniloamino, fenilalquilcarboniloamino, alquilaminoalquilamino, 7-bencil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido[3,4-d]pirimidín-3-ilo, alquilaminofenilo, alquilamino, hidroxialquilamino, carboxialquilamino, carboxilcicloalquilamino, alquilaminocarboniloalquilamino, aminocarbonilo(alquil)amino,
- 20 morfolinilcarboniloalquilamino y alquilpiperazinilcarboniloalquilamino, alquilaminosulfoniloamino, alquilcarboniloaminofenilsulfoniloamino, alquilaminocarboniloamino, aminocarboniloamino, morfolinilcarboniloamino, pirrolidiniloaminocarbonilo, piperidinilcarboniloamino, alquilpiperazinilcarboniloamino, fenilalquilaminocarboniloamino, halofenilcarboniloamino, halofenilaminocarboniloamino, pirazinilcarboniloamino, alquilpiperazinilo, pirrolidiniloosulfonilo y alquilpirrolidiniloaminosulfonilo.
- 25 Se utilizaron las abreviaturas siguientes en la presente memoria.

#### Abreviaturas:

- APCI: ionización química a presión atmosférica
- d: día o días
- DMF: dimetilformamida
- 30 DMSO: dimetilsulfóxido
- eq. equivalente
- g: gramo
- µg: microgramo
- h o hr: hora
- 35 hrs: horas
- HATU: hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
- mg: miligramo
- min: minuto o minutos
- 40 ml: mililitro
- mmoles: milimol
- mM: milimoles por litro
- MS(ESI): espectroscopía de masas (ionización mediante pulverización electrónica)

MW:	peso molecular
NMP:	N-metilmorfolina
r.t. o R.T.:	temperatura ambiente
cuant.:	cuantitativa
5 $\mu$ l:	microlitro
$\mu$ M:	micromol por litro

Esquema 1



10  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilsulfonilo, ciano y alcocarbonilo;  $R^8$  es piridinilo, fenilo o fenilo sustituido.

Los compuestos de fórmula Ia pueden prepararse según el Esquema 1. La anilina I' reacciona con los aldehídos II para generar la imina III. La reacción de Aza-Diels-Alder entre imina III e isobutilaldehído IV proporciona la 4-hidroxitetrahydroquinolina V. La eliminación del grupo hidroxilo de la tetrahydroquinolina V proporciona Ia.

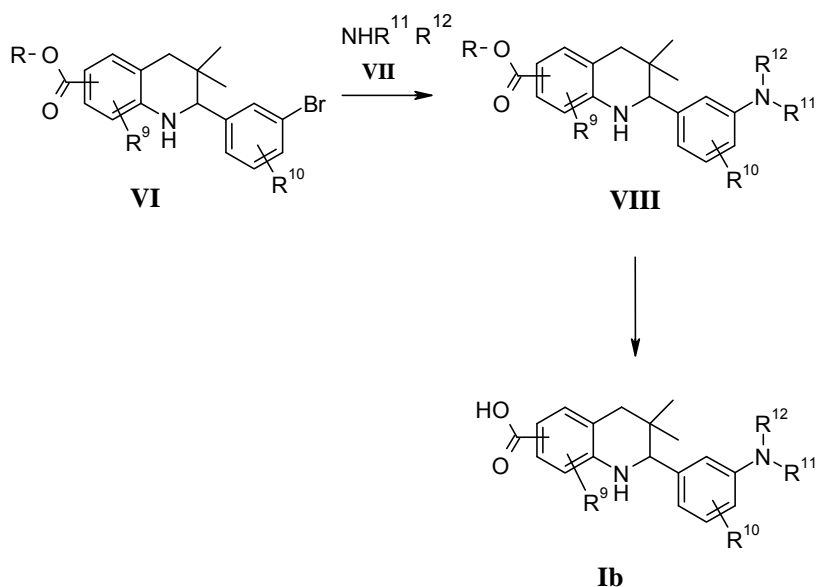
15 En el método descrito de manera general en el Esquema 1, los compuestos de imina IV pueden prepararse mediante una reacción de condensación de la anilina I sustituida y los aldehídos II sustituidos en un solvente orgánico, tal como tolueno, metanol o etanol y una mezcla de los mismos, a una temperatura de entre 80°C y 140°C durante 2 a 16 horas.

20 La reacción de Diels-Alder entre la imina III y el isobutilaldehído IV puede llevarse a cabo en presencia de un ácido de Lewis, tal como trifluorometanosulfonato de iterbio (III) ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ), trifluorometanosulfonato de escandio (III) ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ), trifluorometanosulfonato de lantano (III) ( $\text{La}(\text{OTf})_3$ ), trifluorometanosulfonato de indio (III) ( $\text{In}(\text{OTf})_3$ ), tricloruro de indio ( $\text{InCl}_3$ ) o trifluoruro de boro eterato de dietilo ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) o un ácido prótico, tal como ácido trifluoroacético (TFA) o ácido p-toluenosulfónico, en un solvente tal como acetonitrilo, diclorometano, tetrahydrofurano, nitrometano, N,N-dimetilformamida, 2,2,2-trifluoroetanol o una mezcla de los mismos, a una temperatura de entre 25°C y 100°C durante varias horas (referencia: Kiselyov, A. S. *et al.*, *Tetrahedron* 54:5089, 25 1998).

La reducción del grupo hidroxilo en el compuesto V puede llevarse a cabo en presencia de trietilsilano en ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante varias horas, proporcionando el compuesto Ia resultante.

Esquema 2





$R^9$  es hidrógeno o halógeno;  $R^{10}$  es hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, alcoxi;  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son alquilo; o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman heterociclilo.

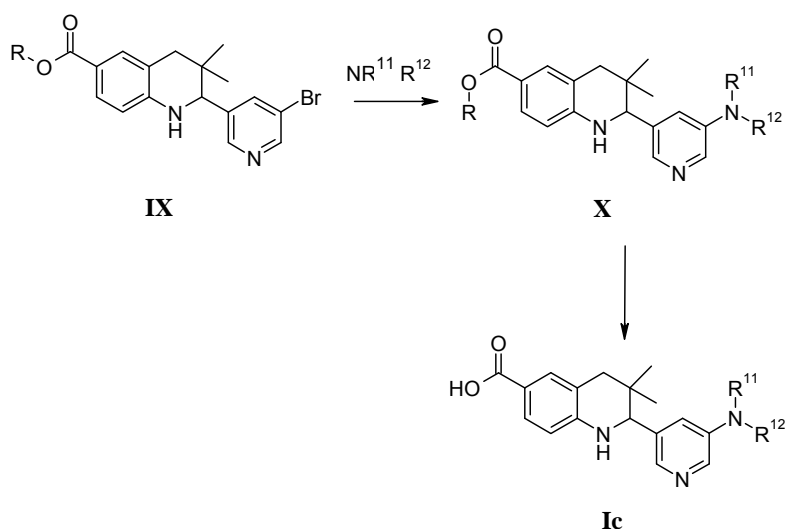
- 5 Los compuestos de fórmula Ib pueden prepararse según el Esquema 2. En este procedimiento, los compuestos de fórmula VI pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 1. La reacción de acoplamiento de Ullmann catalizada por cobre seguida de la hidrólisis del éster produce los compuestos Ib.

10 La reacción de acoplamiento de Ullmann tal como se describe de manera general en el Esquema 2 puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como yoduro de cobre (I) (CuI) o trifluorometanosulfonato de cobre (II) y un ligando, tal como 2,2'-bipiridina, prolina, N,N'-dimetilglicina o etilenglicol, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, metóxido sódico, terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona a una temperatura de entre 100°C y 130°C durante 10 a 16 horas (referencia: Ley, S. V. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:5400, 2003).

- 15 La hidrólisis de los ésteres VIII en los productos resultantes Ib puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

20

### Esquema 3



$R^{11}$  y  $R^{12}$  son alquilos; o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman una amina o amida cíclica.

5 Los compuestos de fórmula Ic pueden prepararse según el Esquema 3. En este procedimiento, los compuestos de fórmula IX pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 1: la reacción de acoplamiento de Ullmann catalizada por cobre seguido de la hidrólisis del éster produce los compuestos Ic.

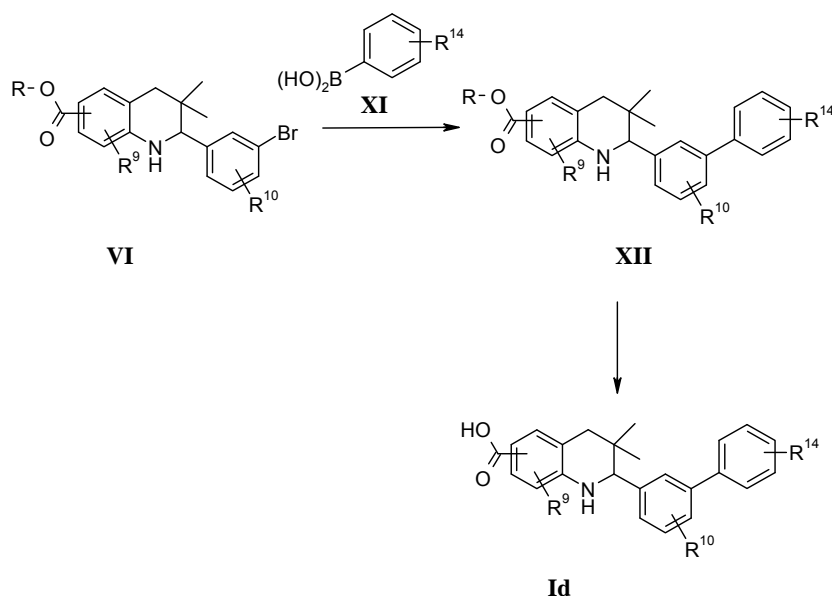
10 La reacción de acoplamiento de Ullmann tal como se describe de manera general en el Esquema 3 puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como yoduro de cobre (I) (CuI) o trifluorometanosulfonato de cobre (II) y un ligando, tal como 2,2'-bipiridina, prolina, N,N'-dimetilglicina o etilenglicol, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, metóxido sódico, terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona a una temperatura de entre 100°C y 130°C durante 10 a 16 horas (referencia: Ley, S. V. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:5400, 2003).

15 La hidrólisis de los ésteres X en los productos resultantes Ic puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

20

25

#### Esquema 4



$R^9$  es hidrógeno o halógeno;  $R^{10}$  es hidrógeno, halógeno, ciano, metilo o alcoxi;  $R^{14}$  es halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, alquilsulfonilo, alquilamino o aminocarbonilo.

5 Los compuestos de fórmula Id pueden prepararse según el Esquema 4. En este procedimiento, los compuestos de fórmula VI pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 1. El acoplamiento de Suzuki utilizando paladio como catalizador, seguido de la hidrólisis del éster proporciona el compuesto Id resultante.

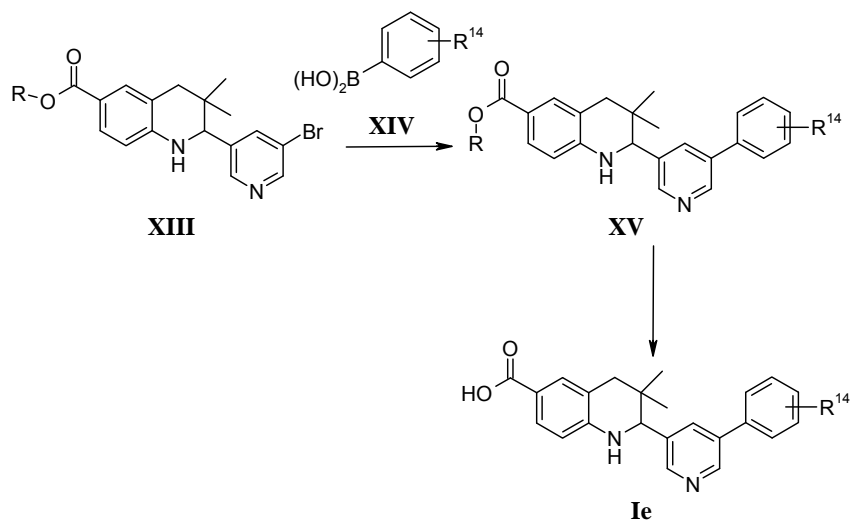
10 Las reacciones de acoplamiento de Suzuki pueden llevarse a cabo fácilmente en presencia de un catalizador paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocén]dicloropaladio (II) ( $PdCl_2(dppf)$ ) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base, tal como terc-butóxido potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio o hidróxido sódico, en un solvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura de entre 100°C y 180°C durante 15 a 30 minutos bajo irradiación de microondas (Lee S. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15:2998, 2005). Alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo sin la utilización de un microondas a una temperatura caliente, tal como 130°C, durante un tiempo de reacción más prolongado.

15 La hidrólisis de los ésteres XII en los productos resultantes Id puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

20

25

Esquema 5



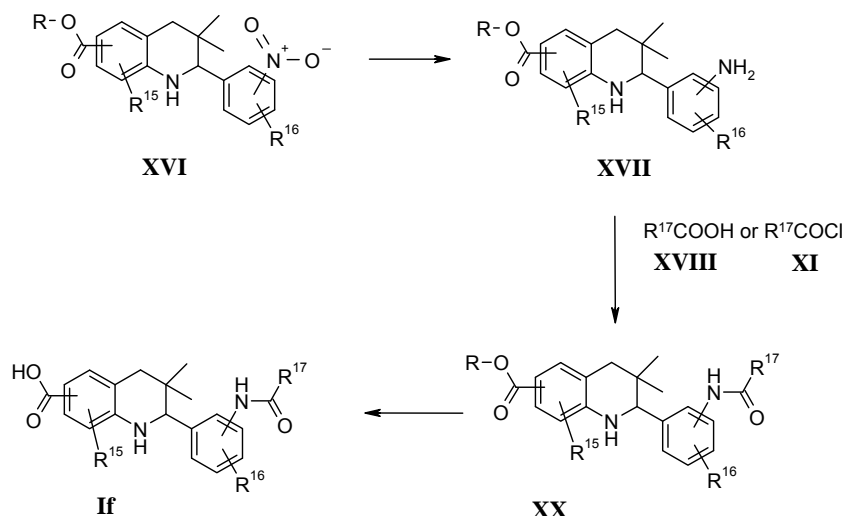
$R^{14}$  es halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, alquilsulfonilo, alquilamino o aminocarbonilo.

5 Los compuestos de fórmula Ie pueden prepararse según el Esquema 5. En este procedimiento, los compuestos de fórmula XIII pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 1: la reacción de acoplamiento de Suzuki utilizando paladio como catalizador seguido de la hidrólisis del éster produce los compuestos Ie.

10 Las reacciones de acoplamiento de Suzuki pueden llevarse a cabo fácilmente en presencia de un catalizador paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocén]dicloropaladio (II) ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base, tal como terc-butóxido potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio o hidróxido sódico, en un solvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura de entre 100°C y 180°C durante 15 a 30 minutos bajo irradiación de microondas (Lee S. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15:2998, 2005). Alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo sin la utilización de un microondas a una temperatura caliente, tal como 130°C, durante un tiempo de reacción más prolongado.

15 La hidrólisis de los ésteres XV en los productos resultantes Ie puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

## Esquema 6



$\text{R}^{15}$  es hidrógeno o halógeno;  $\text{R}^{16}$  es hidrógeno o halógeno;  $\text{R}^{17}$  es alquilo, fenilo, halofenilo o piridinilo.

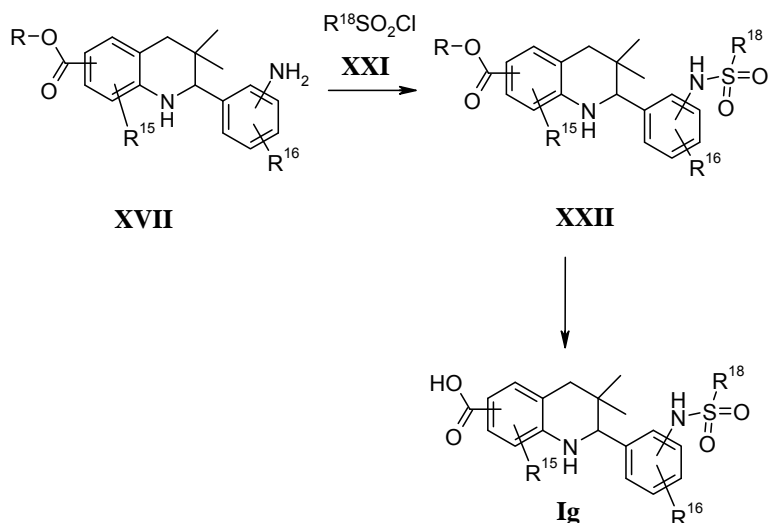
5 Los compuestos de fórmula If pueden prepararse según el Esquema 6. En este procedimiento, los compuestos de fórmula XVI pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 1. La reducción del grupo nitro en amina, la formación de amida en presencia de reactivo de acoplamiento, seguido de la hidrólisis del éster, proporciona el compuesto resultante If.

10 La reducción de los compuestos nitro XVI en los derivados amina XVII correspondientes puede llevarse a cabo utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. La reacción típicamente se lleva a cabo bajo condiciones ácidas mediante la utilización de ácido hidrocórico o cloruro amónico en una mezcla de etanol y agua bajo reflujo durante varias horas.

15 La conversión de la amina XVII en las amidas XIX correspondientes con ácido carboxílico XVIII o cloruro de carbonilo XIX adecuados pueden llevarse a cabo fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. La reacción típicamente se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de o-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o sal hidrocórico de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI), en presencia o en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt) en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas (referencia: Montalbetti C.A.G.N. *et al.*, Tetrahedron 61:10827, 2005).

25 La hidrólisis de los ésteres XX en los productos resultantes If puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

**Esquema 7**



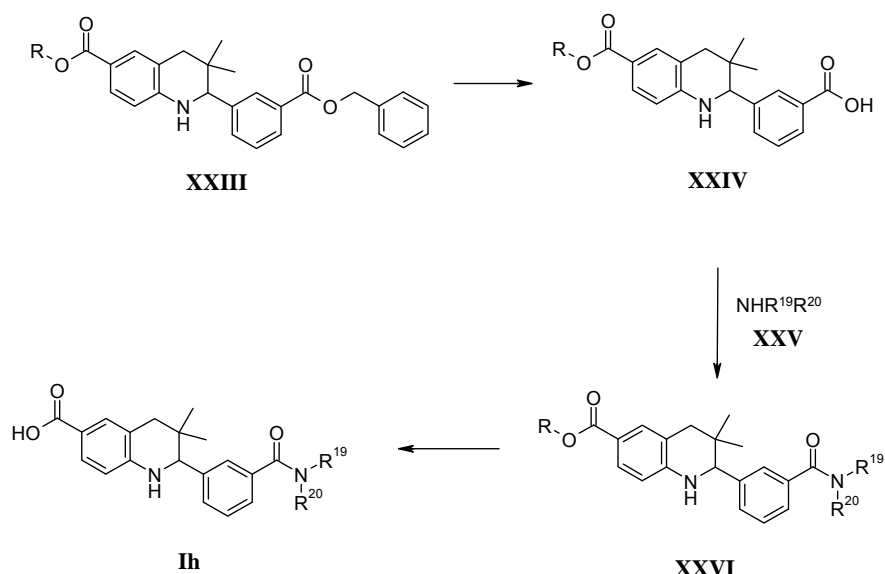
R<sup>15</sup> es hidrógeno o halógeno; R<sup>16</sup> es hidrógeno o halógeno; R<sup>18</sup> es alquilo, fenilo o halofenilo.

5 El compuesto de fórmula Ig puede sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 7. La formación de sulfonamida seguido de la hidrólisis del éster proporciona el compuesto Ig resultante.

10 Los compuestos XXII pueden conseguirse fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. La reacción típicamente se lleva a cabo en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, hidruro sódico o dimetil-piridín-4-ilamina en un solvente inerte adecuado, tal como diclorometano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, a temperatura ambiente durante varias horas.

15 La hidrólisis de los ésteres XXII en los productos resultantes Ig puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

**Esquema 8**

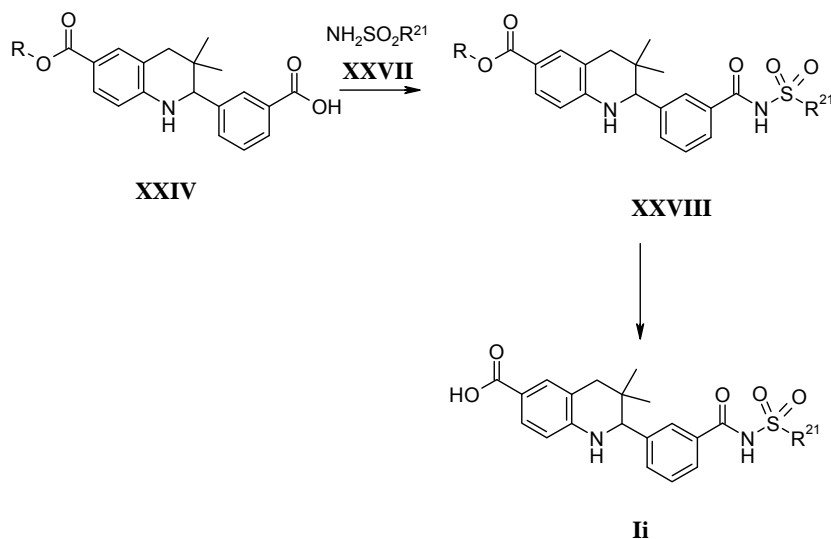


R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, fenilo, halofenilo, piridinilo y pirazinilo, con la condición de que R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> no sean hidrógenos simultáneamente.

Los compuestos de fórmula Ih pueden prepararse según el Esquema 8. En este procedimiento, los compuestos de fórmula XXIII pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 1. La reducción del grupo bencilo, la formación de amida en presencia de reactivo de acoplamiento, seguido de la hidrólisis del éster, proporciona el compuesto resultante Ih.

- 5 La eliminación del grupo bencilo en los compuestos XXIII puede llevarse a cabo utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. La reacción típicamente se lleva a cabo en presencia de catalizador paladio bajo condiciones ácidas mediante la utilización de ácido acético, ácido hidrocórico o cloruro amónico en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o una mezcla de los mismos, a una temperatura de entre la ambiente y la temperatura de reflujo del solvente utilizado durante varias horas.
- 10 La conversión de la amina XXIV en las amidas XXV correspondientes con aminas XXVI adecuadas puede llevarse a cabo fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. La reacción típicamente se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como diclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de o-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o sal hidrocórico de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI), en presencia o en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt) en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas (referencia: Montalbetti C.A.G.N. *et al.*, Tetrahedron 61:10827, 2005).
- 15
- 20 La hidrólisis de los ésteres XXVI en los productos resultantes Ih puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

Esquema 9



- 25 R<sup>21</sup> es alquilo o fenilo.

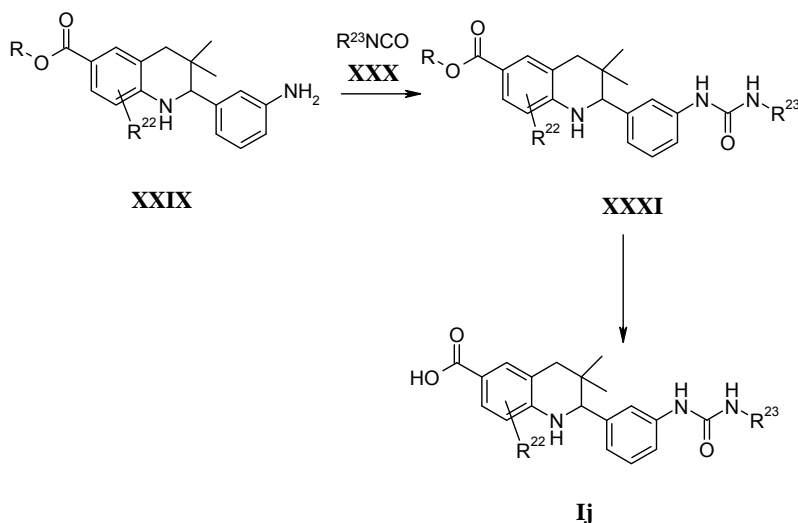
El compuesto de fórmula II puede sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 9, partiendo del compuesto XXIV. La formación de acetilsulfonamida seguido de la hidrólisis del éster proporciona el compuesto resultante II.

- 30 Los compuestos XXVIII pueden sintetizarse mediante el tratamiento del acetil-imidazol generado a partir de ácido carboxílico XXIV y 1,1'-carbonildiimidazol con sal sódica generada a partir de sulfonamidas y sodio en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas.

La hidrólisis de los ésteres XXVIII en los productos resultantes II puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

- 35

Esquema 10



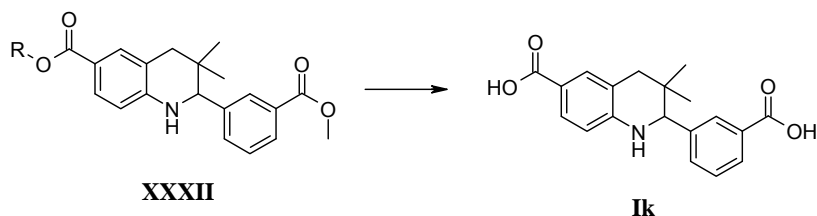
$R^{22}$  es hidrógeno o halógeno;  $R^{23}$  es fenilo.

5 Los compuestos de fórmula Ij pueden prepararse según el Esquema 10. En este procedimiento, los compuestos de fórmula XXVI pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 6. La reacción de la amina XXIX con isocianuro XXX seguido de la hidrólisis del éster produce los compuestos Ij.

La conversión de la amina XXIX en urea XXXI puede llevarse a cabo en presencia de trietilamina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

10 La hidrólisis de los ésteres XXXI en los productos resultantes Ij puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

**Esquema 11**

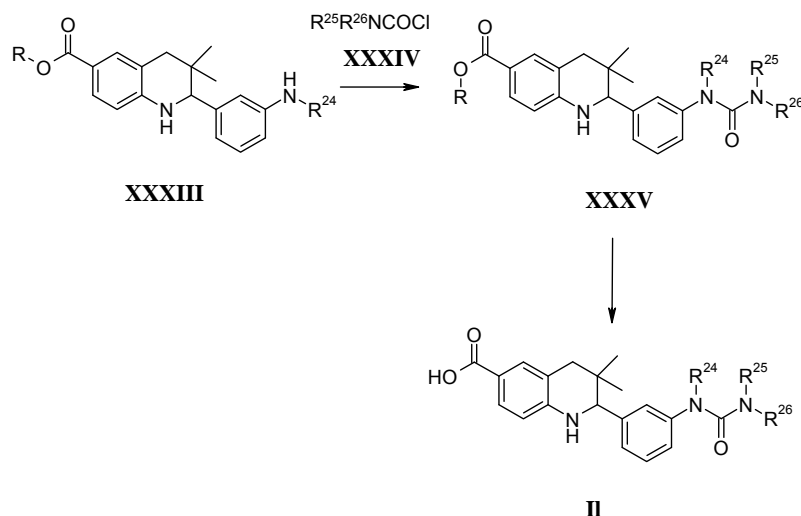


15 Los compuestos de fórmula Ik pueden prepararse según el Esquema 11. En este procedimiento, los compuestos de fórmula XXXII pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 1. La hidrólisis del éster proporciona los compuestos Ik.

20 La hidrólisis de los ésteres XXXII en los productos resultantes Ik puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.



Esquema 12.



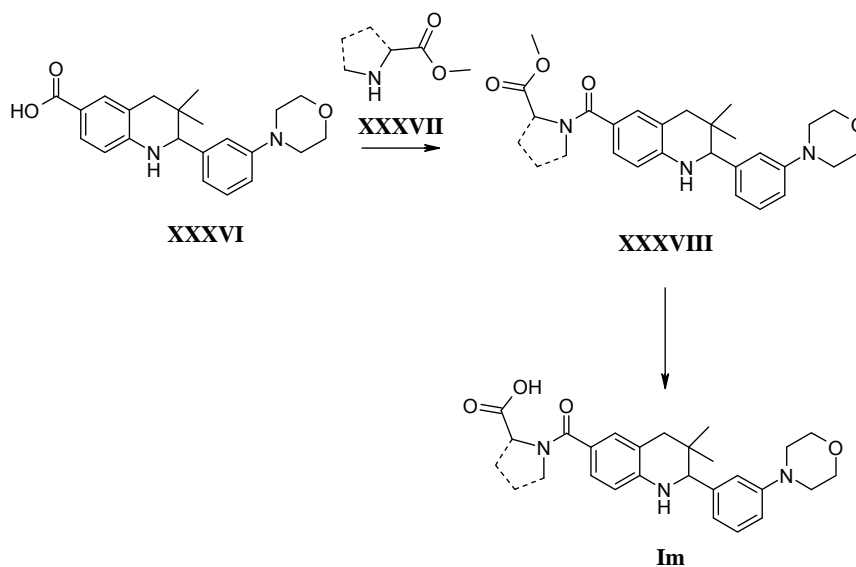
$R^{24}$  es alquilo;  $R^{25}$  y  $R^{26}$  son alquilos; o  $R^{25}$  y  $R^{26}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman heterocicloalquilo.

- 5 Los compuestos de fórmula II pueden prepararse según el Esquema 12. En este procedimiento, los compuestos de fórmula XXXIII pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 2. La formación de urea seguido de la hidrólisis del éster proporciona los compuestos II.

Las ureas XXXV pueden sintetizarse fácilmente mediante el tratamiento de la amina XXXIII con cloruro de carbonilo XXXIV en presencia de piridina en diclorometano a temperatura ambiente durante varias horas.

- 10 La hidrólisis de los ésteres XXXV en los productos resultantes II puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

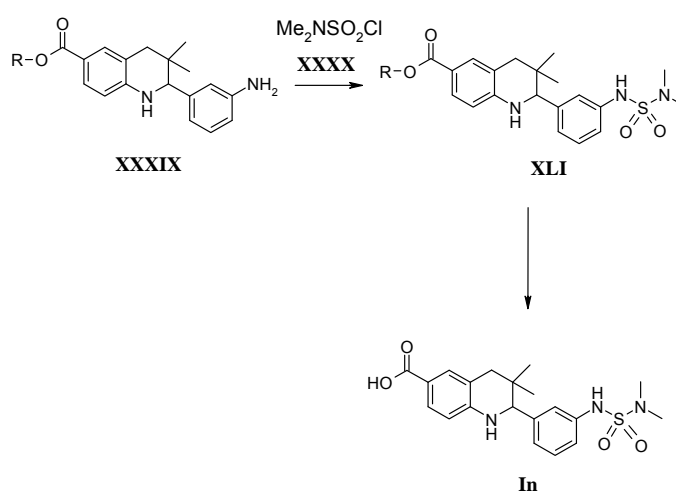
Esquema 13



- 15 Los compuestos de fórmula Im pueden prepararse según el Esquema 13. En este procedimiento, los compuestos de fórmula XXXVI pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 2. La formación de amida seguido de la hidrólisis del éster proporciona los compuestos Im.

- La conversión de la amina XXXVI en las amidas XXXVIII correspondientes con amino-ésteres XXXVII adecuados puede llevarse a cabo fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. La reacción típicamente se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de o-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o sal hidrocioruro de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI), en presencia o en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt) en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas (referencia: Montalbetti C.A.G.N. *et al.*, Tetrahedron 61:10827, 2005).
- 5
- 10 La hidrólisis de los ésteres XXXVIII en los productos resultantes Im puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

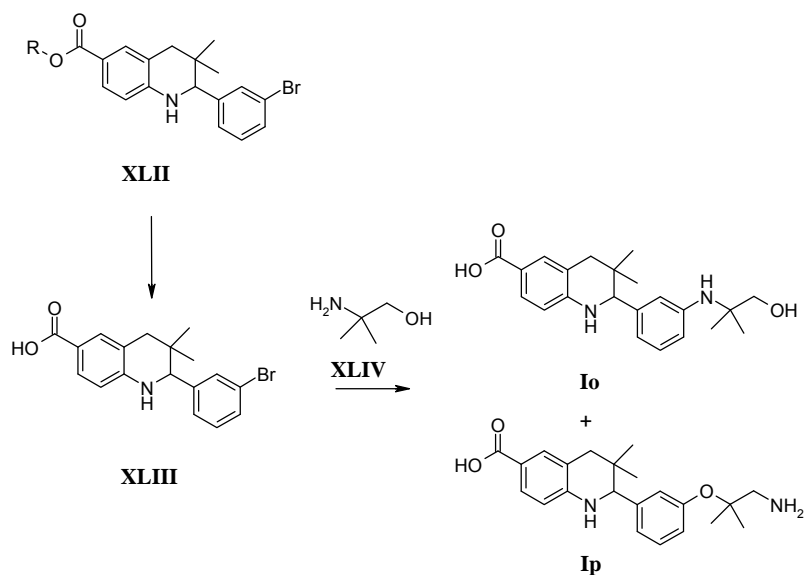
Esquema 14



- 15 Los compuestos de fórmula In pueden prepararse según el Esquema 14. En este procedimiento, los compuestos de fórmula XXXIX pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 6. La formación de sulfamida seguido de la hidrólisis del éster proporciona los compuestos In.
- 20 La sulfamida XLI puede sintetizarse fácilmente mediante el tratamiento de la amina XXXIX con cloruro de dimetilsulfamoilo XL en presencia de piridina en diclorometano a temperatura ambiente durante varias horas.
- La hidrólisis de los ésteres XLI en los productos resultantes In puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

25

Esquema 15



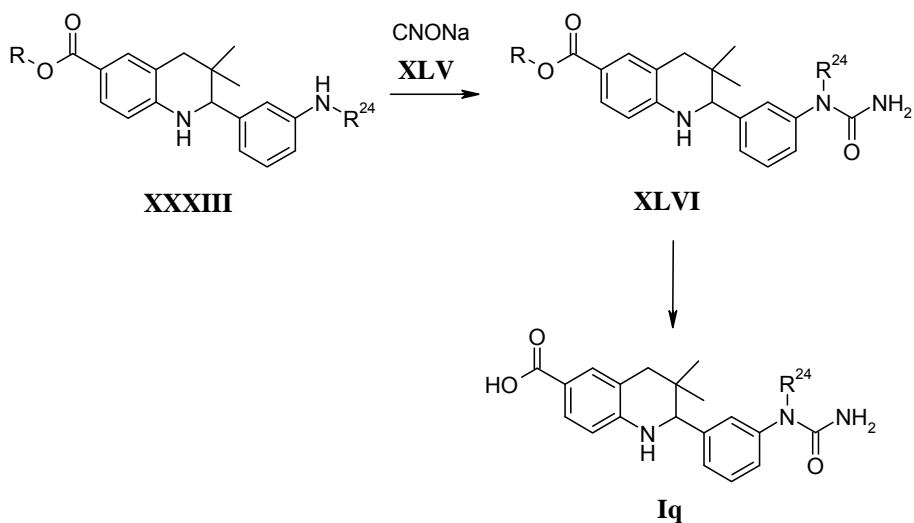
5 Los compuestos de fórmula Io e Ip pueden prepararse según el Esquema 15. En este procedimiento, los compuestos de fórmula XLII pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 1. La hidrólisis del éster seguida del acoplamiento de Ullmann proporciona los compuestos Io e Ip.

La hidrólisis de los ésteres XLII en los productos resultantes XLIII puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

10 La reacción de acoplamiento de Ullmann puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como yoduro de cobre (I) (CuI) o trifluorometanosulfonato de cobre (II) y un ligando tal como 2,2'-bipiridina, prolina, N,N'-dimetilglicina o etilenglicol, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, metóxido sódico, terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona a una temperatura de entre 100°C y 130°C durante 10 a 16 horas (referencia: Ley, S. V. *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. 42:5400, 2003).

15

Esquema 16



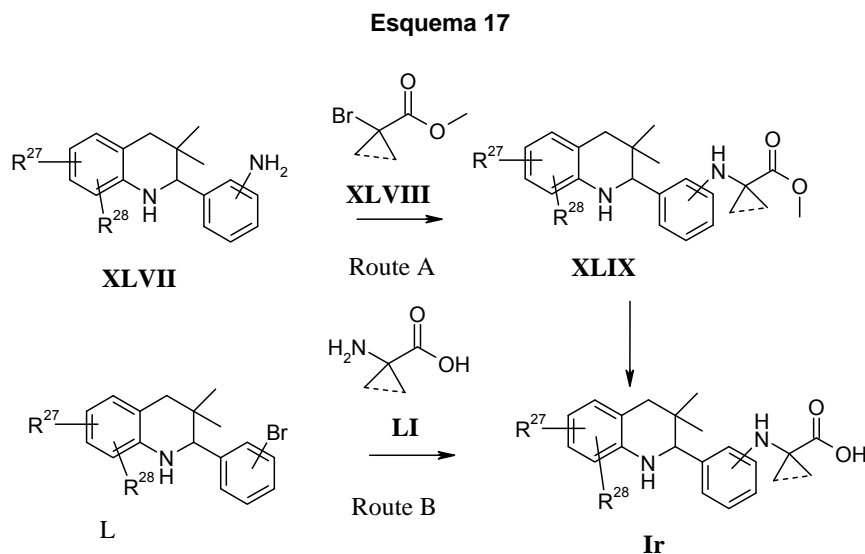
R<sup>24</sup> es alquilo.

Los compuestos de fórmula Iq pueden prepararse según el Esquema 16. En este procedimiento, los compuestos de fórmula XXXIII pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 2. La formación de urea seguido de la hidrólisis del éster proporciona los compuestos Iq.

5 Las ureas XLVI pueden sintetizarse fácilmente mediante el tratamiento de amina XXXIII con cianato sódico XLV en presencia de ácido acético en agua a una temperatura de entre 30°C y 50°C durante varias horas.

La hidrólisis de los ésteres XLVI en los productos resultantes Iq puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

10



$R^{27}$  y  $R^{28}$  se seleccionan independientemente de entre halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilsulfonilo y alcóxicarbonilo.

15 Los compuestos de fórmula Ir pueden prepararse según el Esquema 16. La alquilación del compuesto XLVII seguido de la hidrólisis del éster proporciona el compuesto resultante Ir (ruta A). Ir también puede sintetizarse mediante el acoplamiento directo de L y aminoácidos LI. Los compuestos de fórmula XLVII pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 6. Los compuestos de fórmula L pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 1.

20 La alquilación de la fórmula XLVII puede conseguirse fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. La reacción típicamente se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, terc-butóxido sódico, hidruro sódico o dimetil-piridín-4-ilamina en un solvente inerte adecuado tal como diclorometano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, a temperatura ambiente durante varias horas.

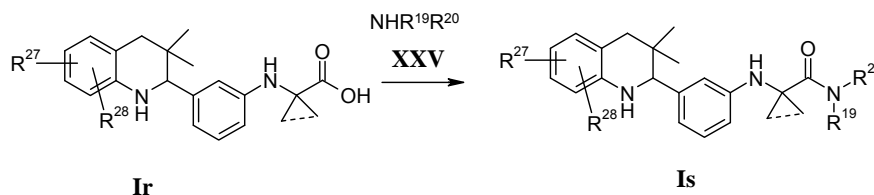
25 La reacción de acoplamiento de Ullmann puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como yoduro de cobre (I) (CuI) o trifluorometanosulfonato de cobre (II) y un ligando tal como 2,2'-bipiridina, prolina, N,N'-dimetilglicina o etilenglicol, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, metóxido sódico, terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona a una temperatura de entre 100°C y 130°C durante 10 a 16 horas (referencia: Ley, S. V. *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. 42:5400, 2003).

30

La hidrólisis de los ésteres XLIX en los productos resultantes Ir puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

35

## Esquema 18

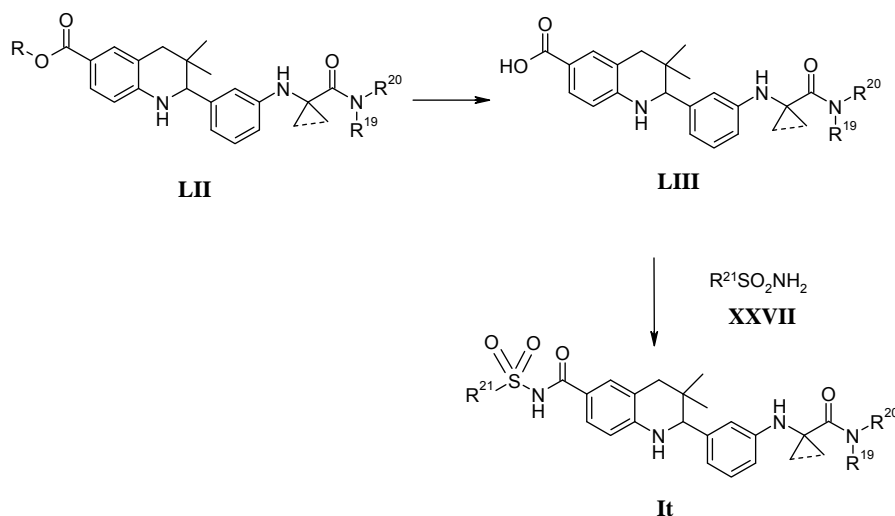


- 5  $R^{27}$  y  $R^{28}$  se seleccionan independientemente de entre halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilsulfonilo y alcóxicarbonilo;  $R^{19}$  y  $R^{20}$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, fenilo, halofenilo, piridinilo y pirazinilo, con la condición de que  $R^{19}$  y  $R^{20}$  no sean hidrógenos simultáneamente.

Los compuestos de fórmula Is pueden prepararse mediante formación de amida según el Esquema 18. En este procedimiento, los compuestos de fórmula Ir pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 17.

- 10 La conversión del ácido carboxílico Ir en las amidas Is correspondientes con aminas XXV adecuadas puede llevarse a cabo fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. La reacción típicamente se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como diclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de o-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o sal hidroc্লoruro de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI), en presencia o en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt) en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas (referencia: Montalbetti C.A.G.N. *et al.*, Tetrahedron 61:10827, 2005).

## Esquema 19



- 20  $R^{19}$  y  $R^{20}$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, fenilo, halofenilo, piridinilo y pirazinilo, con la condición de que  $R^{19}$  y  $R^{20}$  no sean hidrógenos simultáneamente;  $R^{21}$  es alquilo o fenilo.

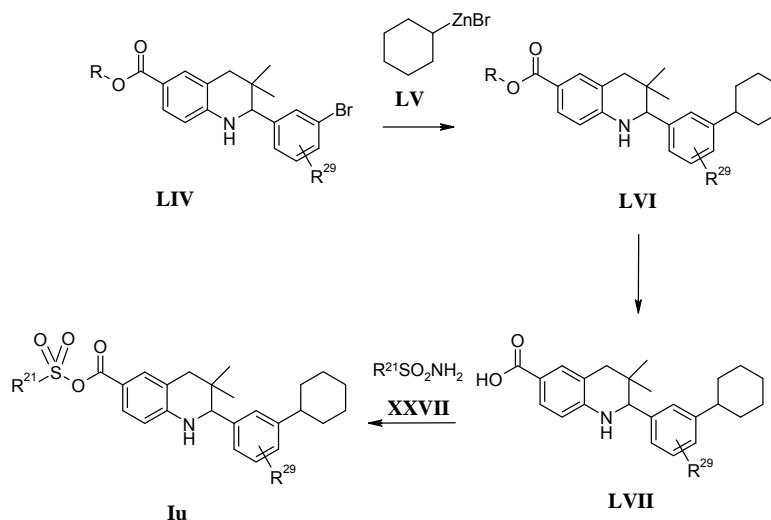
El compuesto de fórmula It puede sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 19. Los compuestos de fórmula LII pueden sintetizarse según el Esquema 18. La hidrólisis del éster en los compuestos LII seguido de la formación de acetilsulfonamida proporciona el compuesto resultante It.

- 25 La hidrólisis de los ésteres LII en los productos resultantes LIII puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

- 30 La conversión de los ácidos carboxílicos LIII en acetilsulfonamidas It puede llevarse a cabo mediante tratamiento de las acetilimidazolas generadas a partir de los ácidos carboxílicos LIII y 1,1'-carbonildiimidazol con sales sódicas

generadas a partir de sulfonamidas e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 20



5  $R^{21}$  es alquilo o fenilo;  $R^{29}$  es hidrógeno o halógeno.

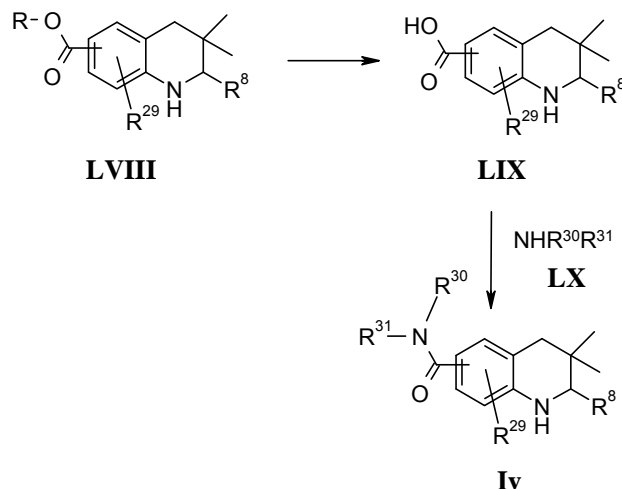
El compuesto de fórmula Iu puede sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 20. Los compuestos de fórmula LIV pueden sintetizarse según el Esquema 1. El acoplamiento de Negishi, la hidrólisis del éster, seguido de la formación de acetilsulfonamida proporcionan el compuesto resultante Iu.

10 La reacción de acoplamiento de Negishi puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocén]dicloropaldio (II) ( $PdCl_2(dppf)$ ) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en un solvente inerte tal como N,N-dimetilformamida o dioxano, a una temperatura de entre 70°C y 100°C durante 15 a 30 minutos bajo irradiación de microondas.

15 La hidrólisis de los ésteres LVI en los productos resultantes LVII puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

20 La conversión de los ácidos carboxílicos LVII en acetilsulfonamidas Iu puede llevarse a cabo mediante tratamiento de las acetilimidazolas generadas a partir de los ácidos carboxílicos LVII y 1,1'-carbonildiimidazol con sales sódicas generadas a partir de sulfonamidas e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 21



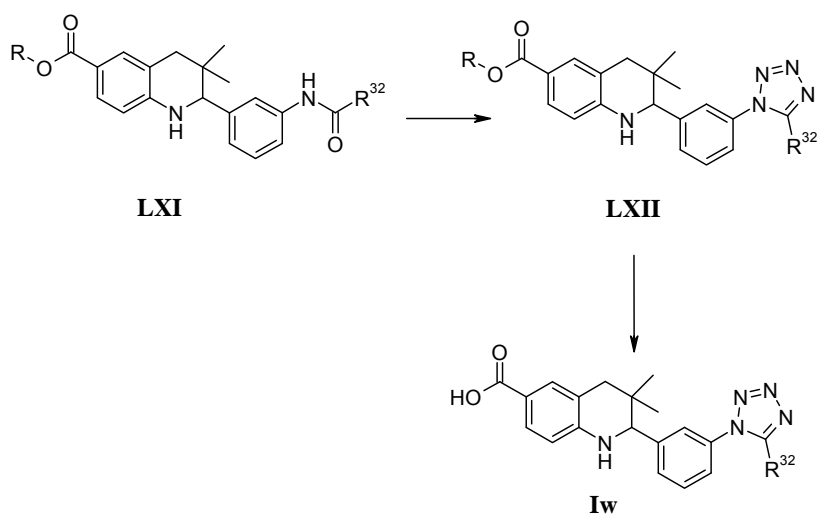
$\text{R}^8$  es piridinilo, fenilo o fenilo sustituido;  $\text{R}^{29}$  es hidrógeno o halógeno;  $\text{R}^{30}$  y  $\text{R}^{31}$  son independientemente alquilo; o  $\text{R}^{30}$  y  $\text{R}^{31}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman heterociclilo.

- 5 El compuesto de fórmula Iv puede sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 21. Los compuestos de fórmula LVIII pueden sintetizarse según el Esquema 1. La hidrólisis de ésteres, seguido de la formación de amida proporcionan el compuesto resultante Iv.

La hidrólisis de los ésteres LVIII en los productos resultantes LIX puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

La conversión del ácido carboxílico LIX en las amidas Iv correspondientes con aminas LX adecuadas puede llevarse a cabo fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. La reacción típicamente se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de o-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o sal hidrocioruro de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI), en presencia o en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt) en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas (referencia: Montalbetti C.A.G.N. *et al.*, Tetrahedron 61:10827, 2005).

Esquema 22



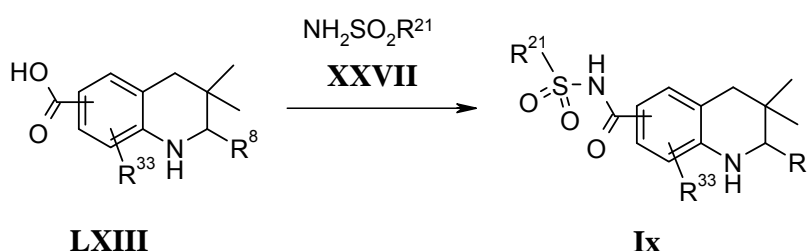
R<sup>32</sup> es alquilo o fenilalquilo.

El compuesto de fórmula Iw puede sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema 22. Los compuestos de fórmula LXI pueden sintetizarse según el Esquema 6. La formación de tetrazol, seguido de la hidrólisis de los ésteres proporcionan el compuesto resultante Iw.

- 5 La conversión de las amidas inversas LXI en tetrazolas LXII puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de las amidas inversas con azida sódica y tetraclorosilano en acetonitrilo a temperatura ambiente durante varias horas.

10 La hidrólisis de los ésteres LXII en los productos resultantes Iw puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente, tal como metanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente o someterse a reflujo durante varias horas.

Esquema 23



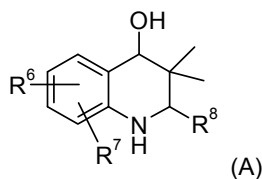
R<sup>8</sup> es piridinilo, fenilo o fenilo sustituido; R<sup>21</sup> es alquilo o fenilo; R<sup>33</sup> es hidrógeno o halógeno.

- 15 El compuesto de fórmula Ix puede sintetizarse mediante formación de acetilsulfonamida, tal como se ilustra en el Esquema 23. Los compuestos de fórmula LXIII pueden sintetizarse según los Esquemas 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 22.

La conversión de los ácidos carboxílicos LXIII en acetilsulfonamidas Ix puede llevarse a cabo mediante tratamiento de las acetilimidazolas generadas a partir de los ácidos carboxílicos LXIII y 1,1'-carbonildiimidazol con sales sódicas generadas a partir de sulfonamidas e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas.

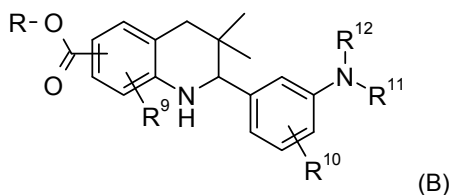
- 20 La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende una de las etapas siguientes:

- a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



en presencia de trietilsilano y un ácido,

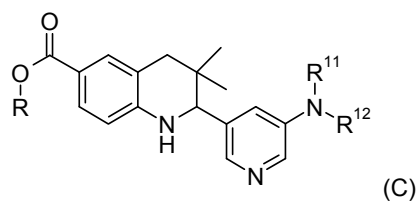
- 25 b) la reacción de un compuesto de fórmula (B)



en la presencia de una base,

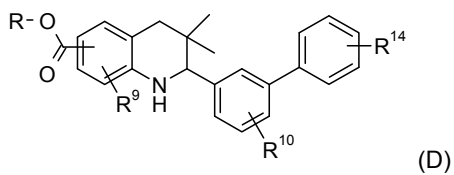
- c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)





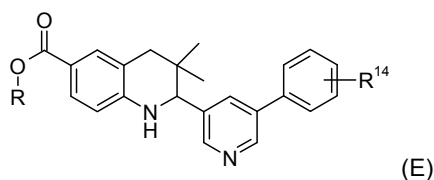
en la presencia de una base,

d) la reacción de un compuesto de fórmula (D)



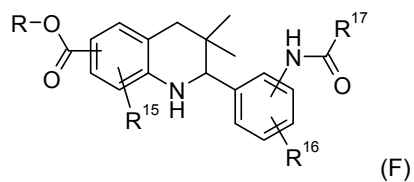
5 en la presencia de una base,

e) la reacción de un compuesto de fórmula (E)



en la presencia de una base,

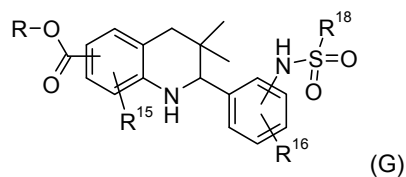
f) la reacción de un compuesto de fórmula (F)



10

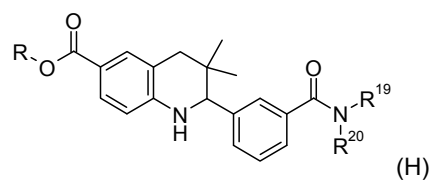
en la presencia de una base,

g) la reacción de un compuesto de fórmula (G)



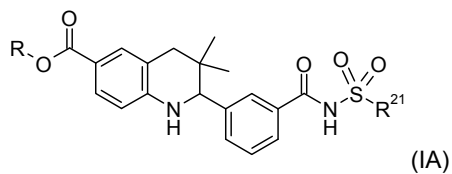
en la presencia de una base,

15 h) la reacción de un compuesto de fórmula (H)



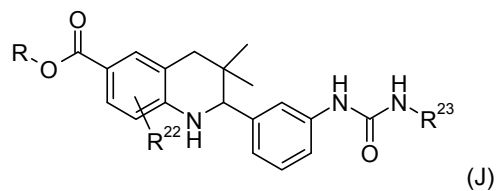
en la presencia de una base,

i) la reacción de un compuesto de fórmula (IA)



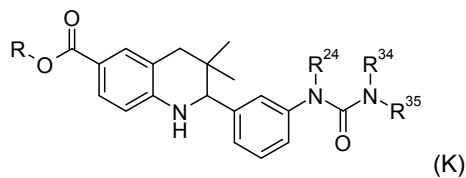
5 en la presencia de una base,

j) la reacción de un compuesto de fórmula (J)



en la presencia de una base,

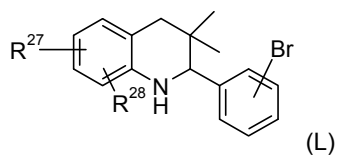
k) la reacción de un compuesto de fórmula (K)



10

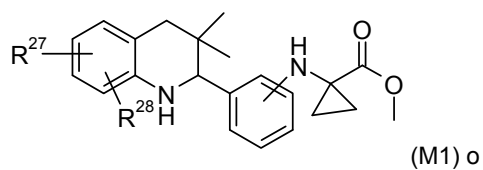
en la presencia de una base,

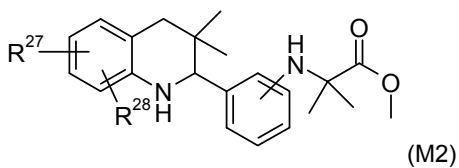
l) la reacción de un compuesto de fórmula (L)



en presencia de una fuente de cobre, un ligando y una base,

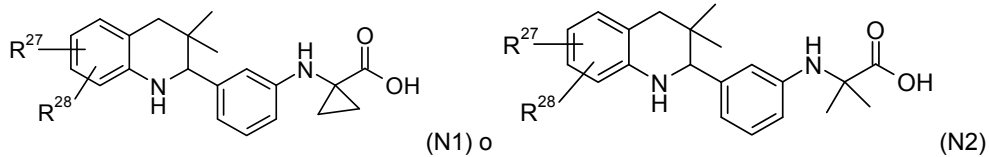
15 m) la reacción de un compuesto de fórmula (M1) o (M2)





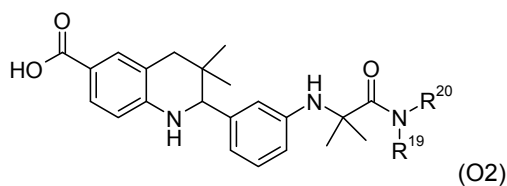
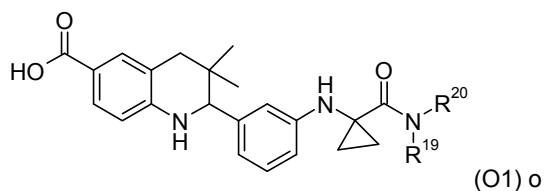
en la presencia de una base,

n) la reacción de un compuesto de fórmula (N1) o (N2)



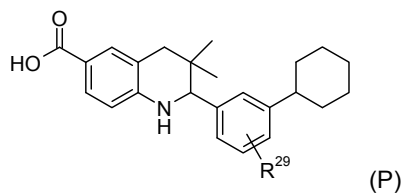
5 en presencia de  $\text{NHR}^{19}\text{R}^{20}$ , un reactivo de acoplamiento y una base,

o) la reacción de un compuesto de fórmula (O1) o (O2)



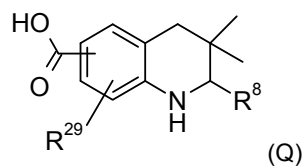
con  $\text{R}^{21}\text{SO}_2\text{NH}_2$  en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y una base,

10 p) la reacción de un compuesto de fórmula (P)



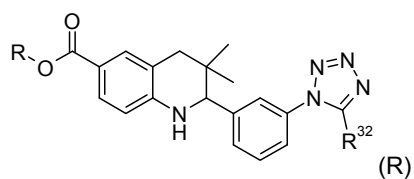
con  $\text{R}^{21}\text{SO}_2\text{NH}_2$  en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y una base,

q) la reacción de un compuesto de fórmula (Q)



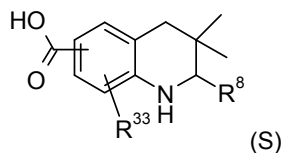
15 con  $\text{NHR}^{30}\text{R}^{31}$  en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base,

r) la reacción de un compuesto de fórmula (R)



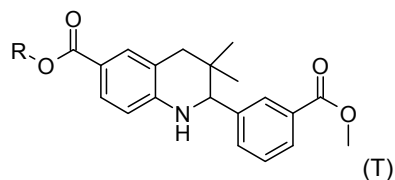
en la presencia de una base,

s) la reacción de un compuesto de fórmula (S)



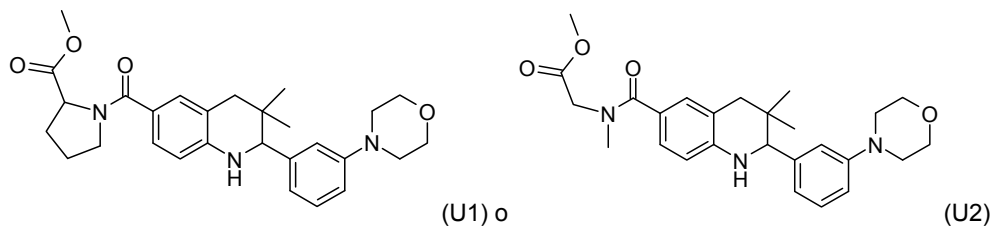
5 con  $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{R}^{21}$  en presencia de 1,1'-carbonyldiimidazol y una base,

t) la reacción de un compuesto de fórmula (T)



en la presencia de una base,

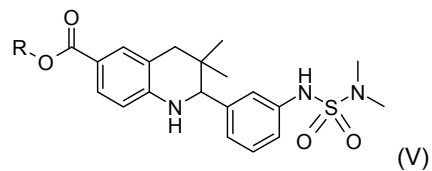
u) la reacción de un compuesto de fórmula (U1) o (U2)



10

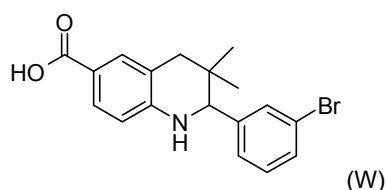
en la presencia de una base,

v) la reacción de un compuesto de fórmula (V)



en la presencia de una base, o

15 w) la reacción de un compuesto de fórmula (W)



con  $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$  en presencia de una fuente de cobre, un ligando y una base,

5 en la que  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilsulfonilo, ciano y alcoxicarbonilo;  $\text{R}^8$  es piridinilo, fenilo o fenilo sustituido;  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{29}$  y  $\text{R}^{33}$  se selecciona independientemente de entre hidrógeno y halógeno;  $\text{R}^{10}$  es hidrógeno, halógeno, ciano, metilo o alcoxilo;  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo o  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman una amina o amida cíclica;  $\text{R}^{14}$  es halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, alquilsulfonilo, alquilamino o aminocarbonilo;  $\text{R}^{17}$  es alquilo, fenilo, fenilo sustituido con halógeno o piridinilo;  $\text{R}^{18}$  es alquilo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno;  $\text{R}^{19}$  y  $\text{R}^{20}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo, aminoalquilo, fenilo, halofenilo, piridinilo y pirazinilo;  $\text{R}^{21}$  es alquilo o fenilo;  $\text{R}^{23}$  es fenilo;  $\text{R}^{24}$  es alquilo;  $\text{R}^{27}$  y  $\text{R}^{28}$  se seleccionan independientemente de entre halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilsulfonilo y alcoxicarbonilo;  $\text{R}^{30}$  y  $\text{R}^{31}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo o  $\text{R}^{30}$  y  $\text{R}^{31}$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman una amina cíclica;  $\text{R}^{32}$  es alquilo o fenilalquilo;  $\text{R}^{34}$  y  $\text{R}^{35}$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo;  $\text{R}^{34}$  y  $\text{R}^{35}$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman una amina cíclica; y  $\text{R}$  es metilo o etilo.

En la etapa (a), el ácido puede ser, por ejemplo, ácido trifluoroacético.

En las etapas (b) a (k), (m), (r) y (t) a (v), la base puede seleccionarse independientemente, por ejemplo, de entre hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico.

20 En la etapa (1), la fuente de cobre puede ser, por ejemplo, yoduro de cobre (I) ( $\text{CuI}$ ) o trifluorometanosulfonato de cobre (II). El ligando puede ser, por ejemplo, 2,2'-bipiridina, prolina, N,N'-dimetilglicina o etilenglicol. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente tal como 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona a una temperatura de entre  $100^\circ\text{C}$  y  $130^\circ\text{C}$  durante 10 a 16 horas. La base puede ser, por ejemplo, trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, etc.

25 En la etapa (n), el reactivo de acoplamiento puede ser, por ejemplo, diciclohexil-carbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de o-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o sal hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas. La base puede ser, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropil-etilamina o N,N-dimetilaminopiridina (DMAP).

En la etapa (o), (p), (s), la base puede ser, por ejemplo, hidruro sódico.

35 En la etapa (q), el reactivo de acoplamiento puede ser, por ejemplo, diciclohexil-carbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de o-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o sal hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas. La base puede ser, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropil-etilamina o N,N-dimetilaminopiridina (DMAP).

40 En la etapa (w), la fuente de cobre puede ser, por ejemplo, yoduro de cobre (I) ( $\text{CuI}$ ) o trifluorometanosulfonato de cobre (II). El ligando puede ser, por ejemplo, 2,2'-bipiridina, prolina, N,N'-dimetilglicina o etilenglicol. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente tal como 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona a una temperatura de entre  $100^\circ\text{C}$  y  $130^\circ\text{C}$  durante 10 a 16 horas. La base puede ser, por ejemplo, trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, etc.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

45 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador terapéuticamente inerte.

La utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades que se encuentran relacionadas con la regulación de la AMPK es un objeto de la invención.

5 La invención se refiere en particular a la utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la obesidad, la dislipemia, la hiperglucemia, la diabetes de tipo 1 ó 2, en particular la diabetes de tipo 2.

10 Dichos medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección con una cantidad efectiva de un compuesto tal como se ha definido anteriormente.

15 La composición farmacéutica anteriormente mencionada puede obtenerse mediante procesamiento de los compuestos según la presente invención con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Puede utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales del mismo, y similares, a título de ejemplo de dichos portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, ningún portador resulta habitualmente necesario en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Son portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

20

25 La composición farmacéutica puede contener, además, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis depende de diversos factores, tales como el modo de administración, la especie, la edad y/o el estado individual de salud. Las dosis que deben administrarse diariamente son de entre aproximadamente 5 y 400 mg/kg, preferentemente de entre aproximadamente 10 y 100 mg/kg, y pueden administrarse individualmente o distribuirse en varias administraciones.

30 Además, la invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para la preparación de medicamentos que resultan útiles en el tratamiento de cánceres que se relacionan con la regulación de la AMPK y que proporcionan un método para el tratamiento de cánceres que se relacionan con la regulación de la AMPK.

35 La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes, que no presentan carácter limitativo. A menos que se indique explícitamente lo contrario, todas las reacciones, condiciones de reacciones, abreviaturas y símbolos presentan los significados perfectamente conocidos por el experto ordinario en la materia de la química orgánica.

### **Ejemplos**

#### **MATERIALES E INSTRUMENTACIÓN**

40 Los intermediarios y compuestos finales se purificaron mediante cromatografía flash utilizando uno de los instrumentos siguientes: i) Sistema Biotage SP1 y módulo de cartucho Quad 12/25, ii) instrumento de cromatografía combi-flash ISCO. gel de sílice, marca comercial y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µM; ii) nº de registro CAS: gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47 a 60 micrómetros; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.

45 Los intermediarios y los compuestos finales se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna de fase inversa utilizando una columna X Bridge™ Perp C18 (5 µm, OBDDTM 30 x 100 mm) o una columna SunFire™ Perp C18 (5 µm, OBDDTM 30 x 100 mm).

Los espectros de LC/MS se obtuvieron utilizando una LC MicroMass Platform (Waters™ Alliance 2795-ZQ2000). Las condiciones estándares de la LC/MS fueron las siguientes (tiempo de análisis: 6 minutos):

Condiciones ácidas: A: ácido fórmico al 0,1% en H<sub>2</sub>O; B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo;

Condiciones básicas: A: NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O al 0,01% en H<sub>2</sub>O; B: acetonitrilo;

Condiciones neutras: A: H<sub>2</sub>O; B: acetonitrilo;

Espectro de masas (MS): generalmente sólo se informa de los iones que indican la masa parental, y a menos que se indique lo contrario el ion de masa indicado es el ion de masa positivo (M+H)<sup>+</sup>.

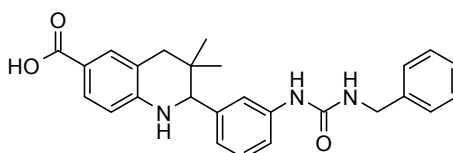
Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un Biotage Initiator Sixty.

- 5 Se obtuvieron los espectros de RMN utilizando un Bruke Avance 400MHz.

Todas las reacciones que incluían reactivos sensibles al aire se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón. Los reactivos se utilizaron sin modificación procedentes de suministradores comerciales sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

### Ejemplo 1

#### 10 **Ácido 2-[3-(3-bencil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**



- 15 Se calentó bajo reflujo durante 3 horas una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (16,5 gramos, 100 mmoles), 3-nitro-benzaldehído (16,6 g, 110 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (380 mg, 2 mmoles) en tolueno (300 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[(3-nitro-bencilidén)-amino]-benzoico (28,4 g, 95%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 299,30, observado: 299,0.

- 20 A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[(3-nitro-bencilidén)-amino]-benzoico (28,4 g, 95 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (5,9 g, 9,5 mmoles) en tetrahidrofurano seco (200 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (9,6 ml, 105 mmoles) y agua (1,7 ml, 95 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (30 g, 85%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 371,41, observado: 353,0.

- 25 A una mezcla de etil-éster de ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (30 g, 81 mmoles) y trietilsilano (60 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (12 g, 41%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 355,41, observado: 355,1.

- 30 A una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (10 g, 28 mmoles) en etanol al 95% (150 ml) y ácido hidrocórico al 10% (20 ml) se añadió hierro (4,74 g, 85 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 4 horas. A continuación, se separó mediante filtración el sólido insoluble y se concentró el filtrado al vacío. Se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con hidróxido sódico al 30% en agua (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-amino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (8,7 g, 95%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 325,43, observado: 325,2.

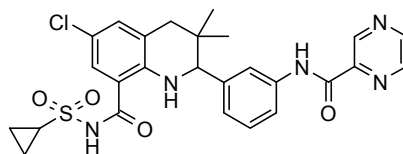
- 35 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-amino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (8,7 g, 26,8 mmoles) en metanol (80 ml) y tetrahidrofurano (100 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (50 ml) se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (7 g, 88%) en forma de un sólido marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 297,37, observado: 297,2.

- 45 A una solución de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (500 mg, 1,69 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y trietilamina (0,47 ml, 3,38 mmoles) se añadió isocianatometil-benceno (0,25 ml, 2,03

mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 2-[3-(3-bencil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (215 mg, 29%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 430,52, observado: 430,1.

## Ejemplo 2

10 **[3-(6-Cloro-8-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenil]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico**



15 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (5,55 g, 30 mmoles) y 3-nitro-benzaldehído (4,99 g, 33 mmoles) en etanol (100 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 5-cloro-2-[(3-nitro-bencilidén)-amino]-benzoico (7,2 g, 75%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 319,72, observado: 319,0.

20 A una mezcla de metil-éster de ácido 5-cloro-2-[(3-nitro-bencilidén)-amino]-benzoico (7,2 g, 23 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (1,43 g, 2,3 mmoles) en tetrahydrofurano seco (50 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (2,27 ml, 25 mmoles) y agua (0,42 ml, 23 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 6-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (7,8 g, 86%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 391,83, observado: 373,0.

25 A una mezcla de metil-éster de ácido 6-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (7,8 g, 20 mmoles) y trietilsilano (30 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (1 g, 13%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 375,83, observado: 375,1.

35 A una mezcla de metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (1 g, 2,7 mmoles) en etanol al 95% (100 ml) y ácido hidrocórico al 10% (5 ml) se añadió hierro (0,23 g, 4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 4 horas. A continuación, se separó mediante filtración el sólido insoluble y se concentró el filtrado al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con hidróxido sódico al 30% en agua (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-amino-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (0,8 g, 86%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 345,84, observado: 345,1.

40 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-amino-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (0,8 g, 2,3 mmoles) en metanol (50 ml) y tetrahydrofurano (100 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (20 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(3-aminofenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (0,75 g, 65%) en forma de un sólido marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 331,82, observado: 331,1.

50 Una solución de ácido pirazín-2-carboxílico (0,412 g, 3,3 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,7 g, 4,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. Se añadió una solución de ácido 2-(3-aminofenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (0,75 g, 2,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se dejó la mezcla bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación mediante el sistema flash automático Waters

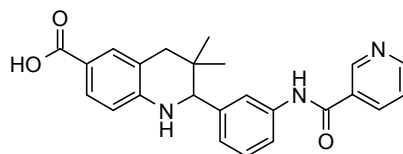


(columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionó ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-{3-(pirazín-2-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (228 mg, 15%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{21}ClN_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 437,90, observado: 437,1.

5 A una suspensión de amida de ácido ciclopropanosulfónico (182 mg, 1,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (57 mg, 1,43 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-{3-[(pirazín-2-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (65 mg, 0,15 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (49 mg, 0,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de amida de ácido ciclopropanosulfónico e hidruro sódico en  
10 N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [3-(6-cloro-8-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenil]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico (40 mg, 49%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{26}H_{26}ClN_5O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 541,05,  
15 observado: 540,0.

### Ejemplo 3

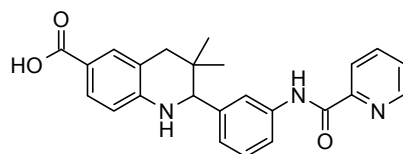
#### Ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(piridín-3-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una solución de ácido nicotínico (42 mg, 0,34 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (72 mg, 0,44 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió una solución de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,34 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación mediante un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(piridín-3-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (21 mg, 15%) en forma de un sólido blanco: LC/MS  
20 m/e calculado para  $C_{24}H_{23}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 402,47, observado: 402,1.

### Ejemplo 4

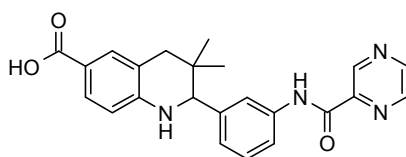
#### Ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(piridín-2-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una solución de ácido piridín-2-carboxílico (1,26 g, 10 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (2,14 g, 13 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,4 g, 8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se dejó la mezcla bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación mediante el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487,  
30 sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(piridín-2-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,85 g, 57%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{23}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 402,47, observado: 402,5.

### Ejemplo 5

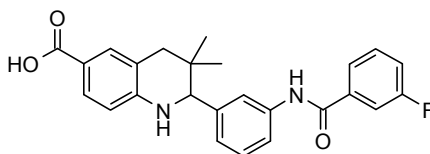
#### Ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(pirazín-2-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una solución de ácido pirazín-2-carboxílico (1,26 g, 10 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (2,14 g, 13 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3 g, 10 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se dejó la mezcla bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación mediante el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(pirazín-2-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,82 g, 45%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 403,46, observado: 403,5.

## 10 Ejemplo 6

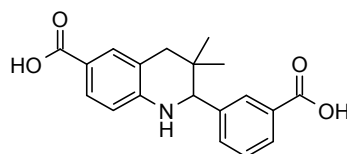
### Ácido 2-[3-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



Una solución de ácido 3-fluoro-benzoico (119 mg, 0,85 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (179 mg, 1,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (200 mg, 0,68 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) y se dejó la mezcla bajo agitación a 50°C durante 3 horas. La purificación mediante el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (40 mg, 14%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 419,47, observado: 419,1.

## Ejemplo 7

### Ácido 2-(3-carbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



Una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (16,5 g, 100 mmoles), metil-éster de ácido 3-formil-benzoico (18 g, 110 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (380 mg, 2 mmoles) en tolueno (300 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se lavó con éter, proporcionando benzoato de (E)-metil-3-((4-(etoxicarbonil)fenilimino)metilo) (26,9 g, 86%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 312,34, observado: 312,0.

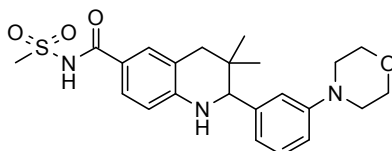
A una mezcla de benzoato de (E)-metil-3-((4-(etoxicarbonil)fenilimino)metilo) (12,44 g, 40 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (2,48 g, 4 mmoles) en tetrahydrofurano seco (60 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (3,66 ml, 40 mmoles) y agua (0,72 ml, 40 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 4-hidroxi-2-(3-metoxicarbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (13 g, 84%) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 384,35, observado: 366,1.

5 A una mezcla de etil-éster de ácido 4-hidroxi-2-(3-metoxicarbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (13 g, 34 mmoles) y trietilsilano (20 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-metoxicarbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,16 g, 25%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}NO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 368,45, observado: 368,1.

10 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-metoxicarbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (2 g, 5,45 mmoles) en metanol (20 ml) y tetrahydrofurano (50 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (20 ml) se agitó a 50°C durante 24 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 2-(3-carbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (500 mg, 28%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}NO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 326,27, observado: 326,0.

### Ejemplo 8

#### N-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida



20 Se calentó bajo reflujo durante 12 horas una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (33 g, 200 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (25,7 ml, 220 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (760 mg, 4 mmoles) en tolueno (600 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-benzoico (34 g, 51%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{16}H_{14}BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 333,20, observado: 332,0.

30 A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-benzoico (29 g, 87 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (5,4 g, 8,7 mmoles) en tetrahydrofurano seco (200 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (8,8 ml, 96 mmoles) y agua (1,6 ml, 87 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (30 g, 85%) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{22}BrNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 405,31, observado: 388,0.

35 A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (30 g, 74 mmoles) y trietilsilano (50 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (15 g, 78%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{22}BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 389,31, observado: 390,0.

45 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (5,7 g, 14,7 mmoles), morfolina (12,8 ml, 147 mmoles), yoduro de cobre (I) (1,68 g, 8,8 mmoles), hidrocloruro de N,N-dimetilglicina (1,58 g, 11,8 mmoles) y carbonato potásico (6,1 g, 44,1 mmoles) en dimetilsulfóxido (30 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (5,6 g, 96%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{30}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 395,52, observado: 395,2.

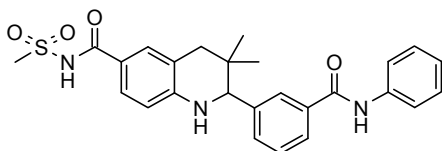
50

Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (5,6 g, 14,2 mmoles) en metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (100 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (30 ml) se agitó a 60°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (3,6 g, 69%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{26}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 367,46, observado: 367,1.

A una suspensión de metanosulfonamida (4,75 g, 50 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió hidruro sódico (1,98 g, 49,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (3,66 g, 10 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (3,24 g, 20 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (0,99 g, 22%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{29}N_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 444,57, observado: 444,1.

### Ejemplo 9

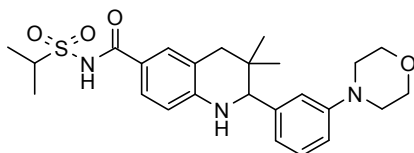
#### 3-(6-Metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-N-fenil-benzamida



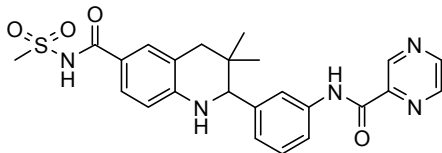
A una suspensión de metanosulfonamida (237 mg, 2,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió hidruro sódico (100 mg, 2,48 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilcarbamoyl-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (200 mg, 0,5 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (162 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-N-fenil-benzamida (100 mg, 18%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{26}H_{27}N_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 478,59, observado: 478,2.

### Ejemplo 10

#### [3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido propano-2-sulfónico



A una suspensión de amida de ácido propano-2-sulfónico (168 mg, 1,37 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió hidruro sódico (52 mg, 1,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,27 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (89 mg, 0,55 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ácido propano-2-sulfónico e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido propano-2-sulfónico (23 mg, 18%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{33}N_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 472,62, observado: 472,1.

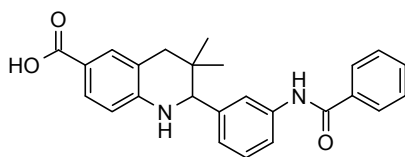
**Ejemplo 11****[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenil]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico**

5 Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (2 g, 5,65 mmoles) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (30 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (5 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,79 g, 97%) en forma de un sólido marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 327,37, observado: 327,1.

15 A una suspensión de metanosulfonamida (2,6 g, 27,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro sódico (1,1 g, 27,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,79 g, 5,5 mmoles) y 1,1'-carbonyldiimidazol (1,78 g, 11 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando N-[3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (2 g, 90%) en forma de un sólido marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 404,46, observado: 404,1.

25 A una mezcla de N-[3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (2 g, 5 mmoles) en etanol al 95% (100 ml) y ácido hidroclicórico al 10% (20 ml) se añadió hierro (0,84 g, 15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 1 hora. A continuación, se separó mediante filtración el sólido insoluble y se concentró el filtrado al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con hidróxido sódico al 30% en agua (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando N-[2-(3-amino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (1,5 g, 80%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 374,48, observado: 374,1.

30 Una solución de ácido pirazín-2-carboxílico (42 mg, 0,34 mmoles) y 1,1'-carbonyldiimidazol (72 mg, 0,44 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución de N-[2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (130 mg, 0,34 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se dejó la mezcla bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación mediante el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó [3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenil]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico (12 mg, 7%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 480,56, observado: 480,2.

**Ejemplo 12****Ácido 2-(3-benzoilamino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico**

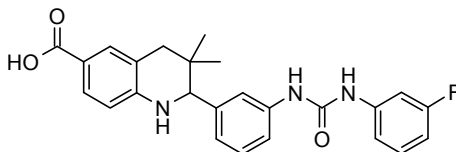
40 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-amino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (745 mg, 2,3 mmoles), ácido benzoico (337 mg, 2,76 mmoles) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,31 g, 3,45 mmoles) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (0,8 ml, 5,75 mmoles) se agitó a 25°C

durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-benzoilamino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (984 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{27}H_{28}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 429,54, observado: 429,1.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-benzoilamino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (984 mg, 2,3 mmoles) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 2-(3-benzoilamino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (494 mg, 44%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{24}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 401,48, observado: 401,2.

### Ejemplo 13

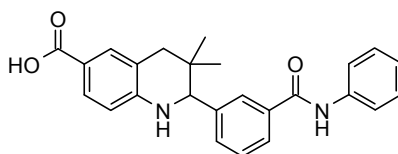
#### Ácido 2-{3-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



A una solución de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (220 mg, 0,74 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y trietilamina (0,2 ml, 1,48 mmoles) se añadió isocianato de 3-fluorofenilo (0,1 ml, 0,89 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-{3-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (67 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{24}FN_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 434,49, observado: 434,1.

### Ejemplo 14

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilcarbamoil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



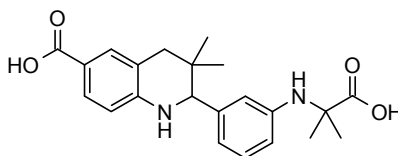
Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-metoxicarbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,16 g, 1 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), hidróxido de litio 2 M en agua (20 ml) se agitó durante 48 horas a 25°C. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-carbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,1 g, 98%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{23}NO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 354,42, observado: 354,0.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-carbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (720 mg, 2 mmoles), fenilamina (224 mg, 2,4 mmoles) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (1,14 g, 3 mmoles) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,7 ml, 5 mmoles) se agitó a 25°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilcarbamoil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,8 g, 93%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{27}H_{28}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 429,54, observado: 429,1.

Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilcarbamoil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,8 g, 1,87 mmoles) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 45°C durante 48 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilcarbamoil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (350 mg, 46%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 401,48, observado: 401,1.

### Ejemplo 15

#### 10 Ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico

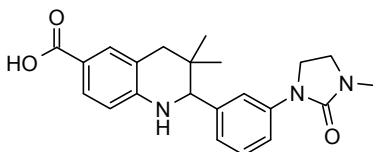


Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-amino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,52 g, 1,6 mmoles), metil-éster de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (0,58 g, 3,2 mmoles) y carbonato de potasio (1,1 g, 8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a 25°C durante 72 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-(1-metoxicarbonil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (678 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 425,54, observado: 425,2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1-metoxicarbonil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (678 mg, 1,6 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (50 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (30 mg, 4%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 383,46, observado: 383,1.

### Ejemplo 16

#### Ácido 3,3-dimetil-2-[3-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



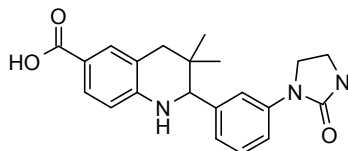
Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (7 g, 18 mmoles) en metanol (25 ml) y tetrahidrofurano (100 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (20 ml) se agitó a 60°C durante 56 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(3-bromofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (6,4 g, 88%) en forma de un sólido marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 361,25, observado: 360,2.

Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (360 mg, 1 mmol), 1-metil-imidazolidin-2-ona (300 mg, 3 mmoles), yoduro de cobre (I) (115 mg, 0,6 mmoles), hidroclicórico de N,N-dimetilglicina (112 g, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (415 mg, 3 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ

mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-[3-(3-metil-2-oxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (4 mg, 1%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 380,46, observado: 380,1.

### Ejemplo 17

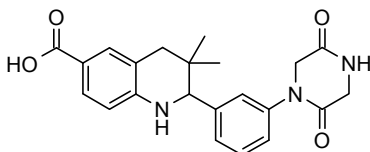
#### 5 Ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (360 mg, 1 mmol), imidazolidín-2-ona (430 mg, 5 mmoles), yoduro de cobre (I) (115 mg, 0,6 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (112 g, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (415 mg, 3 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (22 mg, 6%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{23}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 366,44, observado: 366,1.

### Ejemplo 18

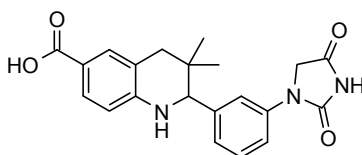
#### Ácido 2-[3-(2,5-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (360 mg, 1 mmol), piperazín-2,5-ona (570 mg, 5 mmoles), yoduro de cobre (I) (115 mg, 0,6 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (112 g, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (415 mg, 3 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(2,5-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (46 mg, 11%) en forma de un sólido gris: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{23}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 394,45, observado: 394,1.

### 30 Ejemplo 19

#### Ácido 2-[3-(2,4-dioxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



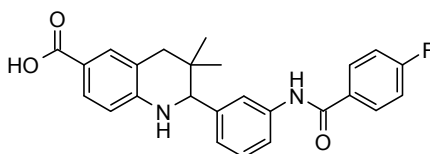
Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (360 mg, 1 mmol), imidazolidín-2,4-diona (500 mg, 5 mmoles), yoduro de cobre (I) (115 mg, 0,6 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (112 g, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (415 mg, 3 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La



mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(2,4-dioxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (145 mg, 38%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{21}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 380,42, observado: 380,0.

### Ejemplo 20

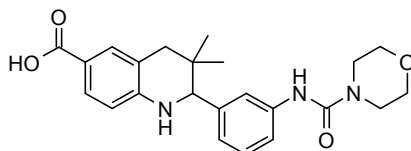
#### 10 Ácido 2-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una solución de ácido 4-fluoro-benzoico (119 mg, 0,85 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (179 mg, 1,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (200 mg, 0,68 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) y se dejó la mezcla bajo agitación a 50°C durante 3 horas. La purificación mediante el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (44 mg, 15%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{23}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 419,47, observado: 419,1.

### 20 Ejemplo 21

#### Ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(morfolín-4-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico

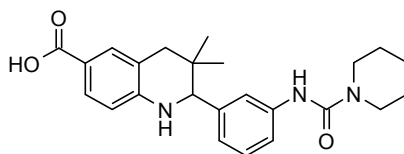


A una solución de etil-éster de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (324 mg, 1 mmol) en diclorometano (5 ml) y piridina (0,5 ml, 6 mmoles) se añadió una solución de cloruro de morfolín-4-carbonilo (0,12 ml, 1 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(morfolín-4-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (437 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{31}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 438,54, observado: 438,2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(morfolín-4-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (437 mg, 1 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 55°C durante 32 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(morfolín-4-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (90 mg, 22%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{27}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 410,49, observado: 410,2.

### 40 Ejemplo 22

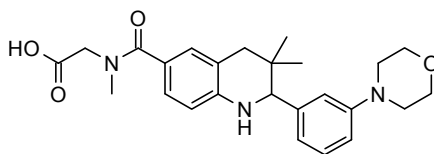
#### Ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(piperidín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



- 5 A una solución de etil-éster de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (648 mg, 2 mmol) en diclorometano (5 ml) y piridina (1 ml, 12 mmoles) se añadió una solución de cloruro de piperidín-1-carbonilo (0,275 ml, 2,2 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(piperidín-1-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (870 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 436,57, observado: 436,2.
- 10 Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(piperidín-1-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (870 mg, 2 mmoles) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(piperidín-1-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (365 mg, 44%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 408,52, observado: 408,2.

### Ejemplo 23

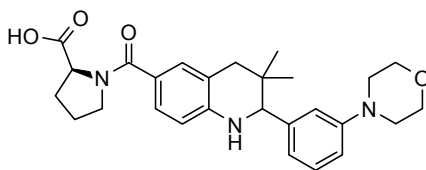
- 20 **Ácido N-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxil]-metil-amino}acético**



- 25 Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,27 mmoles), etil-éster de ácido metil-amino-acético (51 mg, 0,33 mmoles) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (156 mg, 0,41 mmoles) en diclorometano (3 ml) y trietilamina (0,12 ml, 0,82 mmoles) se agitó a 25°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido {[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico]-metil-amino}acético (120 mg, 95%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 466,60, observado: 466,2.
- 30 Una mezcla de etil-éster de ácido {[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxil]-metil-amino}acético (120 mg, 0,26 mmoles) en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (10 ml), hidróxido de litio 2 M en agua (8 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido {[3,3-dimetil-2-{3-[(morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico]-metil-amino}acético (45 mg, 39%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 438,54, observado: 438,5.

### Ejemplo 24

- 40 **Ácido 1-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxil]-pirrolidín-2-carboxílico**

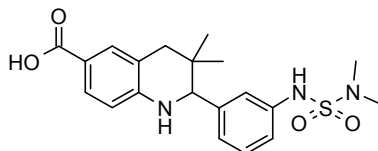


5 Se preparó una mezcla de ácido 3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,27 mmoles), metil-éster de ácido pirrolidín-2-carboxílico (55 mg, 0,33 mmoles) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (156 mg, 0,41 mmoles) en diclorometano (3 ml) y trietilamina (0,12 ml, 0,82 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 1-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxil]-pirrolidín-2-carboxílico (125 mg, 96%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/e calculado para  $C_{28}H_{35}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 478,61, observado: 478,2.

10 Una mezcla de metil-éster de ácido 1-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxil]-pirrolidín-2-carboxílico (125 mg, 0,26 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml), hidróxido de litio 2 M en agua (8 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 1-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico]-pirrolidín-2-carboxílico (65 mg, 54%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{27}H_{33}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 464,58, observado: 463,9.

### Ejemplo 25

20 **Ácido 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoilamino)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

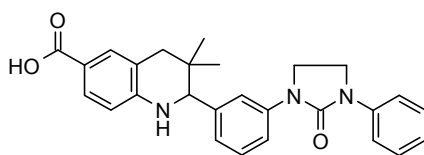


25 A una solución de etil-éster de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (648 mg, 2 mmoles) en diclorometano (5 ml) y piridina (0,97 ml, 2,2 mmoles) se añadió una solución de cloruro de dimetilsulfamoilo (0,24 ml, 2,2 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoilamino)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato (862 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{29}N_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 432,56, observado: 432,2.

30 Se preparó una mezcla de 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoilamino)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de etilo (862 mg, 2 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) e hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoilamino)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (45 mg, 5%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{25}N_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 404,50, observado: 404,1.

### Ejemplo 26

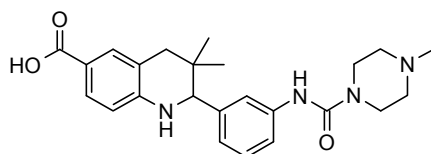
40 **Ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-3-fenil-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**



Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (720 mg, 2 mmol), imidazolidín-2-ona (861 mg, 10 mmoles), yoduro de cobre (I) (229 mg, 1,2 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (224 g, 1,6 mmoles) y carbonato potásico (829 mg, 6 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadieron yodobenceno (2,17 ml, 20 mmoles), yoduro de cobre (I) (229 mg, 1,2 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (224 g, 1,6 mmoles) y carbonato potásico (829 mg, 6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-3-fenil-imidazolidin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (82 mg, 9%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{27}H_{27}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 442,53, observado: 442,1.

#### 15 Ejemplo 27

##### Ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(4-metil-piperazín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico

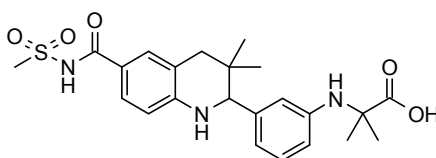


A una solución de etil-éster de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (441 mg, 1,36 mmoles) en diclorometano (5 ml) y piridina (1,1 ml, 13,6 mmoles) se añadió hidrocloreto de 4-metil-piperazín-1-carbonil-cloruro (297 mg, 1,49 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(4-metil-piperazín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (612 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/e calculado para  $C_{26}H_{34}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 451,59, observado: 451,2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(4-metil-piperazín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (612 mg, 1,36 mmoles) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(4-metil-piperazín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (90 mg, 22%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{30}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 423,53, observado: 423,2.

#### Ejemplo 28

35 ácido 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico

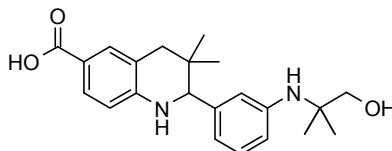


Una mezcla de N-[2-(3-amino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (0,37 g, 1 mmol), metil-éster de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (0,39 ml, 3 mmoles) y carbonato de potasio (690 mg, 5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a 25°C durante 96 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (47 mg, 10%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{31}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: 474,60, observado: 474,1.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (47 mg, 0,1 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (30 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (5 ml) se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (4 mg, 8%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{29}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: 460,57, observado: 460,0.

### Ejemplo 29

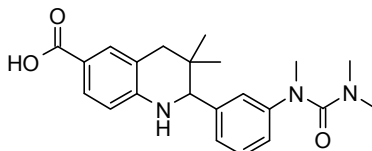
#### Ácido 2-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (360 mg, 1 mmol), 2-amino-2-metil-propán-1-ol (0,48 ml, 5 mmoles), yoduro de cobre (I) (115 mg, 0,6 mmoles), hidrocórico de N,N-dimetilglicina (112 g, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (415 mg, 3 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (8 mg, 2%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{28}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 369,48, observado: 369,1.

### Ejemplo 30

#### Ácido 3,3-dimetil-2-[3-(trimetil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (970 mg, 2,5 mmoles), hidrocórico de metilamina (844 mg, 12,5 mmoles), yoduro de cobre (I) (285 mg, 1,5 mmoles), hidrocórico de N,N-dimetilglicina (280 g, 2 mmoles) y carbonato potásico (3,455 g, 25 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metilamino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (761 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{26}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 339,45, observado: 339,2.

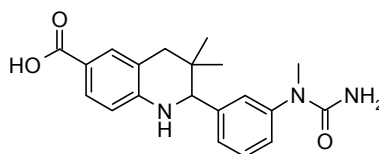
A una solución de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metilamino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (338 mg, 1 mmol) en diclorometano (5 ml) y piridina (0,5 ml, 6 mmoles) se añadió una solución de cloruro de dimetilcarbamilato (0,1 ml, 1,1 mmoles) en diclorometano (2 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a

25°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(trimetil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (409 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{31}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 410,53, observado: 410,1.

Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(trimetil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (409 mg, 1 mmol) en metanol (5 ml) y tetrahydrofurano (10 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (5 ml) se agitó a 60°C durante 36 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-[3-(trimetil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 26%) en forma de un sólido amarillo: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{27}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 382,48, observado: 382,1.

### Ejemplo 31

#### 15 Ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico

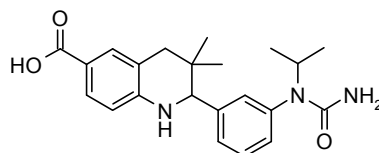


A una solución de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metilamino-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (169 mg, 0,5 mmoles) en ácido acético (2 ml) y agua (4 ml) se añadió una solución de cianato sódico (65 mg, 1 mmol) en agua (2 ml) gota a gota a 35°C. La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (190 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{27}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 382,48, observado: 382,1.

Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (190 mg, 0,5 mmol) en metanol (5 ml) y tetrahydrofurano (10 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 60°C durante 36 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (28 mg, 15%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{23}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 354,42, observado: 354,1.

### Ejemplo 32

#### Ácido 2-[3-(1-isopropil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



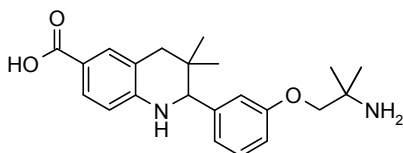
Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (970 mg, 2,5 mmoles), isopropilamina (1 ml, 12,5 mmoles), yoduro de cobre (I) (285 mg, 1,5 mmoles), hidroclicórico de N,N-dimetilglicina (280 g, 2 mmoles) y carbonato potásico (3,455 g, 25 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-isopropilamino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (915 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{30}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 367,51, observado: 367,2.

A una solución de etil-éster de ácido 2-(3-isopropilamino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (310 mg, 0,85 mmoles) en ácido acético (2 ml) y agua (2 ml) se añadió una solución de cianato sódico (110 mg, 1,7 mmol) en agua (2 ml) gota a gota a 40°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-(1-isopropil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (347 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{31}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 410,53, observado: 410,1.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1-isopropil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (347 mg, 0,85 mmol) en metanol (5 ml) y tetrahydrofurano (10 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 2-[3-(1-isopropil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (29 mg, 8%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{27}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 382,48, observado: 382,1.

### Ejemplo 33

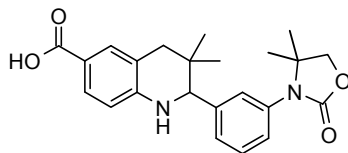
#### Ácido 2-[3-(2-amino-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



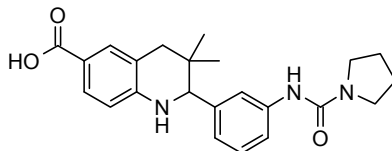
Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (360 mg, 1 mmol), 2-amino-2-metil-propán-1-ol (0,48 ml, 5 mmoles), yoduro de cobre (I) (115 mg, 0,6 mmoles), hidrocloruro de N,N-dimetilglicina (112 g, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (415 mg, 3 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(2-amino-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (7 mg, 2%) en forma de unos polvos blancos: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{28}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 369,48, observado: 369,1.

### Ejemplo 34

#### Ácido 2-[3-(4,4-dimetil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico

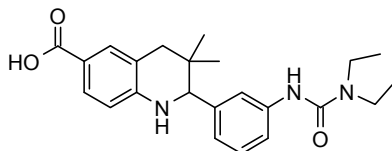


Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (360 mg, 1 mmol), 4,4-dimetil-oxazolidín-2-ona (575 mg, 5 mmoles), yoduro de cobre (I) (115 mg, 0,6 mmoles), hidrocloruro de N,N-dimetilglicina (112 g, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (415 mg, 3 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(4,4-dimetil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3 mg, 0,4%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{26}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 395,47, observado: 395,1.

**Ejemplo 35****Ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(pirrolidín-1-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

5 A una solución de etil-éster de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (648 mg, 2 mmol) en diclorometano (5 ml) y piridina (1 ml, 12 mmoles) se añadió una solución de cloruro de piperidín-1-carbonilo (0,243 ml, 2,2 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(pirrolidín-1-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (842 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 422,54, observado: 422,2.

15 Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(pirrolidín-1-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (842 mg, 2 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 60°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(pirrolidín-1-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (350 mg, 44%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 394,49, observado: 394,2.

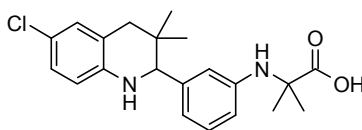
**Ejemplo 36****Ácido 2-[3-(3,3-dietil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

25 A una solución de etil-éster de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (648 mg, 2 mmoles) en diclorometano (5 ml) y piridina (1 ml, 12 mmoles) se añadió una solución de cloruro de dietilcarbamoilo (0,28 ml, 2,2 mmoles) en diclorometano (2 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-(3,3-dietil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (846 mg, 100%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 424,56, observado: 424,2.

35 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(3,3-dietil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (846 mg, 2 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(3,3-dietil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (80 mg, 10%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 396,51, observado: 396,2.

**Ejemplo 37****ácido 2-[3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico**





5 Se preparó una mezcla de 4-cloro-fenilamina (6,4 g, 50 mmoles) y 3-nitro-benzaldehído (8,31 g, 55 mmoles) en etanol (100 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se lavó con éter, proporcionando (4-cloro-fenil)-(3-nitro-bencilidén)-amina (12 g, 92%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{13}H_9ClN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 261,68, observado: 261,0.

10 A una mezcla de (4-cloro-fenil)-(3-nitro-bencilidén)-amina (12 g, 46 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (2,85 g, 4,6 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (4,64 ml, 51 mmoles) y agua (0,83 ml, 46 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-4-ol (14,3 g, 93%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{17}H_{17}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 333,79, observado: 315,0.

15 A una mezcla de 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-4-ol (14,3 g, 43 mmoles) y trietilsilano (20 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (10,5 g, 77%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{17}H_{17}ClN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 317,79, observado: 317,0.

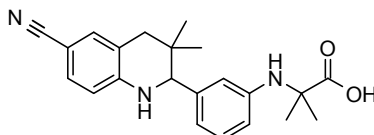
25 A una mezcla de 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (10,5 g, 33 mmoles) en etanol al 95% (150 ml) y ácido hidrocórico al 10% (10 ml) se añadió hierro (3,72 g, 66 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 3 horas. A continuación, se separó mediante filtración el sólido insoluble y se concentró el filtrado al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con hidróxido sódico al 30% en agua (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamina (7,8 g, 82%) en forma de un sólido amarillo: LC/MS m/e calculado para  $C_{17}H_{19}ClN_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 287,81, observado: 287,0.

30 Una mezcla de 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamina (1,5 g, 5,25 mmoles), metil-éster de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (2,85 g, 15,7 mmoles) y carbonato potásico (3,62 g, 26,25 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25°C durante 5 días. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 30%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 2-[2-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (450 mg, 22%) en forma de un aceite marrón: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{27}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 387,93, observado: 387,1.

40 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-[3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (450 mg, 1,16 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml), hidróxido de litio 2 M en agua (15 ml) se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (50 mg, 11%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{25}ClN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 373,90, observado: 373,1.

#### 45 Ejemplo 38

##### ácido 2-[3-(6-ciano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico



Se preparó una mezcla de 4-amino-benzonitrilo (11,8 g, 100 mmoles) y 3-nitro-benzaldehído (16,6 g, 110 mmoles) en etanol (100 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando 4-[(3-nitro-bencilidén)-amino]-benzonitrilo (21 g, 83%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{14}H_9N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 252,25, observado: 252,1.

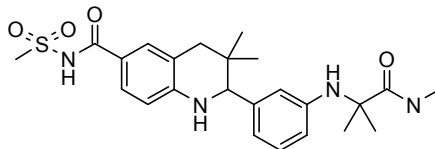
A una mezcla de 4-[(3-nitro-bencilidén)-amino]-benzonitrilo (21 g, 84 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (5,21 g, 8,4 mmoles) en tetrahidrofurano seco (150 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (8,4 ml, 92 mmoles) y agua (1,5 ml, 84 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 15 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonitrilo (25 g, 92%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{17}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 324,35, observado: 324,1.

A una mezcla de 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonitrilo (25 g, 77 mmoles) y trietilsilano (50 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (25 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó 3,3-cloro-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonitrilo (4 g, 16%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{17}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 308,36, observado: 308,1.

A una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonitrilo (4 g, 13 mmoles) en etanol al 95% (150 ml) y ácido hidrocórico al 10% (10 ml) se añadió hierro (2,18 g, 39,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 6 horas. A continuación, se separó mediante filtración el sólido insoluble y se concentró el filtrado al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con hidróxido sódico al 30% en agua (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonitrilo (0,9 g, 25%) en forma de un sólido amarillo: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{19}N_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 278,37, observado: 278,1.

Una mezcla de 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonitrilo (0,64 g, 2,3 mmoles), metil-éster de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (1,25 g, 6,9 mmoles) y carbonato potásico (1,59 g, 11,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a 25°C durante 5 días. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 30%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 2-[3-(6-ciano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (500 mg, 43%) en forma de un aceite marrón: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{27}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 378,49, observado: 378,2.

Una mezcla de metil-éster de ácido 2-[3-(6-ciano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (500 mg, 1,32 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) y hidróxido de litio 2 M en agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 36 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(6-ciano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (36 mg, 7%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 364,46, observado: 364,1.

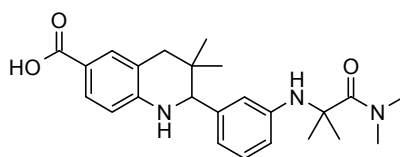
**Ejemplo 39****2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2N-dimetil-propionamida**

5 Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (388 mg, 1 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (516 mg, 5 mmoles), yoduro de cobre (I) (114 mg, 0,6 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (112 g, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (415 mg, 3 mmoles) en dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (410 mg, 100%) en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{30}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 411,52, observado: 411,1.

15 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (410 mg, 1 mmol), hidrocloreto de metilamina (203 mg, 3 mmoles) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (570 mg, 1,5 mmoles) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,5 ml, 3 mmoles) se agitó a 25°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,4 g, 94%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{33}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 424,56, observado: 424,1.

25 Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,4 g, 0,95 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahydrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (5 ml) se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (130 mg, 34%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{29}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 396,51, observado: 396,2.

35 A una suspensión de metanosulfonamida (85 mg, 0,89 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (36 mg, 0,89 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (50 mg, 0,127 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (41 mg, 0,253 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2N-dimetil-propionamida (15 mg, 25%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{32}N_4O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 473,61, observado: 473,1.

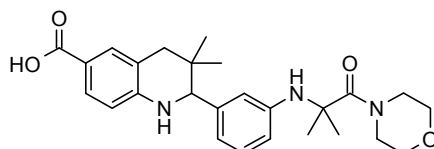
**Ejemplo 40****Ácido 2-[3-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico**

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (820 mg, 2 mmoles), hidrocloreuro de dimetilamina (490 mg, 6 mmoles) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1.140 mg, 3 mmoles) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (1,7 ml, 12 mmoles) se agitó a 25°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,8 g, 91%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 438,59, observado: 438,2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1-dimetoxicarbamoil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,8 g, 1,8 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahydrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreuro y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (45 mg, 6%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 410,53, observado: 410,1.

#### Ejemplo 41

**Ácido carboxílico** 2-[3-(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-2-oxo-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-

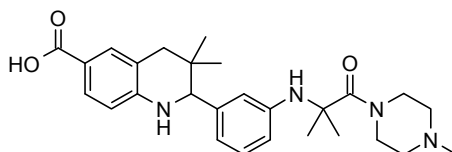


Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (820 mg, 2 mmoles), morfolina (0,53 ml, 6 mmoles) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1.140 mg, 3 mmoles) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (1,7 ml, 12 mmoles) se agitó a 25°C durante 36 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-2-oxo-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,87 g, 91%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 480,62, observado: 480,1.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-2-oxo-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,87 g, 1,8 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahydrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreuro y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-2-oxo-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (35 mg, 4%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 452,57, observado: 452,1.

#### Ejemplo 42

**Ácido** 2-[3-[1,1-dimetil-2-(4-metil-piperazín-1-il)-2-oxo-etilamino]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



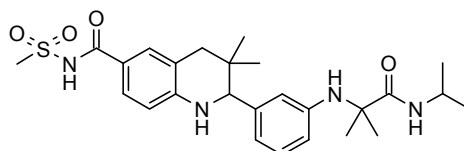
Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (820 mg, 2 mmoles), 1-metil-piperazina (0,67 ml, 6 mmoles) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-

1-*il*)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1.140 mg, 3 mmoles) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (1,7 ml, 12 mmoles) se agitó a 25°C durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-[1,1-dimetil-2-(4-metil-piperazín-1-*il*)-2-oxo-etilamino]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,895 g, 91%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 493,67, observado: 493,2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1,1-dimetil-2-(4-metil-piperazín-1-*il*)-2-oxo-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,895 g, 1,8 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (5 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-[1,1-dimetil-2-(4-metil-piperazín-1-*il*)-2-oxo-etilamino]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (4 mg, 0,4%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 465,61, observado: 465,2.

### Ejemplo 43

#### N-isopropil-2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-*il*)-fenilamino]-2-metil-propionamida



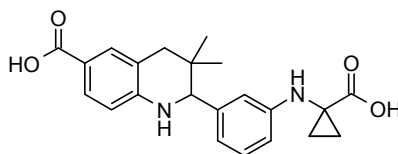
Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (820 mg, 2 mmoles), isopropilamina (0,5 ml, 6 mmoles) y hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-*il*)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1.140 mg, 3 mmoles) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (0,84 ml, 6 mmoles) se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,85 g, 94%) en forma de un aceite marrón que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 452,61, observado: 452,2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,85 g, 1,88 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (260 mg, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 424,56, observado: 424,1.

A una suspensión de metanosulfonamida (158 mg, 1,66 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (66 mg, 1,66 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,236 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (77 mg, 0,473 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 12 horas. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-isopropil-2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-*il*)-fenilamino]-2-metil-propionamida (25 mg, 21%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 501,67, observado: 501,1.

### Ejemplo 44

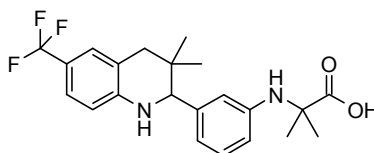
#### Ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (500 mg, 1,39 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (700 mg, 6,95 mmoles), yoduro de cobre (I) (159 mg, 0,85 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (155 g, 1,11 mmoles) y carbonato potásico (577 mg, 4,17 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (410 mg, 77%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 381,45, observado: 381,2.

#### Ejemplo 45

##### ácido 2-[3-(3,3-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico



Se preparó una mezcla de 4-trifluorometil-fenilamina (2,6 ml, 21 mmoles) y 3-nitro-benzaldehído (3,44 g, 23 mmoles) en etanol (100 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se lavó con éter, proporcionando (3-nitro-bencilidén)-(4-trifluorometil-fenil)-amina (5,88 g, 95%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 295,24, observado: 295,1.

A una mezcla de (3-nitro-bencilidén)-(4-trifluorometil-fenil)-amina (5,88 g, 20 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (1,24 g, 2 mmoles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (2 ml, 22 mmoles) y agua (0,36 ml, 20 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 72 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-4-ol (7,1 g, 96%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 367,34, observado: 349,0.

A una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-nitro-fenil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-4-ol (7,1 g, 19 mmoles) y trietilsilano (20 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó 3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolína (2,4 g, 36%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 351,34, observado: 351,1.

A una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolína (2,4 g, 6,8 mmoles) en etanol al 95% (100 ml) y ácido hidrocloreto al 10% (5 ml) se añadió hierro (1,2 g, 20 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 3 horas. A continuación, se separó mediante filtración el sólido insoluble y se concentró el filtrado al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con hidróxido sódico al 30% en agua (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 3-(3,3-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamina (1,8 g, 86%) en forma de un sólido marrón: LC/MS m/e calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 321,36, observado: 321,1.

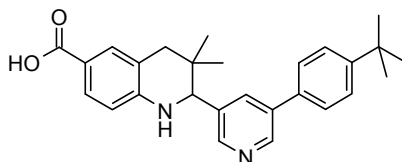
Una mezcla de 3-(3,3-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamina (1,5 g, 4,7 mmoles), metil-éster de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (2,55 g, 14,1 mmoles) y carbonato potásico (3,24 g, 23,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se agitó a 25°C durante 5 días. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con

acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 30%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 2-[3-(3,3-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (400 mg, 20%) en forma de un aceite marrón: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 421,48, observado: 421,1.

Una mezcla de metil-éster de ácido 2-[3-(3,3-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (400 mg, 0,95 mmoles) en tetrahydrofurano (30 ml), hidróxido de litio 2 M en agua (15 ml) se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(3,3-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (3 mg, 0,7%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}F_3N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 407,45, observado: 407,2.

#### 15 Ejemplo 46

##### Ácido 2-[5-(4-terc-butil-fenil)-piridín-3-il]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



Se calentó bajo reflujo durante 12 horas una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (8,06 g, 49 mmoles), 5-bromo-piridín-3-carbaldehído (10 g, 54 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (190 mg, 1 mmoles) en tolueno (300 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[(5-bromo-piridín-3-ilmetilén)-amino]-benzoico (16,3 g, 100%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{15}H_{13}BrN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 334,19, observado: 334,1.

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[(5-bromo-piridín-3-ilmetilén)-amino]-benzoico (16,3 g, 49 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (3,1 g, 49 mmoles) en tetrahydrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (4,98 ml, 55 mmoles) y agua (0,89 ml, 49 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(5-bromo-piridín-3-il)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (16 g, 80%) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{21}BrN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 406,29, observado: 405,1.

A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(5-bromo-piridín-3-il)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (16 g, 39,5 mmoles) y trietilsilano (40 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 30%/hexanos) proporcionó 2-(5-bromo-piridín-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (4,4 g, 28%) en forma de un sólido amarillo: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{21}BrN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 390,30, observado: 390,9.

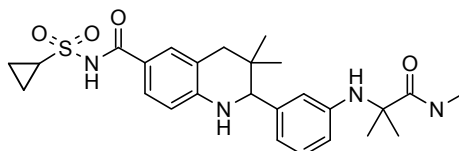
A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(5-bromo-piridín-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (778 mg, 2 mmoles), ácido 4-terc-butilfenilborónico (358 mg, 2 mmoles) y tetracis(trifenilfosfina)paladio(0) (232 mg, 0,2 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió solución 2 M de carbonato sódico en agua (2 ml). La mezcla resultante se sometió a irradiación de microondas durante 1 hora a 110°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml x2), solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-[5-(4-terc-butil-fenil)-piridín-3-il]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (880 mg, 99%) en forma de un sólido amarillo: LC/MS m/e calculado para  $C_{29}H_{34}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 443,61, observado: 443,2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[5-(4-terc-butil-fenil)-piridín-3-il]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (880 mg, 1,99 mmol) en metanol (20 ml) y tetrahydrofurano (20 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (10

ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de metanol, proporcionando ácido 2-[5-(4-terc-butil-fenil)-piridín-3-il]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (800 mg, 97%) en forma de un sólido amarillo: LC/MS m/e calculado para  $C_{27}H_{30}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 415,55, observado: 415,1.

#### Ejemplo 47

#### 2-[3-(6-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2N-dimetil-propionamida

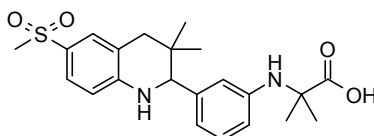


10 A una suspensión de amida de ácido ciclopropanosulfónico (108 mg, 0,89 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (36 mg, 0,89 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (50 mg, 0,127 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (41 mg, 0,253 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro

15 sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 2-[3-(6-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2N-dimetil-propionamida (5 mg, 7%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{26}H_{34}N_4O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 499,65, observado: 499,1.

#### Ejemplo 48

#### ácido 2-[3-(6-metanosulfonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico



25 Se preparó una mezcla de 4-metanosulfonil-fenilamina (5,6 g, 33 mmoles) y 3-nitro-benzaldehído (5,45 g, 36 mmoles) en etanol (100 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se lavó con éter, proporcionando (4-metanosulfonil-fenil)-(3-nitro-bencilidén)-amina (10 g, 99%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{14}H_{12}N_2O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 305,33, observado: 305,1.

30 A una mezcla de (4-metanosulfonil-fenil)-(3-nitro-bencilidén)-amina (10 g, 33 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (2,05 g, 3,3 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (3,3 ml, 36,3 mmoles) y agua (0,6 ml, 33 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 6-metanosulfonil-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-4-ol (10 g, 92%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{20}N_2O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: 377,43, observado: 376,8.

40 A una mezcla de 6-metanosulfonil-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-4-ol (10 g, 27 mmoles) y trietilsilano (20 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 50%/hexanos) proporcionó 6-metanosulfonil-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (6,5 g, 16%) en forma de un sólido amarillo: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{20}N_2O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 361,44, observado: 360,8.



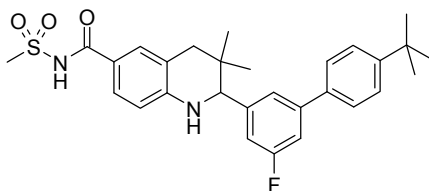
A una mezcla de 6-metanosulfonil-3,3-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (6,5 g, 18 mmoles) en etanol al 95% (100 ml) y ácido hidroclicórico al 10% (10 ml) se añadió hierro (3,04 g, 54 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 5 horas. A continuación, se separó mediante filtración el sólido insoluble y se concentró el filtrado al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con hidróxido sódico al 30% en agua (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 3-(6-metanosulfonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamina (3,7 g, 25%) en forma de un sólido amarillo: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{22}N_2O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: 331,45, observado: 331,1.

Una mezcla de 3-(6-metanosulfonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamina (1 g, 3 mmoles), metil-éster de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (1,65 g, 9 mmoles) y carbonato potásico (2,07 g, 15 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25°C durante 10 días. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 30%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 2-[3-(6-metanosulfonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (100 mg, 7%) en forma de un aceite marrón: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{30}N_2O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 431,57, observado: 431,1.

Una mezcla de metil-éster de ácido 2-[3-(6-metanosulfonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (100 mg, 0,23 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), hidróxido de litio 2 M en agua (10 ml) se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(6-metanosulfonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (19 mg, 7%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{28}N_2O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 417,54, observado: 417,0.

## 25 Ejemplo 49

### N-[2-(4'-terc-butil-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida



Una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (1,65 g, 10 mmoles) y 3-bromo-5-fluoro-benzaldehído (2,03 g, 10 mmoles) en etanol (20 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (2,25 g, 64%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{16}H_{13}BrFNO_2$  M<sup>+</sup>: 350,2, observado: 350,2, 352,2.

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-5-fluorofenil)-metilidén]-amino]-benzoico (2,25 g, 6,43 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (0,40 g, 0,64 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (0,59 ml, 6,43 mmoles) y agua (0,12 ml, 6,43 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,33 g, 86%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}BrFNO_3$  M<sup>+</sup>: 422,3, observado: 404,3, 406,3.

A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (3,3 g, 7,9 mmoles) y trietilsilano (5 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,2 g, 16%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}BrFNO_2$  M<sup>+</sup>: 406,3, observado: 406,2, 408,2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,41 g, 1,0 mmol), ácido 4-terc-butilbencenoborónico (0,36 g, 2,0 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (70,2 mg, 0,1 mmoles) y carbonato sódico 2 M (1,5 ml, 3,0 mmoles) en dioxano (5 ml) se calentó durante 3 horas a 120°C.

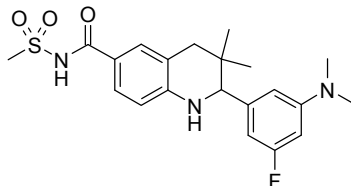
5 Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(4'-terc-butil-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,17 g, 37%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{30}H_{34}FNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 460,6, observado: 460,3.

10 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(4'-terc-butil-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,17 g, 0,37 mmoles) en metanol (3 ml) y tetrahydrofurano (5 ml), hidróxido sódico al 30% en agua (1 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(4'-terc-butil-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,13 g, 80%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{28}H_{30}FNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 432,6, observado: 432,3;

20 Una mezcla de ácido 2-(4'-terc-butil-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (30 mg, 0,07 mmoles), hidrocloruro de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (20 mg, 0,10 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (12,2 mg, 0,10 mmoles), metanosulfonamida (20 mg, 0,21 mmoles) en diclorometano (10 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-[2-(4'-terc-butil-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (11 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{29}H_{33}FN_2O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 509,66, observado: 509,2.

## 25 Ejemplo 50

### N-[2-dimetilamino-5-fluoro-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida

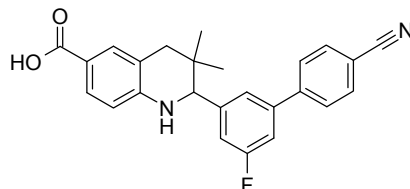


30 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,41 g, 1,0 mmol), hidrocloruro de dimetilamina (0,41 g, 5 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,12 g, 0,6 mmoles) e hidróxido potásico (0,34 g, 6,0 mmoles) en DMSO (5 ml) se calentó durante 3 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(3-dimetilamino-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,11 g, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{27}FN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 371,47, observado: 371,3.

40 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-dimetilamino-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,11 g, 0,3 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,12 g, 3,0 mmoles), agua (2 ml) en metanol (3 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(3-dimetilamino-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (35 mg, 30%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{23}FN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 343,2, observado: 343,1.

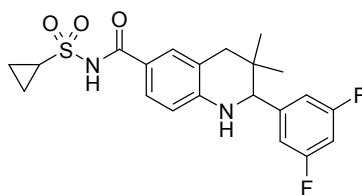
45 Una mezcla de ácido 2-(3-dimetilamino-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (10 mg, 0,03 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (8,4 mg, 0,044 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (5,4 mg, 0,044 mmoles), metanosulfonamida (8,3 mg, 0,09 mmoles) en diclorometano (3 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-[2-(3-dimetilamino-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (5 mg, 42%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{26}FN_3O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 420,5, observado: 420,1.

50

**Ejemplo 51****2-(4'-ciano-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico**

5 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,41 g, 1,0 mmol), ácido 4-cianobencenoborónico (0,29 g, 2,0 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (70,2 mg, 0,1 mmoles) y carbonato sódico 2 M (1,5 ml, 3,0 mmoles) en dioxano (4 ml) se calentó durante 3 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(4'-ciano-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,15 g, 35%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 429,5, observado: 429,3.

15 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(4'-ciano-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,15 g, 0,35 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,15 g, 3,5 mmoles), agua (1 ml) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(4'-ciano-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (50 mg, 36%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 401,5, observado: 401,3.

**Ejemplo 52****[2-(3,5-difluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**

25 Una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (3,3 g, 20 mmoles) y 3,5-difluoro-benzaldehído (2,84 g, 20 mmoles) en etanol (50 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[[1-(3,5-difluoro-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (4,27 g, 74%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 290,3, observado: 290,2.

35 A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[[1-(3,5-difluorofenil)-metilidén]-amino]-benzoico (4,27 g, 14,8 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (0,92 g, 1,48 mmoles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (1,34 ml, 14,8 mmoles) y agua (0,27 ml, 14,8 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (5,34 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> M<sup>+</sup>: 361,4, observado: 344,2.

40 A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (5,34 g, 14,8 mmoles) y trietilsilano (20 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo

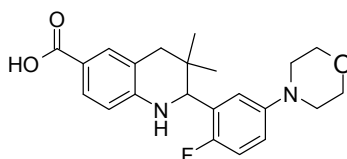
se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,0 g, 41%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}F_2NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 346,4, observado: 346,1.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,0 g, 6,1 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (2,57 g, 61 mmoles), agua (5 ml) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,84 g, 44%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{17}F_2NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 318,3, observado: 318,2.

A una suspensión de amida de ácido ciclopropanosulfónico (650 mg, 5,36 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió hidruro sódico (210 mg, 5,36 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (210 mg, 0,67 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (220 mg, 1,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de amida de ácido ciclopropanosulfónico e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [2-(3,5-difluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (40 mg, 15%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{22}F_2N_2O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 421,5, observado: 421,2.

### Ejemplo 53

#### 25 Ácido 2-(2-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (1,65 g, 10 mmoles) y 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído (2,03 g, 10 mmoles) en etanol (20 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[[1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (2,76 g, 79%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{16}H_{13}BrFNO_2$  M<sup>+</sup>: 350,2, observado: 350,1, 352,1.

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-metilidén]-amino]-benzoico (2,76 g, 7,9 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (0,49 g, 0,79 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (0,72 ml, 7,9 mmoles) y agua (0,14 ml, 7,9 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (3,33 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}BrFNO_3$  M<sup>+</sup>: 422,3, observado: 404,2, 406,2.

A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (3,33 g, 7,9 mmoles) y trietilsilano (5 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,76 g, 24%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}BrFNO_2$  M<sup>+</sup>: 406,3, observado: 406,3, 408,2.

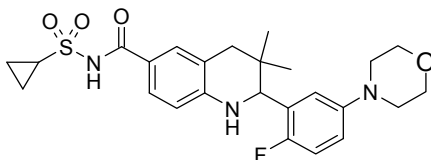
Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,76 g, 1,87 mmol), morfolina (1,63 g, 18,7 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,21 g, 1,1 mmoles), L-prolina (0,11 g, 0,94 mmoles) y carbonato potásico (0,78 g, 5,61 mmoles) en DMSO (3 ml) se calentó durante 4 horas a 120°C. Tras

enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(2-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,12 g, 16%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{29}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 413,5, observado: 413,4.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(2-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,12 g, 0,29 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,12 g, 0,29 mmoles), agua (2 ml) en metanol (3 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(2-fluoro-5-morfolín-4-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (40 mg, 36%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 385,5, observado: 385,3.

#### Ejemplo 54

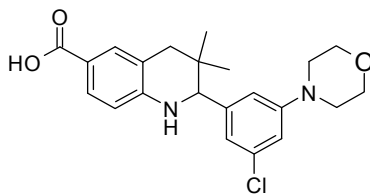
**[2-(2-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



A una suspensión de amida de ácido ciclopropanosulfónico (78,7 mg, 0,65 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico (26 mg, 0,65 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(2-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (50 mg, 0,13 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (42 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de amida de ácido ciclopropanosulfónico e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [2-(2-fluorofenil)-5-morfolín-4-il-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (19 mg, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{30}FN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 488,6, observado: 488,4.

#### Ejemplo 55

**Ácido 2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico**



Una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (8,3 g, 50,3 mmoles) y 3-bromo-5-cloro-benzaldehído (11,0 g, 50,3 mmoles) en etanol (100 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-5-cloro-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (6,4 g, 35%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{16}H_{13}BrClNO_2$  M<sup>+</sup>: 366,6, observado: 366,6.

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-5-clorofenil)-metilidén]-amino]-benzoico (6,4 g, 17,5 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (1,08 g, 1,75 mmoles) en tetrahydrofurano seco (50 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (1,59 ml, 17,5 mmoles) y agua (0,32 ml, 17,5 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío,

proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (7,67 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}BrClNO_3$   $M^+$ : 438,8, observado: 438,8, 440,8.

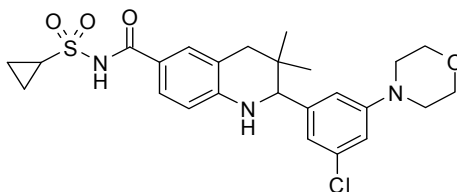
5 A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (7,67 g, 17,5 mmoles) y trietilsilano (10 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,12 g, 42%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}BrClNO_2$   $M^+$ : 422,8, observado: 422,0, 424,0.

15 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,56 g, 3,7 mmol), morfolina (1,60 g, 18,5 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,42 g, 2,2 mmoles), L-prolina (0,25 g, 2,2 mmoles) e hidróxido potásico (0,12 g, 2,2 mmoles) en DMSO (20 ml) se calentó durante 4 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,70 g, 44%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{29}ClN_2O_3$   $(M+H)^+$ : 430,0, observado: 429,3.

25 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,7 g, 1,63 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,69 g, 16,3 mmoles), agua (5 ml) en etanol (20 ml) y tetrahydrofurano (20 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(3-cloro-5-morfolín-4-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (200 mg, 31%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$   $M^+$ : 400,9, observado: 401,2.

### Ejemplo 56

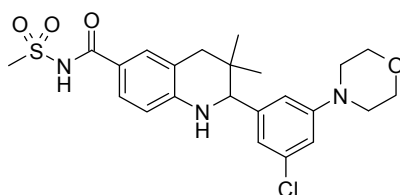
**[2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



35 Una mezcla de ácido 2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,25 mmoles), hidroclicloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (72 mg, 0,38 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (46 mg, 0,38 mmoles), ciclopropanosulfonamida (91 mg, 0,75 mmoles) en diclorometano (3 ml) se calentó a 65°C durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó [2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (37,8 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{30}ClN_3O_4S$   $(M+H)^+$ : 504,1, observado: 504,2.

### Ejemplo 57

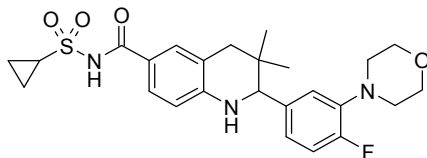
45 **N-[2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida**



Una mezcla de ácido 2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,25 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (72 mg, 0,38 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (46 mg, 0,38 mmoles), metanosulfonamida (47,5 mg, 0,50 mmoles) en diclorometano (4 ml) se calentó a 65°C durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-[2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (35,8 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{28}ClN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 479,1, observado: 478,2.

### 10 Ejemplo 58

**[2-(4-fluoro-3-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



Una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (1,65 g, 10 mmoles) y 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído (2,03 g, 10 mmoles) en etanol (100 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (1,6 g, 46%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{16}H_{13}BrCFNO_2$  M<sup>+</sup>: 350,2, observado: 350,2, 352,2.

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-4-fluorofenil)-metilidén]-amino]-benzoico (1,6 g, 4,57 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (0,28 g, 0,457 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (0,42 ml, 4,57 mmoles) y agua (0,82 ml, 4,57 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,93 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}BrFNO_3$  M<sup>+</sup>: 422,3, observado: 404,2.

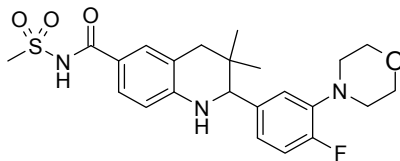
A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,93 g, 4,57 mmoles) y trietilsilano (5 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,63 g, 34%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}BrFNO_2$  M<sup>+</sup>: 406,3, observado: 406,2, 408,2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,63 g, 1,55 mmol), morfolina (1,35 g, 15,5 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,18 g, 0,93 mmoles), L-prolina (89 mg, 0,78 mmoles) y carbonato potásico (0,64 g, 4,65 mmoles) en DMSO (3 ml) se calentó durante 4 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(4-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,11 g, 17%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{29}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 413,5, observado: 413,4.

- Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(4-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,11 g, 0,27 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,11 g, 2,7 mmoles), agua (2 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(4-fluoro-3-morfolín-4-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (60 mg, 57%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 385,5, observado: 385,3.
- A una suspensión de amida de ácido ciclopropanosulfónico (190 mg, 1,55 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico (62 mg, 1,55 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(4-fluoro-3-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (120 mg, 0,31 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (100 mg, 0,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de amida de ácido ciclopropanosulfónico e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [2-(4-fluorofenil)-3-morfolín-4-il-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (38 mg, 25%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{30}FN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 488,6, observado: 488,5.

### Ejemplo 59

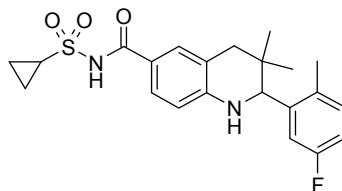
#### N-[2-(4-fluoro-3-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida



- A una suspensión de metanosulfonamida (150 mg, 1,55 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico (62 mg, 1,55 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(4-fluoro-3-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (120 mg, 0,31 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (100 mg, 0,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-[2-(4-fluoro-3-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (36 mg, 25%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{28}FN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 462,6, observado: 462,4.

### Ejemplo 60

- [2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



- Una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (1,65 g, 10 mmoles) y 5-fluoro-2-metil-benzaldehído (1,38 g, 10 mmoles) en etanol (10 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[[1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (2,0 g, 70%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{17}H_{16}FNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 285,3, observado: 286,3.



A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[[1-(5-fluoro-2-metilfenil)-metilidén]-amino]-benzoico (3,01 g, 10,6 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (0,66 g, 1,06 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (0,96 ml, 10,6 mmoles) y agua (190 mg, 10,6 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,78 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{24}FNO_3$  M<sup>+</sup>: 357,4, observado: 340,3.

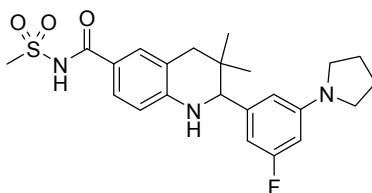
A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,78 g, 10,6 mmoles) y trietilsilano (10 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,70 g, 19%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{24}FNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 342,4, observado: 342,3.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,70 g, 2,05 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,86 g, 20,5 mmoles), agua (3 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (260 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{20}FNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 314,4, observado: 314,3.

A una suspensión de amida de ácido ciclopropanosulfónico (250 mg, 2,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico (84 mg, 2,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (130 mg, 0,42 mmoles) y 1,1'-carbonyldiimidazol (130 mg, 0,84 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, se añadió la suspensión anteriormente indicada de amida de ácido ciclopropanosulfónico e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (40 mg, 23%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}FN_2O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 417,5, observado: 417,3.

### Ejemplo 61

#### N-[2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida



Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,41 g, 1,0 mmol), hidrocloreto de dimetilamina (0,21 g, 3,0 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,11 g, 0,6 mmoles) e hidróxido potásico (33,6 mg, 0,6 mmoles) en DMSO (2 ml) se calentó durante 3 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,18g, 45%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{29}FN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 397,5, observado: 397,3.

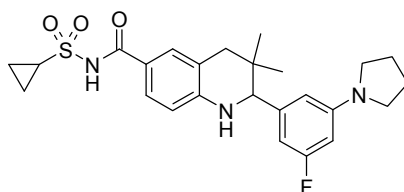
Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,18 g, 0,45 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,19 g, 4,5 mmoles), agua (1 ml) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de

ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 60%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}FN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 369,5, observado: 369,2.

- 5 Una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (50 mg, 0,14 mmoles), hidroclicoruro de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (39 mg, 0,20 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (24,4 mg, 0,20 mmoles), metanosulfonamida (40 mg, 0,42 mmoles) en diclorometano (3 ml) se calentó durante 12 horas a 60°C. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-[2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (22 mg, 35%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{28}FN_3O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 446,6, observado: 446,2.

### Ejemplo 62

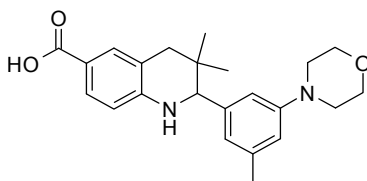
- 15 **[2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



- 20 Una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (50 mg, 0,14 mmoles), hidroclicoruro de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (39 mg, 0,20 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (24,4 mg, 0,20 mmoles), amida de ácido ciclopropanosulfónico (51 mg, 0,42 mmoles) en diclorometano (3 ml) se calentó durante 12 horas a 60°C. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó [2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (13 mg, 20%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{30}FN_3O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 472,6, observado: 472,2.

### Ejemplo 63

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



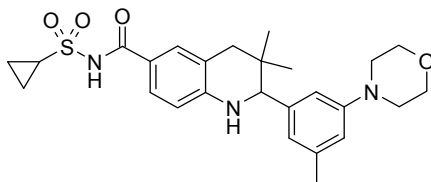
- 30 Se preparó una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (8,3 g, 50,3 mmoles) y 3-bromo-5-metil-benzaldehído (11,0 g, 50,3 mmoles) en etanol (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-5-metil-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (7,3 g, 50%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{17}H_{16}BrNO_2$  M<sup>+</sup>: 346,2, observado: 346,1.

- 35 A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-5-metilfenil)-metilidén]-amino]-benzoico (2,5 g, 7,3 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (0,45 g, 0,73 mmoles) en tetrahydrofurano seco (15 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (0,53 ml, 7,3 mmoles) y agua (0,13 ml, 7,3 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-metil-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,1 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{24}BrNO_3$  M<sup>+</sup>: 418,3, observado: 400,1.

- 5 A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-metil-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (6,1 g, 14,6 mmoles) y trietilsilano (20 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-metil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,12 g, 42%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{24}BrNO_2$   $M^+$ : 402,3, observado: 402,1, 404,1.
- 10 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-metilfenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,0 g, 2,5 mmol), morfolina (2,2 g, 25 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,29 g, 1,5 mmoles), N,N-dimetilglicina (0,28 g, 2,0 mmoles) y carbonato potásico (1,04 g, 7,5 mmoles) en DMSO (6 ml) se calentó durante 4 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,52 g, 51%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{32}N_2O_3$   $(M+H)^+$ : 409,6, observado: 409,2.
- 15
- 20 Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,52 g, 1,3 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,54 g, 13 mmoles), agua (1 ml) en metanol (2 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (200 mg, 31%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{28}N_2O_3$   $(M+H)^+$ : 381,5, observado: 381,2.
- 25

#### Ejemplo 64

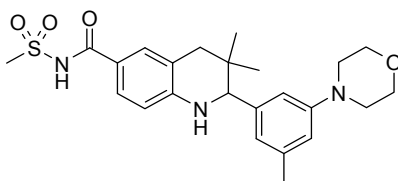
- 30 **[3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



- 35 Una mezcla de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (150 mg, 0,39 mmoles), hidroclicloruro de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (110 mg, 0,59 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (72 mg, 0,59 mmoles), ciclopropanosulfonamida (140 mg, 1,17 mmoles) en diclorometano (5 ml) se calentó durante 12 horas a 65°C. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó [3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (45 mg, 25%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{26}H_{33}N_3O_4S$   $(M+H)^+$ : 484,6, observado: 484,2.

#### 40 Ejemplo 65

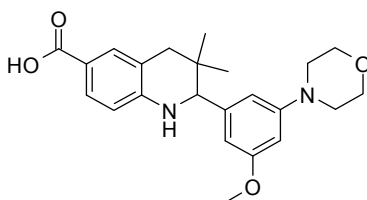
#### **N-[3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida**



Una mezcla de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (150 mg, 0,39 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (110 mg, 0,59 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (72 mg, 0,59 mmoles), metanosulfonamida (110 mg, 1,17 mmoles) en diclorometano (5 ml) se calentó durante 12 horas a 65°C. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-[3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (71 mg, 40%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{31}N_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 458,6, observado: 458,2.

### Ejemplo 66

#### 10 Ácido 2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Se preparó una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (6,1 g, 36,9 mmoles) y 3-bromo-5-metoxi-benzaldehído (8,0 g, 36,9 mmoles) en etanol (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (4,5 g, 34%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{17}H_{16}BrNO_3$  M<sup>+</sup>: 362,2, observado: 362,1.

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (4,5 g, 12,4 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (0,77 g, 1,24 mmoles) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (0,89 ml, 12,4 mmoles) y agua (0,22 ml, 12,4 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (5,4 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{24}BrNO_4$  M<sup>+</sup>: 434,3, observado: 418,1.

A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (5,4 g, 12,4 mmoles) y trietilsilano (10 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,7 g, 52%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{24}BrNO_3$  M<sup>+</sup>: 418,3, observado: 418,1, 420,1.

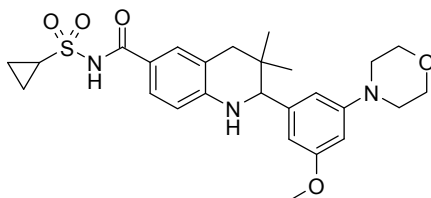
Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,85 g, 2,0 mmol), morfolina (1,77 g, 20 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,23 g, 1,2 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (0,22 g, 1,6 mmoles) y carbonato potásico (0,83 g, 6,0 mmoles) en DMSO (5 ml) se calentó durante 4 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,30 g, 36%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{32}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 425,5, observado: 425,3.

Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,30 g, 0,71 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,30 g, 7,1 mmoles), agua (1 ml) en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-(3-metoxi-5-

morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (200 mg, 31%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{28}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 397,5, observado: 397,3.

### Ejemplo 67

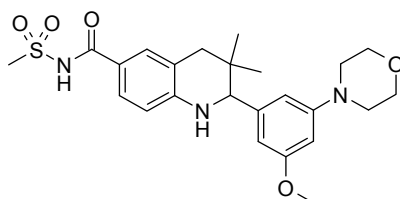
5 **[2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



10 Una mezcla de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (120 mg, 0,3 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (87 mg, 0,45 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (55 mg, 0,45 mmoles), ciclopropanosulfonamida (109 mg, 0,9 mmoles) en diclorometano (10 ml) se calentó durante 12 horas a 65°C. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó [3,3-dimetil-2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (52 mg, 35%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{26}H_{33}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: 500,6, observado: 500,2.

### 15 Ejemplo 68

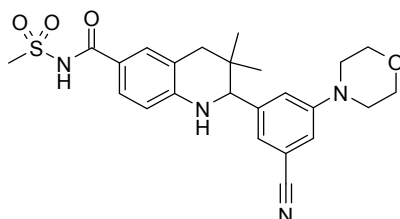
**N-[2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida**



20 Una mezcla de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (120 mg, 0,3 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (87 mg, 0,45 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (55 mg, 0,45 mmoles), metanosulfonamida (86 mg, 0,9 mmoles) en diclorometano (10 ml) se calentó durante 12 horas a 65°C. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-[3,3-dimetil-2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (57 mg, 40%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{31}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: 474,6, observado: 474,0.

### Ejemplo 69

**N-[2-(3-ciano-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida**



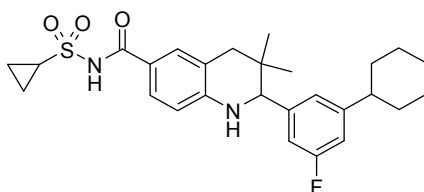
30 Una mezcla de ácido 2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,25 mmoles), cianuro sódico (24,5 mg, 0,5 mmoles), bromuro de níquel (II) (54,6 mg, 0,25 mmoles) en NMP (0,5 ml) se agitó durante 10 minutos a 200°C bajo irradiación de microondas. Tras la eliminación del sólido, se purificó el residuo

mediante un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 2-(3-ciano-5-morfolin-4-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (39 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{25}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 392,5, observado: 392,2.

- 5 Una mezcla de ácido 2-(3-ciano-5-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (60 mg, 0,15 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (44 mg, 0,23 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (28 mg, 0,23 mmoles), metanosulfonamida (43 mg, 0,45 mmoles) en diclorometano (10 ml) se calentó a 65°C durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-[2-(3-ciano-5-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (21 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{28}N_4O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 469,6, observado: 469,2.

### Ejemplo 70

- 15 **[2-(3-ciclohexil-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



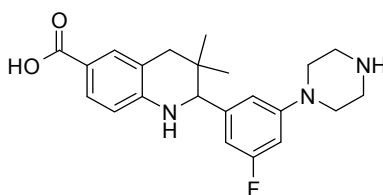
- 20 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,41 g, 1,0 mmol), solución de bromuro de ciclohexilcinc 0,5 M en tetrahydrofurano (3,0 ml, 1,5 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocéndicloropaladio (II) (41 mg, 0,05 mmoles) y DMF (0,5 ml) en dioxano (3 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. A continuación, se trató con cloruro amónico saturado (20 ml), se extrajo con éter (100 ml). Tras la eliminación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos), proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-ciclohexil-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,21 g, 51%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{26}H_{32}FNO_2$  M<sup>+</sup>: 410,6, observado: 410,1.

- 25 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-ciclohexil-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,21 g, 0,51 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,22 g, 5,1 mmoles), agua (1 ml) en metanol (2 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(3-ciclohexil-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (120 mg, 62%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{28}FNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 382,5, observado: 382,2.

- 35 Una mezcla de ácido 2-(3-ciclohexil-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (60 mg, 0,16 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (45 mg, 0,24 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (29 mg, 0,24 mmoles), ciclopropanosulfonamida (58 mg, 0,48 mmoles) en diclorometano (10 ml) se calentó a 65°C durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó [2-(3-ciclohexil-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (16 mg, 20%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{27}H_{33}FN_2O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 485,6, observado: 485,3.

### Ejemplo 71

**Ácido 2-(3-fluoro-5-piperazín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico**

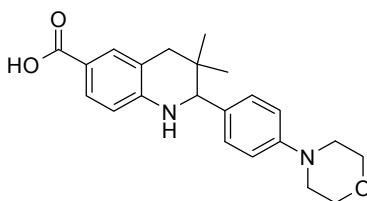


5 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,41 g, 1,0 mmol), piperazina (0,26 g, 3,0 mmoles), yoduro de cobre (I) (110 mg, 0,6 mmoles), L-prolina (69 mg, 0,06 mmoles) e hidróxido potásico (33,6 g, 0,6 mmoles) en DMSO (2 ml) se agitó durante 2 horas a 120°C. A continuación, se trató con cloruro amónico saturado (20 ml), se extrajo con éter (100 ml). Tras la eliminación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 40%/hexanos), proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-fluoro-5-piperazín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,18 g, 43%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{30}FN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 412,5, observado: 412,3.

10 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-fluoro-5-piperazín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,18 g, 0,43 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,18 g, 4,3 mmoles), agua (2 ml) en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático  
15 Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(3-fluoro-5-piperazín-1-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (49 mg, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{26}FN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 384,5, observado: 384,1.

### Ejemplo 72

#### 20 Ácido 3,3-dimetil-2-(4-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



25 Se preparó una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (4,5 g, 27 mmoles) y 4-bromo-benzaldehído (5,0 g, 27 mmoles) en etanol (150 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[[1-(4-bromo-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (6,3 g, 70%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{16}H_{14}BrNO_2$  M<sup>+</sup>: 332,2, observado: 332,2, 334,2.

30 A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[[1-(4-bromo-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (9,8 g, 29,5 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (1,83 g, 2,95 mmoles) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (2,1 ml, 29,5 mmoles) y agua (0,53 ml, 29,5 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (11,9 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{22}BrNO_3$  M<sup>+</sup>: 404,3, observado: 404,1, 406,1.

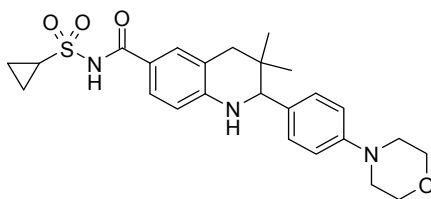
35 A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(4-bromofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (11,9 g, 29,5 mmoles) y trietilsilano (10 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al  
40 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(4-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (6,9 g, 60%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{22}BrNO_2$  M<sup>+</sup>: 388,3, observado: 388,1, 390,1.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(4-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,0 g, 2,6 mmol), morfolina (2,24 g, 25,8 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,29 g, 1,55 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (0,29 g, 2,06 mmoles) y carbonato potásico (1,07 g, 7,74 mmoles) en DMSO (10 ml) se calentó durante 3 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,20 g, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 395,5, observado: 395,2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (0,20 g, 0,51 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,21 g, 5,1 mmoles), agua (1 ml) en metanol (2 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (56 mg, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 367,5, observado: 367,1.

### Ejemplo 73

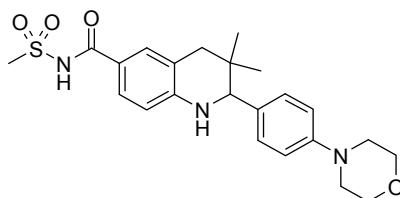
**[3,3-dimetil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



Una mezcla de ácido 3,3-dimetil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (70 mg, 0,19 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (55 mg, 0,29 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (35 mg, 0,29 mmoles), ciclopropanosulfonamida (69 mg, 0,57 mmoles) en diclorometano (10 ml) se calentó a 65°C durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó [3,3-dimetil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (24 mg, 27%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 470,6, observado: 470,3.

### Ejemplo 74

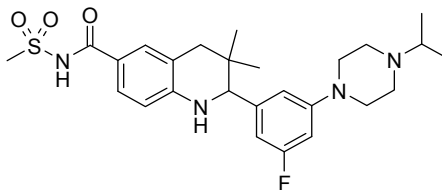
**N-[3,3-dimetil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida**



Una mezcla de ácido 3,3-dimetil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (70 mg, 0,19 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (55 mg, 0,29 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (35 mg, 0,29 mmoles), metanosulfonamida (54 mg, 0,57 mmoles) en diclorometano (10 ml) se calentó a 65°C durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-[3,3-dimetil-2-(4-metil-5-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (34 mg, 40%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 444,6, observado: 444,2.



## Ejemplo 75

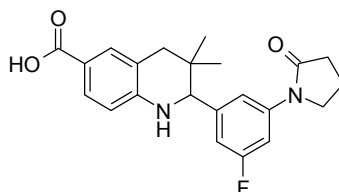
**N-[2-[3-fluoro-5-(4-isopropil-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida**

5 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,41 g, 1,0 mmol), 1-isopropil-piperazina (0,64 g, 5,0 mmoles), yoduro de cobre (I) (120 mg, 0,6 mmoles), L-prolina (69 mg, 0,6 mmoles) e hidróxido potásico (33,6 g, 0,6 mmoles) en DMSO (2 ml) se agitó durante 2 horas a 120°C. A continuación, se trató con cloruro amónico saturado (20 ml), se extrajo con éter (100 ml). Tras la eliminación del  
 10 solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 40%/hexanos), proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-fluoro-5-(4-isopropil-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,27 g, 60%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{27}H_{36}FN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 454,6, observado: 454,3.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-fluoro-5-(4-isopropil-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,27 g, 0,60 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,25 g, 6,0 mmoles), agua (2 ml) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-fluoro-5-(4-isopropil-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (89 mg, 35%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{32}FN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 426,6, observado: 426,3.

A una suspensión de amida de ácido metanosulfónico (266 mg, 2,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico (112 mg, 2,8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-fluoro-5-(4-isopropil-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (120 mg, 0,28 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (91,5 mg, 0,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. Se añadió la suspensión anteriormente indicada de amida de ácido metanosulfónico e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con el sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido N-[2-[3-fluoro-5-(4-isopropil-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]metanosulfonamida (20 mg, 14%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{26}H_{35}FN_4O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 503,7, observado: 503,3.

## Ejemplo 76

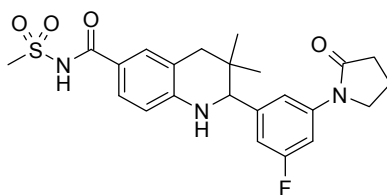
**Ácido 2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

35 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,41 g, 1,0 mmol), pirrolidín-2-ona (0,24 g, 3,0 mmoles), yoduro de cobre (I) (110 mg, 0,6 mmoles), L-prolina (69 mg, 0,6 mmoles) e hidróxido potásico (33,6 g, 0,6 mmoles) en DMSO (2 ml) se agitó durante 2 horas a 120°C. A continuación, se trató con cloruro amónico saturado (20 ml), se extrajo con éter (100 ml). Tras la eliminación del  
 40 solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos), proporcionando etil-éster de ácido 2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,25 g, 61%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{27}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 411,5, observado: 411,3.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,25 g, 0,61 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (0,26 g, 6,1 mmoles), agua (2 ml) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (77 mg, 33%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{23}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 383,4, observado: 383,2.

#### 10 Ejemplo 77

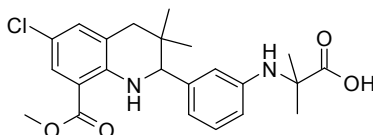
##### **N-{2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida**



Una mezcla de ácido 2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (130 mg, 0,34 mmoles), hidrocloruro de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (98 mg, 0,51 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (62 mg, 0,51 mmoles), metanosulfonamida (97 mg, 1,02 mmoles) en diclorometano (10 ml) se calentó durante 12 horas a 65°C. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-{2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida (45 mg, 29%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{26}FN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 460,5, observado: 460,2.

#### Ejemplo 78

##### **Metil-éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico**



Se preparó una mezcla de metil-éster de ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (11,7 g, 63 mmoles) y 3-bromo-benzaldehído (11,7 g, 63 mmoles) en etanol (200 ml). Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 2-[[1-(3-bromo-fenil)-metilidén]-amino]-5-cloro-benzoico (5,3 g, 24%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{15}H_{11}BrClNO_2$  M<sup>+</sup>: 353,6, observado: 353,6.

A una mezcla de metil-éster de ácido 2-[[1-(3-bromo-5-fenil)-metilidén]-amino]-5-cloro-benzoico (5,3 g, 15 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (0,93 g, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (1,08 g, 15 mmoles) y agua (0,27 ml, 15 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (6,4 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_3$  M<sup>+</sup>: 424,7, observado: 408,0.

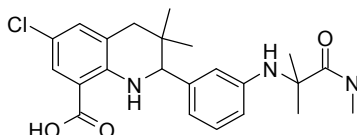
A una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (6,4 g, 15 mmoles) y trietilsilano (10 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo

al 5%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (2,51 g, 41%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_2$   $M^+$ : 408,7, observado: 408,8.

5 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (1,2 g, 2,94 mmoles), ácido 2-aminoisobutírico (1,20 g, 12 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,34 g, 1,76 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (0,33 g, 2,35 mmoles) y carbonato potásico (1,22 g, 8,82 mmoles) en DMSO (10 ml) se calentó durante 4 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó metil-éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (300 mg, 24%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{27}ClN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 431,9, observado: 431,1.

### Ejemplo 79

15 **Ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico**

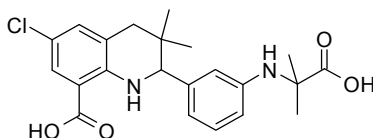


20 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (73 mg, 0,17 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (65 mg, 0,34 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (41,5 mg, 0,34 mmoles), metanoamina (0,26 ml, 0,52 mmoles) en tetrahydrofurano y trietilamina (34 mg, 0,34 mmoles) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 48 horas. La eliminación del solvente proporcionó el producto metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (75 mg, 100%), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{30}ClN_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 444,98, observado: 444,1.

25 Una mezcla de metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (75 mg, 0,17 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (71 mg, 1,7 mmoles), agua (0,5 ml) en metanol (1 ml) y tetrahydrofurano (5 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (24 mg, 33%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{28}ClN_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 430,95, observado: 430,1.

### 35 Ejemplo 80

**Ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico**

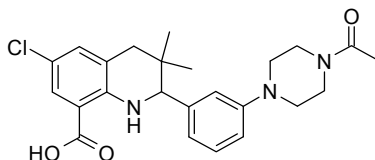


40 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (100 mg, 0,23 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (98 mg, 2,3 mmoles), agua (0,5 ml) en metanol (1 ml) y tetrahydrofurano (5 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(1-

carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (24 mg, 25%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}ClN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 417,91, observado: 417,0.

### Ejemplo 81

#### Ácido 2-[3-(4-acetil-piperazín-1-il)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico

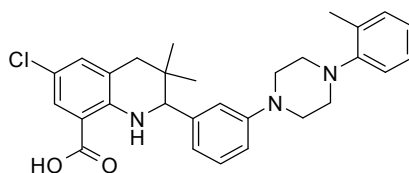


5 A una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (410 mg, 1 mmol), acetato de paladio (6,73 mg, 0,03 mmoles), carbonato de cesio (0,65 g, 2 mmoles), xantfos (23 mg, 0,04 mmoles) y N-acetilpiperazina (192 mg, 1,5 mmoles) en tolueno (10 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 2-[3-(4-acetil-piperazín-1-il)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (0,25 g, 54%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{30}ClN_3O_3$  M<sup>+</sup>: 455,99, observado: 456,1.

15 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-[3-(4-acetil-piperazín-1-il)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (247 mg, 0,54 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (230 mg, 5,4 mmoles), agua (1,0 ml) en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(4-acetil-piperazín-1-il)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (62 mg, 26%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{28}ClN_3O_3$  M<sup>+</sup>: 441,96, observado: 442,0.

### Ejemplo 82

#### Ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-*o*-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico



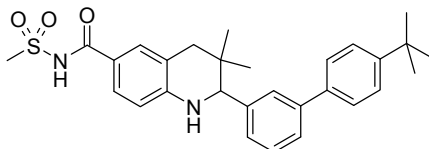
30 A una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (410 mg, 1 mmol), acetato de paladio (6,73 mg, 0,03 mmoles), carbonato de cesio (0,65 g, 2 mmoles), xantfos (23 mg, 0,04 mmoles) e hidrocloruro de 1-(*o*-tolil)piperazina (320 mg, 1,5 mmoles) en tolueno (10 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-*o*-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (0,36 g, 73%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{30}H_{34}ClN_3O_2$  M<sup>+</sup>: 505,08, observado: 504,2.

40 Una mezcla de metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-*o*-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (0,36 g, 0,73 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (310 mg, 7,3 mmoles), agua (2,0 ml) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-

[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (150 mg, 42%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{29}H_{32}ClN_3O_2$   $M^+$ : 490,05, observado: 490,1.

### Ejemplo 83

#### N-[2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida



5

Una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (16,5 g, 100 mmoles) y 3-bromo-benzaldehído (18,5 g, 100 mmoles) en etanol (100 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (20 g, 60%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{16}H_{14}BrNO_2$   $M^+$ : 332,2, observado: 332,0, 334,0.

10

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[[1-(3-bromo-fenil)-metilidén]-amino]-benzoico (6,7 g, 20,1 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (1,25 g, 2,01 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (1,45 g, 20,1 mmoles) y agua (0,36 ml, 20,1 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (8,12 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{22}BrNO_3$   $M^+$ : 404,3, observado: 404,0, 406,0.

15

A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (8,12 g, 20,1 mmoles) y trietilsilano (10 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,9 g, 37%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{22}BrNO_2$   $M^+$ : 388,3, observado: 388,0, 390,0.

20

25

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,50 g, 1,29 mmol), ácido 4-terc-butilbencenoborónico (0,46 g, 2,58 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (91 mg, 0,13 mmoles) y carbonato sódico 2 M (1,3 ml, 2,6 mmoles) en dioxano (5 ml) se calentó durante 3 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,28 g, 49%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{30}H_{35}NO_2$   $(M+H)^+$ : 442,6, observado: 442,2.

30

35

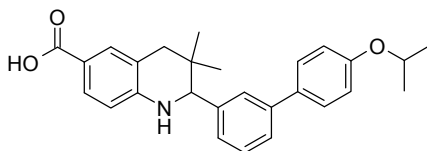
Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,28 g, 0,63 mmoles) en metanol (7 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), hidrato de hidróxido de litio (0,27 g, 6,3 mmoles) en agua (0,5 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,18 g, 70%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{28}H_{31}NO_2$   $(M+H)^+$ : 414,6, observado: 414,1;

40

Una mezcla de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (90 mg, 0,22 mmoles), hidrocloruro de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (63 mg, 0,33 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (40 mg, 0,33 mmoles), metanosulfonamida (63 mg, 0,66 mmoles) en diclorometano (10 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-[2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (30 mg, 28%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{29}H_{34}N_2O_3S$   $(M+H)^+$ : 491,67, observado: 491,2.

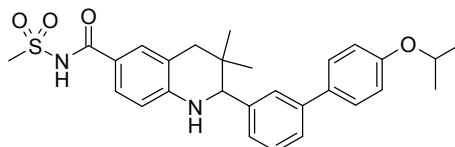
45

50

**Ejemplo 84****2-(4'-Isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

5 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,43 g, 1,1 mmoles), ácido 4-isopropoxi-bencenoborónico (0,40 g, 2,2 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (77 mg, 0,11 mmoles) y carbonato sódico 2 M (1,6 ml, 3,2 mmoles) en dioxano (10 ml) se calentó durante 3 horas a 120°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml).  
 10 La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,30 g, 62%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{29}H_{33}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 444,6, observado: 444.1.

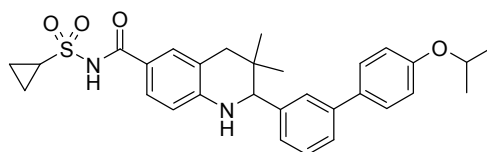
15 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,30 g, 0,68 mmol) en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), hidrato de hidróxido de litio (0,28 g, 6,8 mmoles) en agua (1,0 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,18 g, 65%) en forma de un sólido blanco, que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{27}H_{29}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 416,5, observado: 416.1.

**Ejemplo 85****N-[2-(4'-Isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida**

25 Una mezcla de ácido 2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (90 mg, 0,22 mmoles), hidroclicoruro de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (63 mg, 0,33 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (40 mg, 0,33 mmoles), metanosulfonamida (63 mg, 0,66 mmoles) en diclorometano (10 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-[2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (30 mg, 28%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{28}H_{32}N_2O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 493,64, observado: 493.5.

**Ejemplo 86**

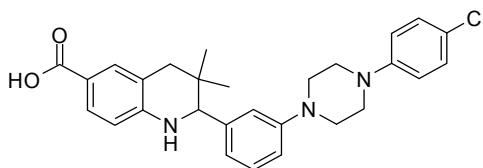
35 **[2-(4'-Isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropano-sulfónico**



Una mezcla de ácido 2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (90 mg, 0,22 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (63 mg, 0,33 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (40 mg, 0,33 mmoles), ciclopropanosulfonamida (80 mg, 0,66 mmoles) en diclorometano (10 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó [2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (25 mg, 22%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{30}H_{34}N_2O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 519,68, observado: 519.4.

### Ejemplo 87

#### 10 Ácido 2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico

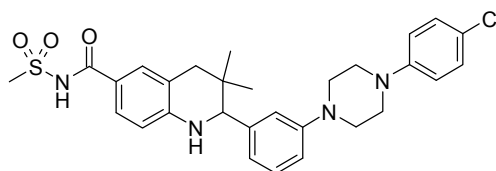


A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (388 mg, 1 mmol), acetato de paladio (6,73 mg, 0,03 mmoles), carbonato de cesio (0,65 g, 2 mmoles), xantfos (23 mg, 0,04 mmoles) e hidrocloreto de 1-(4-cloro-fenil)-piperazina (350 mg, 1,5 mmoles) en tolueno (10 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,20 g, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{30}H_{34}ClN_3O_2$  M<sup>+</sup>: 504,08, observado: 504.2.

Una mezcla de etil-éster de ácido 2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,20 g, 0,40 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (167 mg, 4,0 mmoles), agua (0,5 ml) en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 53%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{28}H_{30}ClN_3O_2$  M<sup>+</sup>: 476,02, observado: 476.3.

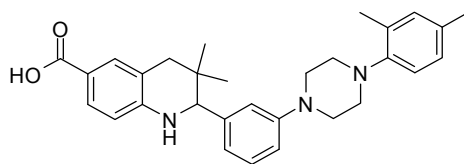
### Ejemplo 88

#### N-(2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-metanosulfonamida



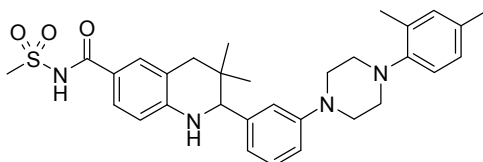
Una mezcla de ácido 2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,21 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (60,5 mg, 0,32 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (39 mg, 0,32 mmoles), metanosulfonamida (60 mg, 0,63 mmoles) en diclorometano (10 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-(2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-metanosulfonamida (30 mg, 26%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{29}H_{33}ClN_4O_3S$  M<sup>+</sup>: 553,13, observado: 553.2.

### Ejemplo 89

**Ácido 2-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

5 A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (388 mg, 1 mmol), acetato de paladio (6,73 mg, 0,03 mmoles), carbonato de cesio (0,65 g, 2 mmoles), xantfos (23 mg, 0,04 mmoles) e hidrocloreto de 1-(2,4-dimetilfenil)-piperazina (285 mg, 1,5 mmoles) en tolueno (10 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,20 g, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 498,7, observado: 498,9.

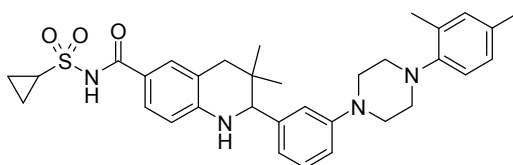
15 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (0,20 g, 0,40 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (167 mg, 4,0 mmoles), agua (0,5 ml) en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (150 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 470,6, observado: 470,4.

**Ejemplo 90****N-(2-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-metanosulfonamida**

25 Una mezcla de ácido 2-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,21 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (61 mg, 0,32 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (39 mg, 0,32 mmoles), metanosulfonamida (60 mg, 0,63 mmoles) en diclorometano (10 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-(2-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-metanosulfonamida (34 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 547,7, observado: 547,2.

**Ejemplo 91****(2-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-amida de ácido ciclopropanosulfónico**

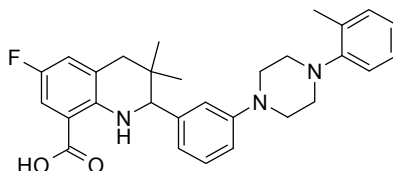




Una mezcla de ácido 2-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,21 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (61 mg, 0,32 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (39 mg, 0,32 mmoles), ciclopropanosulfonamida (76 mg, 0,63 mmoles) en diclorometano (10 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)amida de ácido ciclopropanosulfónico (30 mg, 25%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 573,8, observado: 573.3.

### Ejemplo 92

#### Ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico



Una mezcla de metil-éster de ácido 2-amino-5-fluoro-benzoico (15 g, 89 mmoles) y 3-bromo-benzaldehído (16,4 g, 89 mmoles) en etanol (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 2-[[1-(3-bromo-fenil)-metilidén]-amino]-5-fluoro-benzoico (15,3 g, 52%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrFNO<sub>2</sub> M<sup>+</sup>: 336,2, observado: 336.2.

A una mezcla de metil-éster de ácido 2-[[1-(3-bromo-fenil)-metilidén]-amino]-5-fluoro-benzoico (50 g, 59,8 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (3,7 g, 5,95 mmoles) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (4,3 g, 59,5 mmoles) y agua (1,1 ml, 59,5 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (24,3 g, 100%) en forma de un aceite amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrFNO<sub>3</sub> M<sup>+</sup>: 408,3, observado: 408.1.

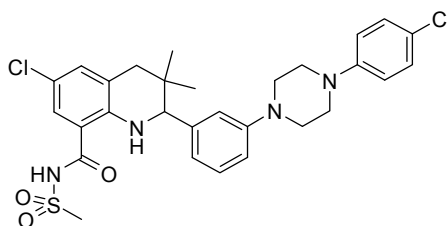
A una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-fluoro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (24,3 g, 59,5 mmoles) y trietilsilano (20 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 5%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (10 g, 43%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrFNO<sub>2</sub> M<sup>+</sup>: 392,3, observado: 391.9,393.9.

A una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (1,0 g, 2,6 mmoles), acetato de paladio (17,5 mg, 0,078 mmoles), carbonato de cesio (1,7 g, 5,2 mmoles), xantfos (60,2 mg, 0,10 mmoles) e hidrocloreto de 1-(ortotolil)piperazina (830 mg, 3,9 mmoles) en tolueno (30 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (0,80 g, 63%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 488,6, observado: 488.3.

Una mezcla de metil-éster de ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (0,80 g, 1,64 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (690 mg, 16,4 mmoles), agua (1,0 ml) en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (400 mg, 52%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 474,6, observado: 474.3.

## 10 Ejemplo 93

### N-(6-cloro-2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil)-metanosulfonamida



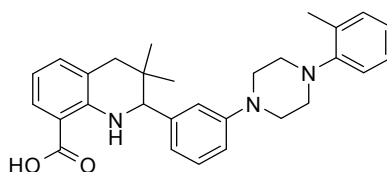
A una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (410 mg, 1 mmol), acetato de paladio (6,73 mg, 0,03 mmoles), carbonato de cesio (0,65 g, 2 mmoles), xantfos (23 mg, 0,04 mmoles) e hidroclicórico de 1-(4-cloro-fenil)piperazina (350 mg, 1,5 mmoles) en tolueno (10 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 6-cloro-2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (0,13 g, 25%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M<sup>+</sup>: 524,5, observado: 524.0.

Una mezcla de etil-éster de ácido 6-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (0,13 g, 0,40 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (104 mg, 4,0 mmoles), agua (0,5 ml) en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 6-cloro-2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (100 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M<sup>+</sup>: 510,5, observado: 510.0;

Una mezcla de ácido 2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,2 mmoles), hidroclicórico de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (56 mg, 0,3 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (37 mg, 0,3 mmoles), metanosulfonamida (57 mg, 0,6 mmoles) en diclorometano (10 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. La eliminación del solvente proporcionó un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua) proporcionó N-(6-cloro-2-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil)-metanosulfonamida (44 mg, 37%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 588,6, observado: 589.2.

## Ejemplo 94

### Ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico

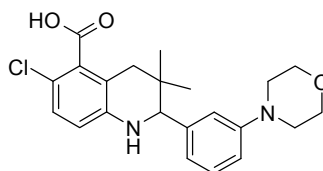


5 A una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (410 mg, 1 mmol), acetato de paladio (6,73 mg, 0,03 mmoles), carbonato de cesio (0,65 g, 2 mmoles), xantfos (23 mg, 0,04 mmoles) e hidrocloreuro de 1-(ortotolil)piperazina (320 mg, 1,5 mmoles) en tolueno (10 ml) se agitó a 120°C durante 12 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 20%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (0,10 g, 21%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{30}H_{35}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 470,6, observado: 470,6.

10 Una mezcla de metil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (0,10 g, 0,21 mmoles), hidrato de hidróxido de litio (88 mg, 2,1 mmoles), agua (0,5 ml) en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3N de ácido hidrocloreuro y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo aceite. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1% en agua), proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (30 mg, 31%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{29}H_{33}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 456,6, observado: 456,6.

## 20 Ejemplo 95

### Ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico



25 A una solución bajo agitación de ácido 5-amino-2-cloro-benzoico (50 g, 291 mmoles) en metanol (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (45 ml, 605 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla en solución se sometió a reflujo durante 12 horas antes del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 5-amino-2-cloro-benzoico (54 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS m/e calculado para  $C_8H_8ClNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 186,61, observado: 185,9.

30 Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 5-amino-2-cloro-benzoico (21 g, 113,2 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (21 g, 113,2 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (431 mg, 2,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 5-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-2-cloro-benzoico (39,8 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para  $C_{15}H_{11}BrClNO_2$  353,62, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 351,9 y 353,9.

40 A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 5-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-2-cloro-benzoico (39,8 g, 113,2 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (10,5 g, 16,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (10,4 ml, 113,2 mmoles) y agua (2,1 ml, 113,2 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (48 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 425,73, observado: 405,9 & 407,9.

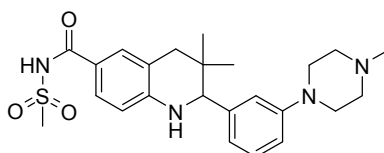
5 A una mezcla bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-5-carboxílico (48 g, 113,2 mmoles) y trietilsilano (60 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-5-carboxílico (15 g, 32,6%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 409,73, observado: 407.9 & 409.9.

10 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-5-carboxílico (1,2 g, 2,94 mmoles), morfolina (1,3 ml, 14,7 mmoles), yoduro de cobre (I) (140 mg, 0,7 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (206 mg, 1,5 mmoles) y carbonato potásico (1,2 g, 8,8 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-5-carboxílico (973 mg, 80%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 415,94, observado: 415.1.

20 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-5-carboxílico (200 mg, 0,5 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahydrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-5-carboxílico (180 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 401,91, observado: 401.1.

### Ejemplo 96

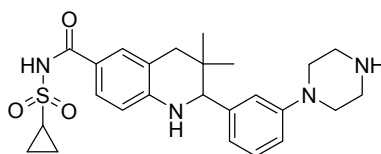
#### N-{3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida



30 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (187 mg, 4,7 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió metanosulfonamida (451 mg, 4,8 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico (180 mg, 0,47 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (155 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-{3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (68 mg, 32%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 457,61, observado: 456.9.

### 40 Ejemplo 97

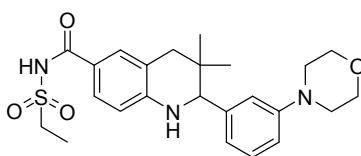
#### [3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropano-sulfónico



A una suspensión de hidruro sódico al 60% (196 mg, 4,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (605 mg, 5,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il)-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (180 mg, 0,5 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (162 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il)-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (74 mg, 32%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 469,61, observado: 469,0.

### Ejemplo 98

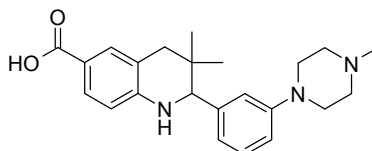
#### [3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il)-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido etanosulfónico



A una suspensión de hidruro sódico al 60% (745 mg, 18,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió etanosulfonamida (2,3 g, 19 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il)-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (690 mg, 1,9 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (650 mg, 3,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de etanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il)-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido etanosulfónico (347 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 458,61, observado: 458,0.

### Ejemplo 99

#### Ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



Se calentó bajo reflujo durante 12 horas una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (33 g, 200 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (25,7 ml, 220 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (760 mg, 4 mmoles) en tolueno (600 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-benzoico (34 g, 51%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 333,20, observado: 332,0 y 334,0.

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-benzoico (29 g, 87 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (5,4 g, 8,7 mmoles) en tetrahydrofurano seco (200 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (8,8 ml, 96 mmoles) y agua (1,6 ml, 87 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (30 g, 85%) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 405,31, observado: 386,0 & 388,0.

A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (30 g, 74 mmoles) y trietilsilano (50 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó

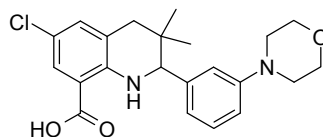
sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (15 g, 78%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{22}BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 389,31, observado: 388.0 & 390.0.

5 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (4,0 g, 10,3 mmoles), 1-metil-piperazina (3,5 ml, 30,9 mmoles), yoduro de cobre (I) (785 mg, 4,1 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (1,2 g, 8,2 mmoles) y carbonato potásico (6,1 g, 44,1 mmoles) en dimetilsulfóxido (30 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,4 g, 80%) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{33}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 408,56, observado: 408.2.

15 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,0 g, 2,5 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahydrofurano (6,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (840 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{29}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 380,51, observado: 380.0.

### Ejemplo 100

#### Ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico



25 A una solución bajo agitación de ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (50 g, 291 mmoles) en metanol (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (45 ml, 605 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla en solución se sometió a reflujo durante 12 horas antes del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (54 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS m/e calculado para  $C_8H_8ClNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 186,61, observado: 185.9.

35 Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (21 g, 113,2 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (21 g, 113,2 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (431 mg, 2,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 2-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-5-cloro-benzoico (39,8 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para  $C_{15}H_{11}BrClNO_2$  353.62, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 351,9 y 353,9.

40 A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 2-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-5-cloro-benzoico (39,8 g, 113,2 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (10,5 g, 16,9 mmoles) en tetrahydrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (10,4 ml, 113,2 mmoles) y agua (2,1 ml, 113,2 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (48 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 425,73, observado: 405.9 & 407.9.

50 A una mezcla bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (48 g, 113,2 mmoles) y trietilsilano (60 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato

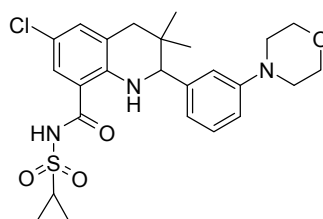
sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (23,1 g, 50%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 409,73, observado: 407.9 & 409.9.

- 5 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (5,6 g, 13,7 mmoles), morfolina (12 ml, 137 mmoles), yoduro de cobre (I) (1,1 g, 5,4 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (1,5 g, 10,9 mmoles) y carbonato potásico (5,7 g, 41,1 mmoles) en dimetilsulfóxido (35 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (4,5 g, 80%) en forma de un sólido amarillo que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{27}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 415,94, observado: 415.1.

- 15 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (400 mg, 1,0 mmol) en metanol (15,0 ml) y tetrahydrofurano (15,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (360 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 401,91, observado: 401.1.

### Ejemplo 101

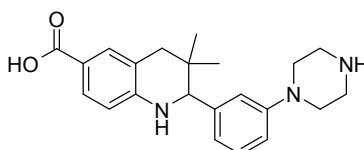
- 25 **[6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



- 30 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (294 mg, 7,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (908 mg, 7,5 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (300 mg, 0,75 mmoles) y 1,1'-carbonyldiimidazol (244 mg, 1,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (113 mg, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{30}ClN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 505,05, observado: 504.0.

### Ejemplo 102

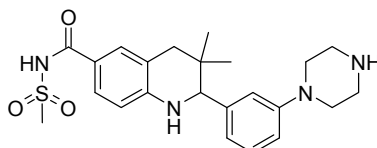
- 40 **Ácido 3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico**



- Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (4,0 g, 10,3 mmoles), piperazina (4,5 g, 51,6 mmoles), yoduro de cobre (I) (785 mg, 4,1 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (1,2 g, 8,2 mmoles) y carbonato potásico (4,3 g, 30,9 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (3,2 g, 80%) en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{31}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 394,53, observado: 394.1.
- 10 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,0 g, 2,5 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (820 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{27}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 366,48, observado: 366.0.

### Ejemplo 103

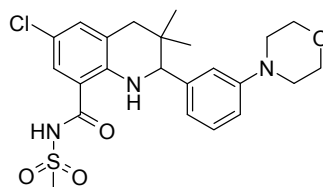
- 20 **N-[3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida**



- A una suspensión de hidruro sódico al 60% (196 mg, 4,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió metanosulfonamida (475 mg, 5 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (180 mg, 0,5 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (162 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-[3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (66 mg, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{30}N_4O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 443,58, observado: 442.9.

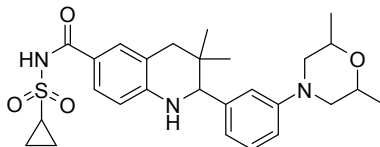
### Ejemplo 104

- N-[6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-metanosulfonamida**

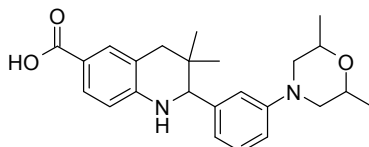


- 35 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (294 mg, 7,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió metanosulfonamida (713 mg, 7,5 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (300 mg, 0,75 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (244 mg, 1,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-[6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-metanosulfonamida (107 mg, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{30}ClN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 505,05, observado: 504.0.



**Ejemplo 105****{2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**

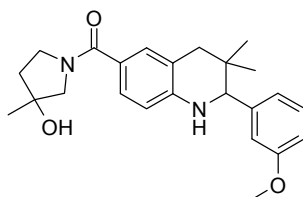
- 5 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (149 mg, 3,7 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió  
 ciclopropanosulfonamida (460 mg, 3,8 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C  
 durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-  
 10 carboxílico (150 mg, 0,38 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (125 mg, 0,76 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml)  
 se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de  
 ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante  
 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de  
 15 muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al  
 0,1% en agua) proporcionó {2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-  
 amida de ácido ciclopropanosulfónico (56 mg, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  
 $C_{27}H_{35}N_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 498,66, observado: 498.0.

**Ejemplo 106****Ácido 2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

- Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (4,0 g, 10,3  
 20 mmoles), 2,6-dimetil-morfolina (6,4 ml, 51,6 mmoles), yoduro de cobre (I) (785 mg, 4,1 mmoles), hidrocloreto de N,N-  
 dimetilglicina (1,2 g, 8,2 mmoles) y carbonato potásico (4,3 g, 30,9 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml) se agitó a  
 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla  
 de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de  
 25 cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando  
 etil-éster de ácido 2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (3,5 g, 80%)  
 en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado  
 para  $C_{26}H_{34}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 423,57, observado: 423.0.

- A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-fenil]-3,3-1,2,3,4-tetrahidro-  
 30 quinolín-6-carboxílico (0,9 g, 0,5 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico  
 al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una  
 solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó  
 sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters  
 (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487,  
 35 sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-  
 4-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (745 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS  
 m/e calculado para  $C_{24}H_{30}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 395,52, observado: 395.0.

**Ejemplo 107****(3-Hidroxil-3-metil-pirrolidín-1-il)-[2-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il]-metanona**



Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 4-amino-benzoico (10,0 g, 66,2 mmoles), 3-metoxi-benzaldehído (10,1 g, 72,7 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (225 mg, 1,32 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 4-[(3-metoxi-bencilidén)-amino]-benzoico (17,8 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para  $C_{16}H_{15}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 270,3, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 270,1.

A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 4-[(3-metoxi-bencilidén)-amino]-benzoico (2,7 g, 10,0 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (620,3 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (0,93 ml, 10,2 mmoles) y agua (0,2 ml, 10,2 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 4-hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,4 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{23}NO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 342,41, observado: 324.2 & 342.2.

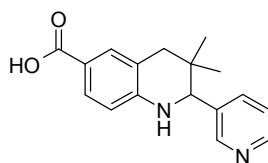
A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 4-hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,4 g, 10,2 mmoles) y trietilsilano (6,0 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,6 g, 50%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{23}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 326,41, observado: 326.2.

A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,5 µg, 4,6 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,2 g, 90%) en forma de una espuma blanca: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{21}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 312,38, observado: 312.2.

A una solución bajo agitación de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,32 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanamina (HATU) (243 mg, 0,64 mmoles) y trietilamina (0,36 ml, 1,28 mmoles) en diclorometano se añadió 3-metil-pirrolidín-3-ol (66 mg, 0,38 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó (3-hidroxi-3-metil-pirrolidín-1-il)-[2-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-il]-metanona (63 mg, 50%) en forma de una espuma blanca: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{30}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 395,52, observado: 395.2.

### Ejemplo 108

#### Ácido 3,3-dimetil-2-piridín-3-il-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



Se calentó bajo reflujo durante 12 horas una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (33 g, 200 mmoles), piridín-3-carbaldehído (24,0 g, 220 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (760 mg, 4 mmoles) en tolueno (600 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[(piridín-3-ilmetilén)-amino]-benzoico (51 g, cuant.) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{15}H_{14}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 255,29, observado: 255.4.

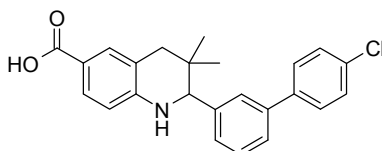
A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[(piridín-3-ilmetilén)-amino]-benzoico (51 g, 200 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (12,4 g, 20 mmoles) en tetrahidrofurano seco (200 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (18,2 ml, 200 mmoles) y agua (3,6 ml, 200 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-piridín-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (65,2 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{22}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 327,40, observado: 309.0.

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-piridín-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (62,5 g, 200 mmoles) y trietilsilano (50 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (25 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-piridín-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (15 g, 24%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{22}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 311,40, observado: 311.1.

A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,3 g, 7,5 mmoles) en metanol (15,0 ml) y tetrahidrofurano (16,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-piridín-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,9 g, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{17}H_{18}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 283,35, observado: 283.1.

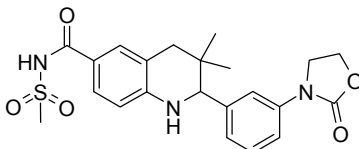
### Ejemplo 109

#### Ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (4,0 g, 10,3 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (2,1 g, 13,4 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,2 g, 1,1 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió solución 2 M de carbonato sódico en agua (10 ml, 20 mmoles). La mezcla resultante se sometió a irradiación de microondas durante 60 minutos a 110°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml X2), solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (3,4g, 80 %) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{26}H_{26}ClNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 420,96, observado: 420.5.

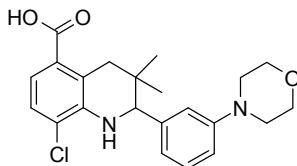
A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,5 g, 3,6 mmoles) en metanol (15,0 ml) y tetrahidrofurano (16,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,3 g, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{22}ClNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 392,9, observado: 392.2.

**Ejemplo 110****N-{3,3-Dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida**

5 A una mezcla en solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,5 g, 38,7 mmoles) en metanol (50,0 ml) y tetrahidrofurano (50,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (8,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (12,5 g, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 361,25, observado: 360.0 & 362.0.

15 Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (600 mg, 1,7 mmol), oxazolidín-2-ona (322 mg, 2,5 mmoles), yoduro de cobre (I) (96 mg, 0,5 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (140 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (923 mg, 6,7 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (498 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 367,42, observado: 367.1.

25 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (106 mg, 2,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió metanosulfonamida (257 mg, 2,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,27 mmoles) y 1,1'-carbonyldiimidazol (87 mg, 0,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-{3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida (24 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 444,53, observado: 444.1.

**Ejemplo 111****Ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico**

35 A una solución bajo agitación de ácido 3-amino-4-cloro-benzoico (50 g, 291 mmoles) en metanol (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (45 ml, 605 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla en solución se sometió a reflujo durante 12 horas antes del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 3-amino-4-cloro-benzoico (54 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS m/e calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 186,61, observado: 185.9.

40 Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 3-amino-4-cloro-benzoico (21 g, 113,2 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (21 g, 113,2 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (431 mg, 2,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 3-[(3-bromo-

bencilidén)-amino]-4-cloro-benzoico (39,8 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para  $C_{15}H_{11}BrClNO_2$  353,62, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 351,9 y 353,9.

5 A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 3-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-4-cloro-benzoico (39,8 g, 113,2 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (10,5 g, 16,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (10,4 ml, 113,2 mmoles) y agua (2,1 ml, 113,2 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-8-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (48 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 425,73, observado: 405.9 & 407.9.

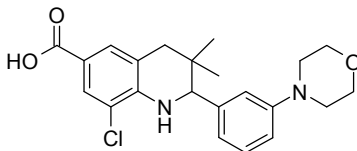
15 A una mezcla bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-8-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (48 g, 113,2 mmoles) y trietilsilano (60 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-8-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (23,1 g, 50%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 409,73, observado: 407.9 & 409.9.

20 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-8-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (1,2 g, 2,94 mmoles), morfolina (1,3 ml, 14,7 mmoles), yoduro de cobre (I) (140 mg, 0,7 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (206 mg, 1,5 mmoles) y carbonato potásico (1,2 g, 8,8 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (973 mg, 80%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{27}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 415,94, observado: 415.1.

30 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (200 mg, 0,5 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (180 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 401,91, observado: 401.1.

### Ejemplo 112

#### Ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



40 A una solución bajo agitación de ácido 4-amino-3-cloro-benzoico (50 g, 291 mmoles) en metanol (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (45 ml, 605 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla en solución se sometió a reflujo durante 12 horas antes del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 4-amino-3-cloro-benzoico (54 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS m/e calculado para  $C_8H_8ClNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 186,61, observado: 185.9.

50 Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 4-amino-3-cloro-benzoico (21 g, 113,2 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (21 g, 113,2 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (431 mg, 2,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 4-[(3-bromo-

bencilidén)-amino]-3-cloro-benzoico (39,8 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para  $C_{15}H_{11}BrClNO_2$  353,62, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 351,9 y 353,9.

5 A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 4-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-3-cloro-benzoico (39,8 g, 113,2 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (10,5 g, 16,9 mmoles) en tetrahydrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (10,4 ml, 113,2 mmoles) y agua (2,1 ml, 113,2 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-8-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (48 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 425,73, observado: 405.9 & 407.9.

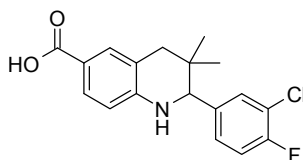
15 A una mezcla bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-8-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (48 g, 113,2 mmoles) y trietilsilano (60 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-8-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (23,1 g, 50%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 409,73, observado: 407.9 & 409.9.

20 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-8-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,2 g, 2,94 mmoles), morfolina (1,3 ml, 14,7 mmoles), yoduro de cobre (I) (140 mg, 0,7 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (206 mg, 1,5 mmoles) y carbonato potásico (1,2 g, 8,8 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (973 mg, 80%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{27}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 415,94, observado: 415.1.

30 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (700 mg, 1,8 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahydrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (630 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 401,91, observado: 401.1.

### Ejemplo 113

#### Ácido 2-[3-cloro-4-fluoro-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



40 Una mezcla en solución de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (16,5 g, 100 mmoles), 3-cloro-4-fluoro-benzaldehído (16,1 g, 100 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (384 mg, 2,0 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[(3-cloro-4-fluoro-bencilidén)-amino]-benzoico (30,8 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para  $C_{16}H_{13}ClFNO_2$  306,74, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 306,1.

50 A una mezcla en solución bajo agitación de etil-éster de ácido 4-[(3-cloro-4-fluoro-bencilidén)-amino]-benzoico (3,1 g, 10,2 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (944 mg, 1,5 mmoles) en tetrahydrofurano seco (10 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (0,93 ml, 10,2 mmoles) y agua (0,2 ml, 10,2 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró

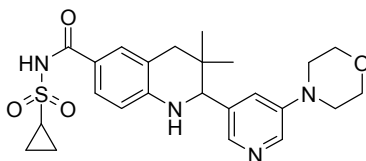
al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,8 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}ClFNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 378,85, observado: 360.1 & 378.1.

5 A una mezcla en solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (3,8 g, 10,2 mmoles) y trietilsilano (6,0 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,8 g, 50%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{21}ClFNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 362,85, observado: 362.2.

15 A una mezcla en solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,0 µg, 2,8 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahydrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (840 mg, 90%) en forma de una espuma blanca: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{17}ClFNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 334,79, observado: 334,1.

#### Ejemplo 114

**[3,3-dimetil-2-(5-morfolín-4-il-piridín-3-il)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



25 Se calentó bajo reflujo durante 12 horas una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (16,5 g, 100 mmoles), 5-bromo-piridín-3-carbaldehído (18,6 g, 100 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (380 mg, 2 mmoles) en tolueno (200 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[(5-bromo-piridín-3-ilmetilén)-amino]-benzoico (33,8 g, cuant.) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{15}H_{13}BrN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 334,19, observado: 332.9 & 335.0.

35 A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[(5-bromo-piridín-3-ilmetilén)-amino]-benzoico (33,8 g, 100 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (6,2 g, 10 mmoles) en tetrahydrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (9,2 ml, 100 mmoles) y agua (1,8 ml, 100 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(5-bromo-piridín-3-il)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (42,2 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{21}BrN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 406,29, observado: 405.0 & 406,9.

40 A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(5-bromo-piridín-3-il)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (42,2 g, 100 mmoles) y trietilsilano (30 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(5-bromo-piridín-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (11 g, 28,3%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{21}BrN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 390,40, observado: 389,0 y 391,0.

50 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(5-bromo-piridín-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (8,5 g, 21,94 mmoles), morfolina (19,1 ml, 219,3 mmoles), yoduro de cobre (I) (1,7 g, 8,8 mmoles), hidroclicloruro de N,N-dimetilglicina (2,5 g, 17,5 mmoles) y carbonato potásico (9,1 g, 65,8 mmoles) en dimetilsulfóxido (35 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de

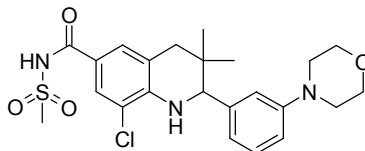
cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (3,5 g, 40,4%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{29}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 396,53, observado: 396.1.

5 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,5 g, 6,5 mmoles) en metanol (15,0 ml) y tetrahidrofurano (16,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,1 g, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{25}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 368,45, observado: 368,1.

15 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (535 mg, 13,7 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (1,65 g, 13,8 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (500 mg, 1,38 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (442 mg, 2,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 20 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [3,3-dimetil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (256 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{30}N_4O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 471,6, observado: 471,1.

## 25 Ejemplo 115

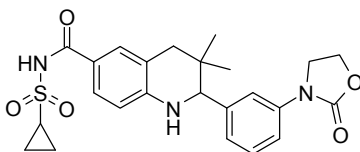
### N-[8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida



30 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (118 mg, 2,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió metanosulfonamida (285 mg, 3,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (120 mg, 0,3 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (98 mg, 0,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 35 N-[8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (43 mg, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{28}ClN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 479,05, observado: 478,1.

## Ejemplo 116

40 **{3,3-Dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



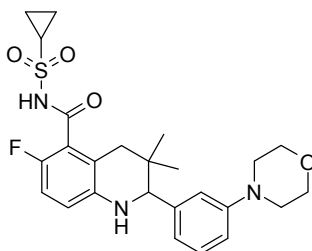
A una suspensión de hidruro sódico al 60% (106 mg, 2,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (327 mg, 2,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-



carboxílico (100 mg, 0,27 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (87 mg, 0,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó {3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico (25 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 470,53, observado: 470,4.

#### Ejemplo 117

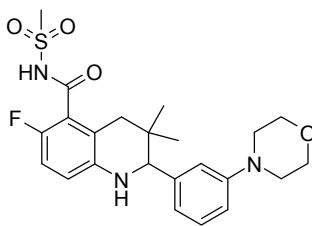
10 **[6-Fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



15 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (102 mg, 2,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (315 mg, 2,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (100 mg, 0,26 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (106 mg, 0,65 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (25,3 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 488,60, observado: 488,1.

#### Ejemplo 118

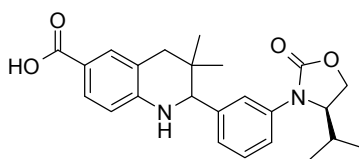
25 **N-[6-Fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida**



30 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (102 mg, 2,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió metanosulfonamida (247 mg, 2,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (100 mg, 0,26 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (106 mg, 0,65 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-[6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida (36 mg, 30%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 462,56, observado: 462,1.

#### Ejemplo 119

**Ácido 2-[3-((S)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

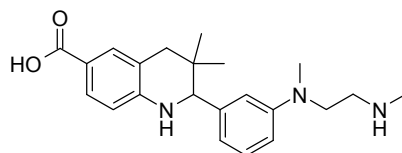


5 A una mezcla en solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,5 g, 38,7 mmoles) en metanol (50,0 ml) y tetrahidrofurano (50,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (8,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (12,5 g, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{18}BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 361,25, observado: 360,0 y 362,0.

10 Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (600 mg, 1,7 mmoles), (S)-4-isopropil-2-oxazolidinona (322 mg, 2,5 mmoles), yoduro de cobre (I) (96 mg, 0,5 mmoles), hidrocórico de N,N-dimetilglicina (140 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (923 mg, 6,7 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-((S)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (555 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{28}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 409,50, observado: 409,1.

## 20 Ejemplo 120

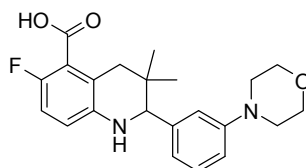
### Ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(metil-(2-metilamino-etil)-amino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



25 Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (600 mg, 1,7 mmol), N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (0,37 ml, 3,4 mmoles), yoduro de cobre (I) (96 mg, 0,5 mmoles), hidrocórico de N,N-dimetilglicina (140 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (923 mg, 6,7 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-{3-[metil-(2-metilamino-etil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (500 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{29}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 368,50, observado: 368,1.

## Ejemplo 121

### 35 Ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico



A una solución bajo agitación de ácido 5-amino-2-fluoro-benzoico (25 g, 161 mmoles) en metanol (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (30 ml, 403 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla en solución se sometió a reflujo durante 12 horas antes del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se

concentró al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 5-amino-2-fluoro-benzoico (27,5 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS m/e calculado para  $C_8H_8FNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 170,16, observado: 169,9.

- 5 Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 5-amino-2-fluoro-benzoico (26 g, 153,8 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (28,5 g, 153,8 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (590 mg, 3,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 5-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-2-fluoro-benzoico (51,7 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para  $C_{15}H_{11}BrFNO_2$  337,16, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 336,0 y 338,0.

- 10 A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 5-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-2-cloro-benzoico (51,7 g, 153,8 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (14,3 g, 23,1 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (14 ml, 153,8 mmoles) y agua (2,8 ml, 153,8 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-fluoro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (63,0 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrFNO_3$ (M+H)<sup>+</sup>: 409,27, observado: 390,0 y 392,0.

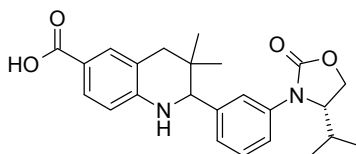
- 20 A una mezcla bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-fluoro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (63,0 g, 154 mmoles) y trietilsilano (60 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (30,2 g, 50%) en forma de un aceite amarillo: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrFNO_2$ (M+H)<sup>+</sup>: 393,27, observado: 392,0 y 394,0.

- 30 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (6,0 g, 15,3 mmoles), morfolina (1,3 ml, 153 mmoles), yoduro de cobre (I) (874 mg, 4,6 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (1,3 g, 9,2 mmoles) y carbonato potásico (8,5 g, 61,2 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (4,8 g, 80%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{27}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 399,48, observado: 399,1.

- 40 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (400 mg, 1,0 mmol) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (345 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 385,45, observado: 385,1.

## Ejemplo 122

### Ácido 2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



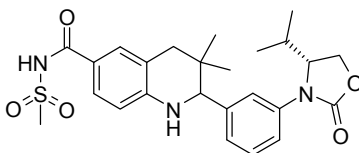
- 50 A una mezcla en solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,5 g, 38,7 mmoles) en metanol (50,0 ml) y tetrahidrofurano (50,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (8,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con

una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (12,5 g, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{18}BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 361,25, observado: 360,0 y 362,0.

- 5 Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (600 mg, 1,7 mmoles), (R)-4-isopropil-2-oxazolidinona (322 mg, 2,5 mmoles), yoduro de cobre (I) (96 mg, 0,5 mmoles), hidroclicoruro de N,N-dimetilglicina (140 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (923 mg, 6,7 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (555 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{28}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 409,50, observado: 409,1.

### Ejemplo 123

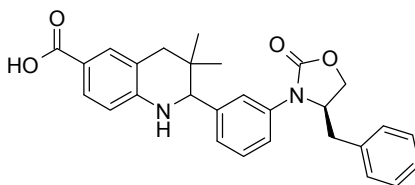
#### N-[2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida



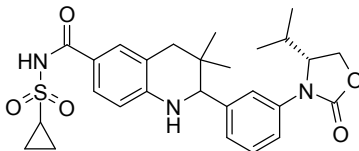
- 20 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (290 mg, 7,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió metanosulfonamida (703 mg, 7,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (300 mg, 0,74 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (300 mg, 1,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido N-[2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida (71 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{25}H_{31}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: 486,61, observado: 486,1.

### Ejemplo 124

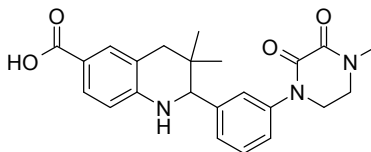
#### Ácido 2-[3-((S)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



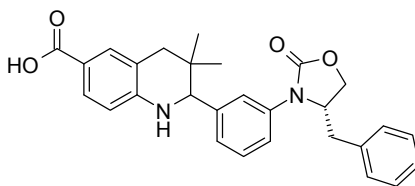
- 35 Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (600 mg, 1,7 mmoles), (S)-4-bencil-oxazolidín-2-ona (592 mg, 3,34 mmoles), yoduro de cobre (I) (96 mg, 0,5 mmoles), hidroclicoruro de N,N-dimetilglicina (140 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (923 mg, 6,7 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-((S)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (609 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{28}H_{28}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 457,55, observado: 457,1.

**Ejemplo 125****{2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico**

- 5 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (290 mg, 7,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (895 mg, 7,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (300 mg, 0,74 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (300 mg, 1,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó {2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico (75 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 512,65, observado: 512,1.

**Ejemplo 126****Ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

- 20 Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (500 mg, 1,4 mmoles), 1-metil-piperazín-2,3-diona (267 mg, 2,1 mmoles), yoduro de cobre (I) (80 mg, 0,4 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (117 mg, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (769 mg, 5,6 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (456 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 408,47, observado: 408,1.

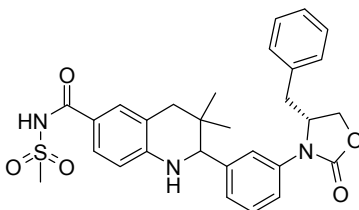
**Ejemplo 127****Ácido 2-[3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

- 35 Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (600 mg, 1,7 mmoles), (R)-4-bencil-oxazolidín-2-ona (592 mg, 3,34 mmoles), yoduro de cobre (I) (96 mg, 0,5 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (140 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (923 mg, 6,7 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa

5 saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (609 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{28}H_{28}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 457,55, observado: 457,1.

### Ejemplo 128

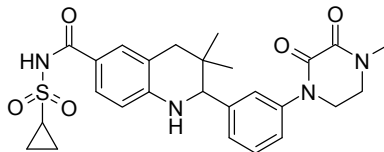
#### N-{2-[3-((R)-4-Bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida



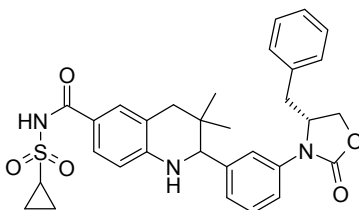
10 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (301 mg, 7,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió metanosulfonamida (730 mg, 7,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (350 mg, 0,77 mmoles) y 1,1'-carbonyldiimidazol (310 mg, 1,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido N-{2-[3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida (82 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{29}H_{31}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: 534,65, observado: 534,1.

15

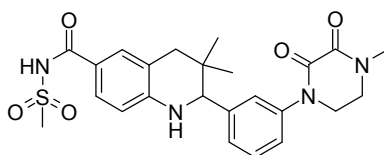
20

**Ejemplo 129****{3,3-Dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**

- 5 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (192 mg, 4,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (593 mg, 4,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (200 mg, 0,5 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (200 mg, 1,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó {3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (51 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 511,62, observado: 511,2.

**Ejemplo 130****{2-[3-((R)4-Bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**

- 20 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (301 mg, 7,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (930 mg, 7,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-((R)4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (350 mg, 0,77 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (310 mg, 1,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó {2-[3-((R)4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (86 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 560,65, observado: 560,1.

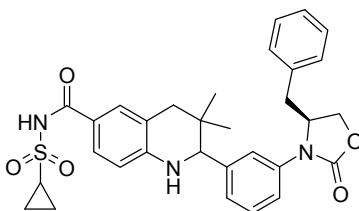
**Ejemplo 131****N-{3,3-Dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida**

- 35 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (192 mg, 4,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió metanosulfonamida (466 mg, 4,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1

hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (200 mg, 0,5 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (200 mg, 1,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-{3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida (51 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 485,58, observado: 485,2.

### 10 Ejemplo 132

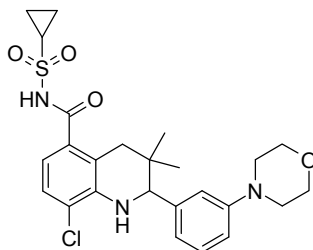
**{2-[3-((S)-4-Bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



A una suspensión de hidruro sódico al 60% (301 mg, 7,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (930 mg, 7,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-((S)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (350 mg, 0,77 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (310 mg, 1,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó {2-[3-((S)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico (86 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 560,65, observado: 560,1.

### 25 Ejemplo 133

**[8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**

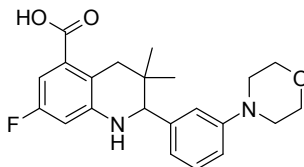


A una suspensión de hidruro sódico al 60% (50 mg, 1,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (151 mg, 1,3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (50 mg, 0,13 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (41 mg, 0,25 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (13 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 505,05, observado: 504,1.



## Ejemplo 134

## Ácido 7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico



5 A una solución bajo agitación de ácido 3-amino-5-fluoro-benzoico (25 g, 161 mmoles) en metanol (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (30 ml, 403 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla en solución se sometió a reflujo durante 12 horas antes del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 3-amino-5-fluoro-benzoico (27,5 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS m/e calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 170,16, observado: 169,9.

15 Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 3-amino-5-fluoro-benzoico (26 g, 153,8 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (28,5 g, 153,8 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (590 mg, 3,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 3-[(3-bromobencilidén)-amino]-5-fluoro-benzoico (51,7 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrFNO<sub>2</sub> 337,16, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 336,0 y 338,0.

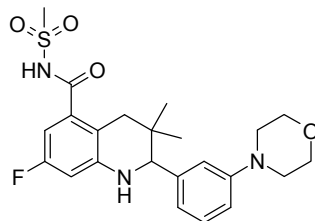
20 A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 3-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-5-fluoro-benzoico (51,7 g, 153,8 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (14,3 g, 23,1 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (14 ml, 153,8 mmoles) y agua (2,8 ml, 153,8 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-7-fluoro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (63,0 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrFNO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 409,27, observado: 390,0 y 392,0.

30 A una mezcla bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-7-fluoro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (63,0 g, 154 mmoles) y trietilsilano (60 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-7-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (30,2 g, 50%) en forma de un aceite amarillo: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrFNO<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup>: 393,27, observado: 392,0 y 394,0.

35 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-7-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (6,0 g, 15,3 mmoles), morfolina (1,3 ml, 153 mmoles), yoduro de cobre (I) (874 mg, 4,6 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (1,3 g, 9,2 mmoles) y carbonato potásico (8,5 g, 61,2 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (4,8 g, 80%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 399,48, observado: 399,1.

45 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (400 mg, 1,0 mmol) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (345 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 385,45, observado: 385,1.

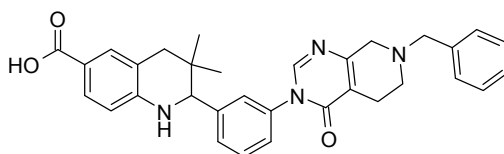
50

**Ejemplo 135****N-[7-Fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida**

5 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (200 mg, 5,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió metanosulfonamida (494 mg, 5,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (200 mg, 0,52 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (170 mg, 1,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-[7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida (48 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 462,56, observado: 462,1.

**Ejemplo 136**

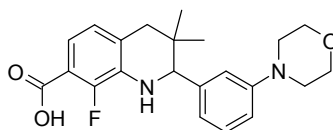
15 **Ácido 2-[3-(7-bencil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido[3,4-d]pirimidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**



20 Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (360 mg, 1,0 mmol), 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirido[3,4-d]pirimidín-4-ona (300 mg, 1,3 mmoles), yoduro de cobre (I) (80 mg, 0,4 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (117 mg, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (769 mg, 5,6 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(7-bencil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido[3,4-d]pirimidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (320 mg, 61%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 521,64, observado: 521,2.

**Ejemplo 137**

30 **Ácido 8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-7-carboxílico**



35 A una solución bajo agitación de ácido 3-amino-2-fluoro-benzoico (25 g, 161 mmoles) en metanol (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (30 ml, 403 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla en solución se sometió a reflujo durante 12 horas antes del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-

éster de ácido 3-amino-2-fluoro-benzoico (27,5 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS m/e calculado para  $C_8H_8FNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 170,16, observado: 169,9.

5 Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 3-amino-2-fluoro-benzoico (26 g, 153,8 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (28,5 g, 153,8 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (590 mg, 3,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 3-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-2-fluoro-benzoico (51,7 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para  $C_{15}H_{11}BrFNO_2$  337,16, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 336,0 y 338,0.

10 A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 3-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-2-fluoro-benzoico (51,7 g, 153,8 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (14,3 g, 23,1 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (14 ml, 153,8 mmoles) y agua (2,8 ml, 153,8 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-7-carboxílico (63,0 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrFNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 409,27, observado: 390,0 y 392,0.

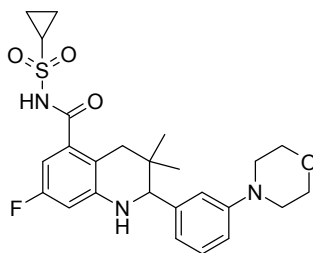
20 A una mezcla bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-7-carboxílico (63,0 g, 154 mmoles) y trietilsilano (60 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-8-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-7-carboxílico (30,2 g, 50%) en forma de un aceite amarillo: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrFNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 393,27, observado: 392,0 y 394,0.

30 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-8-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-7-carboxílico (6,0 g, 15,3 mmoles), morfolina (1,3 ml, 153 mmoles), yoduro de cobre (I) (874 mg, 4,6 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (1,3 g, 9,2 mmoles) y carbonato potásico (8,5 g, 61,2 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-7-carboxílico (4,8 g, 80%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{27}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 399,48, observado: 399,1.

35 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-7-carboxílico (400 mg, 1,0 mmol) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-7-carboxílico (345 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}FN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 385,45, observado: 385,1.

### Ejemplo 138

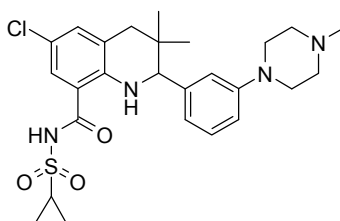
45 **[7-Fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



5 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (200 mg, 5,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (630 mg, 5,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (200 mg, 0,52 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (170 mg, 1,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (100 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 488,60, observado: 488,1.

### Ejemplo 139

#### {6-Cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico



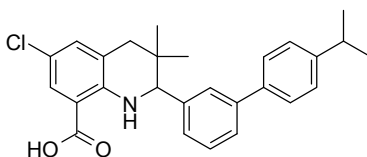
15 Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (1,5 g, 3,7 mmoles), 1-metil-piperazina (2,5 g, 14,7 mmoles), yoduro de cobre (I) (282 mg, 1,48 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (413 mg, 2,96 mmoles) y carbonato potásico (5,6 g, 40,7 mmoles) en dimetilsulfóxido (8,0 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (1,3 g, 80%) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 428,98, observado: 428,1.

25 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (1,0 g, 2,4 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (892 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 414,95, observado: 414,1.

35 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (114 mg, 2,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (350 mg, 2,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico (120 mg, 0,3 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (118 mg, 0,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido {6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico (62 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 517,0, observado: 517,1.

### 45 Ejemplo 140

#### Ácido 6-cloro-2-(4'-isopropil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico

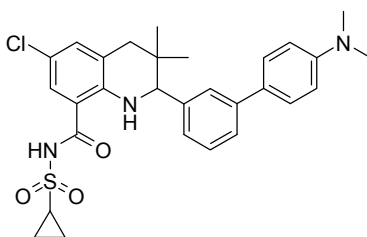


5 A una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (680 mg, 1,67 mmoles), ácido 4-isopropilfenilborónico (320 mg, 2,0 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (193 mg, 0,17 mmoles) en dioxano (5,0 ml) se añadió solución 2 M de carbonato sódico en agua (1,7 ml). La mezcla resultante se sometió a irradiación de microondas durante 2 hora a 110°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml X2), solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 6-cloro-2-(4'-isopropil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (400 mg, 53,4%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 449,01, observado: 448,1.

15 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 6-cloro-2-(4'-isopropil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (400 mg, 0,9 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahydrofurano (6,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 6-cloro-2-(4'-isopropil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (351 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 434,98, observado: 434,0.

#### Ejemplo 141

#### [6-Cloro-2-(4'-dimetilamino-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico



25 A una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (680 mg, 1,67 mmoles), ácido 4-dimetilaminofenilborónico (358 mg, 1,3 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (193 mg, 0,17 mmoles) en dioxano (5,0 ml) se añadió solución 2 M de carbonato sódico en agua (1,7 ml). La mezcla resultante se sometió a irradiación de microondas durante 2 hora a 110°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml X2), solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 6-cloro-2-(4'-dimetilamino-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (524 mg, 70,0%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 450,01, observado: 449,1.

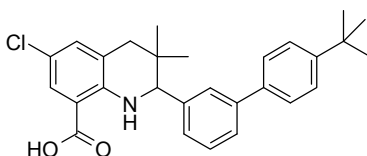
35 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 6-cloro-2-(4'-dimetilamino-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (400 mg, 0,9 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahydrofurano (6,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 6-cloro-2-(4'-dimetilamino-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (351 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 435,98, observado: 435,0.

40

5 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (91 mg, 2,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (280 mg, 2,3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 6-cloro-2-(4'-dimetilamino-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (100 mg, 0,23 mmoles) y 1,1'-carbonyldiimidazol (94 mg, 0,58 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [6-cloro-2-(4'-dimetilamino-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (49 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 539,11, observado: 538,1.

#### Ejemplo 142

##### 2-(4'-Terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico

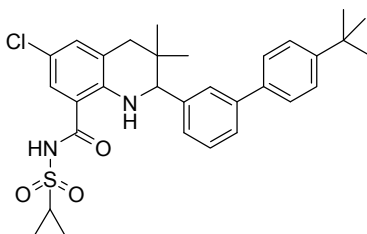


15 A una mezcla en solución de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (1,0 g, 2,5 mmoles), ácido 4-terc-butilfenilborónico (582 mg, 3,3 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (289 mg, 0,25 mmoles) en dioxano (5,0 ml) se añadió solución 2 M de carbonato sódico en agua (2,5 ml). La mezcla resultante se sometió a irradiación de microondas durante 2 hora a 110°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml X2), solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (924 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 463,04, observado: 463,1.

25 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (600 mg, 1,3 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahydrofurano (6,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (524 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 449,01, observado: 448,1.

#### Ejemplo 143

35 **[2-(4'-Terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**

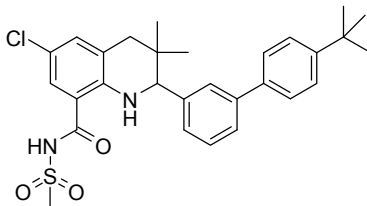


40 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (128 mg, 3,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (400 mg, 3,3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (150 mg, 0,33 mmoles) y 1,1'-carbonyldiimidazol (136 mg, 0,84 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de

ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido [2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (72 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 552,11, observado: 551,1.

#### Ejemplo 144

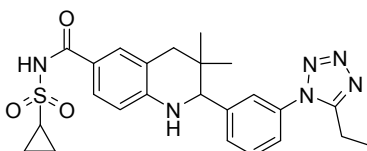
##### N-[2-(4'-Terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carbonil]-metanosulfonamida



10 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (128 mg, 3,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió metanosulfonamida (314 mg, 3,3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (150 mg, 0,33 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (136 mg, 0,84 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido N-[2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carbonil]-metanosulfonamida (69 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 526,11, observado: 525,1.

#### Ejemplo 145

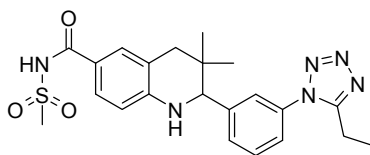
##### {2-[3-(5-Etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico



25 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (160 mg, 3,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (484 mg, 4,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (150 mg, 0,4 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (136 mg, 0,84 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó {2-[3-(5-dimetil-morfolín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico (77 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 481,59, observado: 481,1.

#### Ejemplo 146

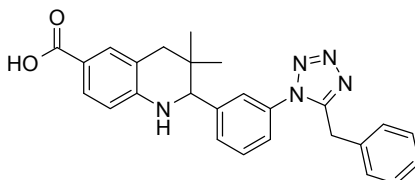
##### N-[2-[3-(5-Etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida



5 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (160 mg, 3,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió metanosulfonamida (380 mg, 4,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (150 mg, 0,4 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (136 mg, 0,84 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-{2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida (72 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 455,55, observado: 455,2.

#### Ejemplo 147

##### Ácido 2-[3-(5-Bencil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



15 A una solución bajo agitación de ácido fenilacético (850 mg, 6,2 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanamina (HATU) (3,5 g, 9,3 mmoles) y trietilamina (2,6 ml, 18,6 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadió etil-éster de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,0 g, 6,2 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilacetilamino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,7 g, cuant.) en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 443,56, observado: 443,1.

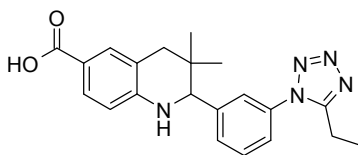
20 A una solución bajo agitación de tetraclorosilano (6,0 ml, 52 mmoles), azida sódica (5,1 g, 78,1 mmoles) en acetonitrilo seco (20 ml) se añadió etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilacetilamino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,3 g, 5,2 mmoles) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla en solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LC/MS demostró que la reacción había terminado por completo. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada helada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 40%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-[3-(5-bencil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,4 g, 58,3%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 468,58, observado: 468,1.

25 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-[3-(5-bencil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,4 g, 3,0 mmoles) en metanol (10,0 ml) y tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(5-bencil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,2 g, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 440,52, observado: 440,2.

#### Ejemplo 148

##### Ácido 2-[3-(5-Etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico





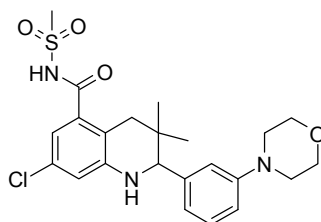
5 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,3 g, 7,1 mmoles) y piridina (0,86 ml, 10,7 mmoles) disuelto en diclorometano seco (20 ml) se añadió anhídrido propiónico (1,1 ml, 7,8 mmoles) a 0°C. A continuación, la mezcla en solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora; la LC/MS demostró que la reacción había terminado por completo. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó en orden con solución de sulfato de cobre (II), y solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-propionilamino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,7 g, cuant.) en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 381,49, observado: 381,2.

15 A una solución bajo agitación de tetraclorosilano (5,3 ml, 46,3 mmoles), azida sódica (5,6 g, 87 mmoles) en acetonitrilo seco (20 ml) se añadió etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-propionilamino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (2,2 g, 5,8 mmoles) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla en solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LC/MS demostró que la reacción había terminado por completo. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada helada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 30%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,5 g, 66%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 406,50, observado: 406,2.

25 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,5 g, 3,7 mmoles) en metanol (10,0 ml) y tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,3 g, 90%) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS m/e calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 378,45, observado: 378,2.

### 30 Ejemplo 149

#### **N-[7-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida**



35 A una solución bajo agitación de ácido 3-amino-5-cloro-benzoico (50 g, 291 mmoles) en metanol (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (45 ml, 605 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla en solución se sometió a reflujo durante 12 horas antes del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 3-amino-5-cloro-benzoico (54 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS m/e calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 186,61, observado: 185,9.

40 Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 3-amino-5-cloro-benzoico (21 g, 113,2 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (21 g, 113,2 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (431 mg, 2,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 3-[(3-bromo-

bencilidén)-amino]-5-cloro-benzoico (39,8 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para  $C_{15}H_{11}BrClNO_2$  353,62, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 351,9 y 353,9.

5 A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 3-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-5-cloro-benzoico (39,8 g, 113,2 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (10,5 g, 16,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (10,4 ml, 113,2 mmoles) y agua (2,1 ml, 113,2 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-7-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (48 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 425,73, observado: 405,9 y 407,9.

15 A una mezcla bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-7-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (48 g, 113,2 mmoles) y trietilsilano (60 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-7-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (15 g, 32,6%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{19}H_{19}BrClNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 409,73, observado: 407,9 y 409,9.

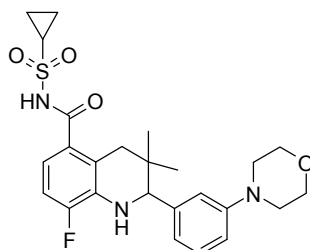
20 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-7-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (1,2 g, 2,94 mmoles), morfolina (1,3 ml, 14,7 mmoles), yoduro de cobre (I) (140 mg, 0,7 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (206 mg, 1,5 mmoles) y carbonato potásico (1,2 g, 8,8 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 7-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (973 mg, 80%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{27}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 415,94, observado: 415,1.

30 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 7-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (800 mg, 0,5 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 7-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (720 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 401,91, observado: 401,1.

40 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (200 mg, 5,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió metanosulfonamida (494 mg, 5,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 7-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (200 mg, 0,5 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (170 mg, 1,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-[7-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida (48 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{23}H_{28}ClN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 478,01, observado: 478,1.

### Ejemplo 150

50 **[8-Fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



5 A una solución bajo agitación de ácido 3-amino-4-fluoro-benzoico (25 g, 161 mmoles) en metanol (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (30 ml, 403 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla en solución se sometió a reflujo durante 12 horas antes del enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 3-amino-4-fluoro-benzoico (27,5 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: LC/MS m/e calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 170,16, observado: 169,9.

10 Una mezcla en solución de metil-éster de ácido 3-amino-4-fluoro-benzoico (26 g, 153,8 mmoles), 3-bromo-benzaldehído (28,5 g, 153,8 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (590 mg, 3,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando metil-éster de ácido 3-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-4-fluoro-benzoico (51,7 g, cuant.) en forma de un sólido blanquecino: MS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrFNO<sub>2</sub> 337,16, observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 336,0 y 338,0.

15 A una mezcla en solución bajo agitación de metil-éster de ácido 3-[(3-bromo-bencilidén)-amino]-4-fluoro-benzoico (51,7 g, 153,8 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (14,3 g, 23,1 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (14 ml, 153,8 mmoles) y agua (2,8 ml, 153,8 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (63,0 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrFNO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 409,27, observado: 390,0 y 392,0.

25 A una mezcla bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (63,0 g, 154 mmoles) y trietilsilano (60 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-8-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (30,2 g, 50%) en forma de un aceite amarillo: LC/MS m/e calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrFNO<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup>: 393,27, observado: 392,0 y 394,0.

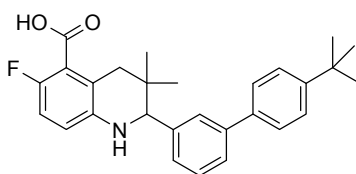
35 Una mezcla de metil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-8-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (6,0 g, 15,3 mmoles), morfolina (1,3 ml, 153 mmoles), yoduro de cobre (I) (874 mg, 4,6 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (1,3 g, 9,2 mmoles) y carbonato potásico (8,5 g, 61,2 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (4,8 g, 80%) en forma de un sólido blanco que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 399,48, observado: 399,1.

45 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (400 mg, 1,0 mmol) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocloreto y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó 8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (345 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 385,45, observado: 385,1.

5 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (200 mg, 5,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (630 mg, 5,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (200 mg, 0,52 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (170 mg, 1,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (100 mg, 40%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 488,60, observado: 488,1.

### Ejemplo 151

#### Ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico

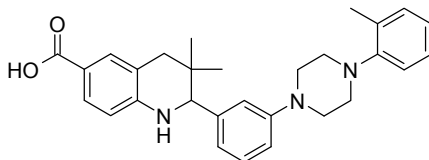


15 A una mezcla en solución de metil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico (1,0 g, 2,6 mmoles), ácido 4-terc-butilfenilborónico (590 mg, 3,3 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (289 mg, 0,25 mmoles) en dioxano (5,0 ml) se añadió solución 2 M de carbonato sódico en agua (2,5 ml). La mezcla resultante se sometió a irradiación de microondas durante 2 hora a 110°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml X2), solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó metil-éster de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (926 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 446,58, observado: 446,1.

25 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (600 mg, 1,3 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahydrofurano (6,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico (524 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>FNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 432,56, observado: 432,1.

### Ejemplo 152

#### Ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico



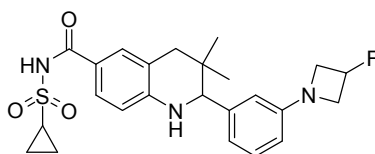
40 Una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,2 g, 3,1 mmoles), 1-o-tolil-piperazina (987 mg, 4,6 mmoles), yoduro de cobre (I) (180 mg, 0,93 mmoles), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (260 mg, 1,86 mmoles) y carbonato potásico (1,3 g, 9,3 mmoles) en dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,2 g, 80%)

en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{31}H_{37}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 484,56, observado: 484,2.

5 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,0 g, 2,1 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahydrofurano (6,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (850 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{29}H_{33}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 456,61, observado: 456,2.

### Ejemplo 153

#### {2-[3-(3-Fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico

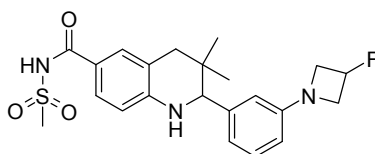


15 Una mezcla de ácido 2-(3-bromofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (1,2 g, 3,3 mmoles), 3-fluoro-azetidina (740 mg, 6,6 mmoles), yoduro de cobre (I) (190 mg, 1,0 mmol), hidroclicoruro de N,N-dimetilglicina (280 mg, 2,0 mmoles) y carbonato potásico (1,8 g, 13,2 mmoles) en dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-[3-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (934 mg, 80%) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{21}H_{23}FN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 355,43, observado: 355,1.

25 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (165 mg, 4,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (510 mg, 4,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (150 mg, 0,42 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (170 mg, 1,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó {2-[3-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico (38 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{24}H_{28}FN_3O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 458,57, observado: 458,1.

### Ejemplo 154

#### N-{2-[3-(3-Fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida

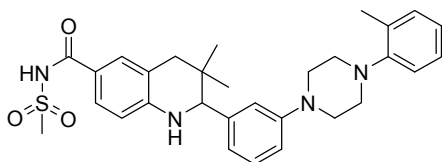


40 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (165 mg, 4,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió metanosulfonamida (400 mg, 4,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-[3-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico (150 mg, 0,42 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (170 mg, 1,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un

sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-{2-[3-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida (36 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{26}FN_3O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 432,51, observado: 432,1.

### 5 Ejemplo 155

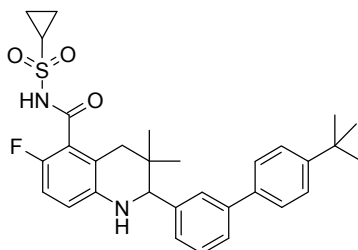
#### N-{3,3-Dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida



A una suspensión de hidruro sódico al 60% (172 mg, 4,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió metanosulfonamida (418 mg, 4,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (200 mg, 0,44 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (170 mg, 1,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-{3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida (46 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{30}H_{36}N_4O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 533,71, observado: 533,2.

### Ejemplo 156

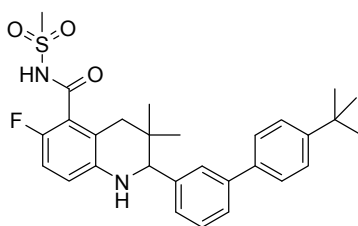
20 **[2-(4'-Terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**



A una suspensión de hidruro sódico al 60% (75 mg, 1,86 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (242 mg, 1,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (80 mg, 0,19 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (65 mg, 0,38 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (21 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{31}H_{35}FN_2O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: 535,70, observado: 535,1.

### Ejemplo 157

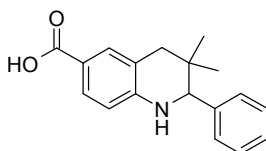
35 **N-[2-(4'-Terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida**



A una suspensión de hidruro sódico al 60% (75 mg, 1,86 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió metanosulfonamida (181 mg, 1,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico (80 mg, 0,19 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (65 mg, 0,38 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó N-[2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida (19 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 509,66, observado: 509,1.

### Ejemplo 158

#### Ácido 3,3-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico

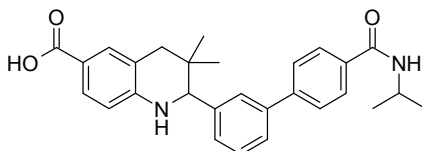


Una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (3,3 g, 200 mmoles), benzaldehído (2,4 g, 22,0 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (76 mg, 0,4 mmoles) en tolueno (60,0 ml) se calentó bajo reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[(bencilidén-amino)-benzoico (5,1 g, cuant.) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 254,3, observado: 254,1.

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-(bencilidén-amino)-benzoico (5,1 g, 20,0 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (1,3 g, 2,0 mmoles) en tetrahidrofurano seco (20,0 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (18,2 ml, 200 mmoles) y agua (0,36 ml, 20,0 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-piridín-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (6,6 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 326,40, observado: 308,0.

A una mezcla de etil-éster de ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (6,5 g, 20,0 mmoles) y trietilsilano (5,0 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituroó con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,5 g, 24%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 310,40, observado: 310,1.

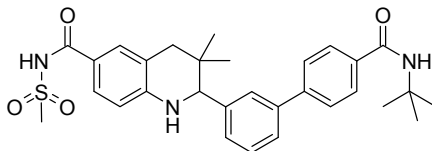
A una mezcla en solución bajo agitación de etil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (230 mg, 0,75 mmoles) en metanol (2,5 ml) y tetrahidrofurano (3,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 3,3-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (190 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 282,35, observado: 282,1.

**Ejemplo 159****Ácido 2-(4'-isopropilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

5 A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (4,0 g, 10,3 mmoles), ácido 4-carboxifenilborónico (2,5 g, 15,4 mmoles) y tetracis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,2 g, 1,1 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió solución 2 M de carbonato sódico en agua (10 ml, 20 mmoles). La mezcla resultante se sometió a irradiación de microondas durante 60 minutos a 110°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml X2), solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó etil-éster de ácido 2-(4'-carboxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (3,4 g, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{27}H_{27}NO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 430,52, observado: 430,1.

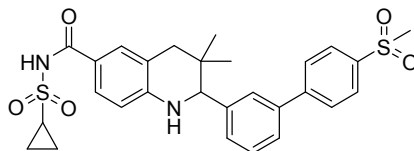
15 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(4'-carboxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (860 mg, 2 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanamina (HATU) (1,2 g, 3 mmoles) y trietilamina (0,86 ml, 6 mmoles) en diclorometano se añadió isopropilamina (0,66 ml, 8 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(4'-isopropilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (940 mg, cuant.) en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{30}H_{34}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 471,62, observado: 471,2.

25 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(4'-isopropilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (940 mg, 2 mmoles) en metanol (15,0 ml) y tetrahidrofurano (16,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(4'-isopropilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (795 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{28}H_{30}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 443,56, observado: 443,1.

**Ejemplo 160****Terc-butilamida de ácido 3'-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-bifenil-4-carboxílico**

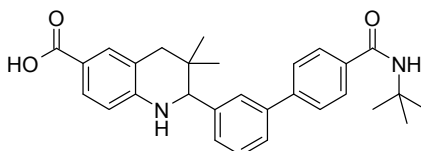
35 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (87 mg, 2,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió metanosulfonamida (210 mg, 2,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(4'-terc-butylcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,22 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (72 mg, 0,44 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de metanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó terc-butilamida de ácido 3'-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-bifenil-4-carboxílico (23 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{30}H_{35}N_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: 534,70, observado: 534,1.



**Ejemplo 161****[2-(4'-Metanosulfonil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico**

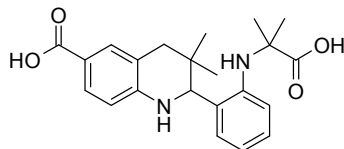
5 A una mezcla de ácido 2-(3-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (720 mg, 2,0 mmoles), ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico (600 mg, 3,0 mmoles) y tetracis(trifenilfosfina)paladio(0) (347 mg, 0,3 mmoles) en dioxano (6 ml) se añadió solución 2 M de carbonato sódico en agua (4 ml, 8 mmoles). La mezcla resultante se sometió a irradiación de microondas durante 60 minutos a 110°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml X2), solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (gel de sílice de QingDao, malla de 200-300, columna de vidrio de Shanghai SD company) (acetato de etilo al 10%/hexanos) proporcionó ácido 2-(4'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (696 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 436,55, observado: 436,1.

15 A una suspensión de hidruro sódico al 60% (91 mg, 2,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió ciclopropanosulfonamida (278 mg, 2,3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Una solución de ácido 2-(4'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,23 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (75 mg, 0,46 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a 70°C. Tras agitar a 70°C durante 1 hora, se añadió la suspensión anteriormente indicada de ciclopropanosulfonamida e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida y la mezcla se dejó bajo agitación a 25°C durante 20 1 hora. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó [2-(4'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (25 mg, 20%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 539,69, observado: 539,1.

**Ejemplo 162****Ácido 2-(4'-terc-butilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

30 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(4'-carboxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (860 mg, 2 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanamina (HATU) (1,2 g, 3 mmoles) y trietilamina (0,86 ml, 6 mmoles) en diclorometano se añadió terc-butilamina (0,86 ml, 8 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(4'-terc-butilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (968 mg, cuant.) en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 485,62, observado: 485,2.

40 A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(4'-terc-butilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (968 mg, 2 mmoles) en metanol (15,0 ml) y tetrahydrofurano (16,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-(4'-terc-butilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (820 mg, 90%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 457,56, observado: 457,1.

**Ejemplo 163****Ácido 2-[2-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

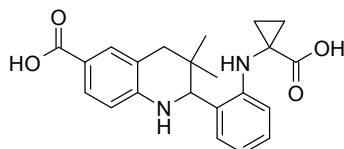
5 Se calentó bajo reflujo durante 12 horas una mezcla de etil-éster de ácido 4-amino-benzoico (33 g, 200 mmoles), 2-bromo-benzaldehído (25,7 ml, 220 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (760 mg, 4 mmoles) en tolueno (600 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con éter, proporcionando etil-éster de ácido 4-[(2-bromo-bencilidén)-amino]-benzoico (34 g, 51%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{16}H_{14}BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 333,20, observado: 332,0 y 334,0.

10 A una mezcla de etil-éster de ácido 4-[(2-bromo-bencilidén)-amino]-benzoico (29 g, 87 mmoles) e hidrato de triflato de iterbio (III) (5,4 g, 8,7 mmoles) en tetrahidrofurano seco (200 ml) a 25°C se añadió isobutiraldehído (8,8 ml, 96 mmoles) y agua (1,6 ml, 87 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(2-bromofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (30 g, 85%) en forma de un aceite amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{22}BrNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 405,31, observado: 386,0 & 388,0.

20 A una mezcla de etil-éster de ácido 2-(2-bromofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (30 g, 74 mmoles) y trietilsilano (50 ml) a 25°C se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol. El precipitado resultante se recogió, se secó al vacío, proporcionando etil-éster de ácido 2-(2-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (15 g, 78%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{20}H_{22}BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 389,31, observado: 388,0 y 390,0.

25 A una mezcla en solución bajo agitación de etil-éster de ácido 2-(2-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,5 g, 3,8 mmoles) en metanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió hidróxido sódico al 50% en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 3 N de ácido hidrocórico y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío, proporcionando ácido 2-(2-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (1,3 g, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS m/e calculado para  $C_{18}H_{18}BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 361,25, observado: 360,0 y 362,0.

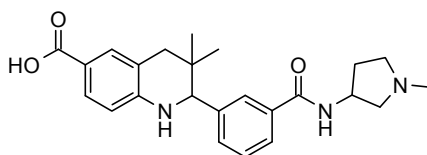
35 Una mezcla de ácido 2-(2-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (150 mg, 0,42 mmol), imidazolidín-2-ona (24 mg, 0,13 mmoles), 2-metilalanina (170 mg, 1,7 mmoles) y carbonato potásico (174 mg, 1,26 mmoles) en dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[2-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (128 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{26}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 383,46, observado: 383,0.

**Ejemplo 164****Ácido 2-[2-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

Una mezcla de ácido 2-(2-bromo-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (150 mg, 0,42 mmol), yoduro de cobre (I) (24 mg, 0,13 mmoles), 1-aminociclopropan-1-carboxilato (170 mg, 1,7 mmoles) y carbonato potásico (174 mg, 1,26 mmoles) en dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación con un sistema flash automático Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua) proporcionó ácido 2-[2-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico (128 mg, 80%) en forma de un sólido blanco: LC/MS m/e calculado para  $C_{22}H_{24}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: 381,46, observado: 381,1.

### Ejemplo 165

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



Una mezcla de 3-formilbenzoato de metilo (6,15 g, 37,46 mmoles) en metanol (61,5 ml) y solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (37,5 ml, 75 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se acidificó con 80 ml de solución acuosa 1 M de ácido hidroclicórico hasta pH=2 y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo 3 veces y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 5,59 g de ácido 3-formilbenzoico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 99,5%.

A una suspensión de ácido 3-formilbenzoico (8,15 g, 54,3 mmoles, 1,0 eq.), 4-dimetilaminopiridina (0,66 g, 5,43 mmoles, 0,1 eq.) en diclorometano (122,5 ml) se añadió dicitlohexilcarbodiimida (12,3 g, 59,71 mmoles, 1,1 eq.) en diclorometano (81,5 ml), que se introdujo en un embudo de introducción, a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Tras completarse la adición, la suspensión blanca resultante se agitó durante 1 hora adicional. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=2:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se filtró. El filtrado se lavó con agua, solución acuosa de ácido acético glacial al 10%/agua (una vez) y agua (4 veces). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1), proporcionando 10,63 g de 3-formilbenzoato de bencilo en forma de un aceite incoloro, rendimiento: 81,5%.

A una solución de 4-aminobenzoato de metilo (7,94 g, 52,5 mmoles) en etanol (100 ml) se añadió 3-formilbenzoato de bencilo en etanol (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con etanol, se secó al vacío (50°C), proporcionando 15,6 g de 3-((4-(metoxicarbonil)fenilimino)metil)benzoato de (E)-bencilo en forma de un sólido blanco.

A una solución de 3-((4-(metoxicarbonil)fenilimino)metil)benzoato de (E)-bencilo (15,0 g, 40,1 mmoles, 1,0 eq.), trifluorometanosulfonato de itrio (III) (0,5 g, 0,8 mmoles, 0,02 eq.) en tetrahidrofurano (85 ml) en un matraz de cuatro cuellos se añadió aldehído isobutílico (3,18 g, 44,2 mmoles, 1,1 eq.) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=6:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=5:1, después 2:1), proporcionando 14,2 g de 2-(3-(benciloxycarbonil)fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 78,9%. MS (ESI+APCI) M-17=428,1.

A una solución 2-(3-(benciloxycarbonil)fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (14,0 g, 31,4 mmoles, 1,0 eq.), trietilsilano (10,6 g, 91,4 mmoles, 2,91 eq.) en diclorometano (240 ml), que se vertió en un embudo de introducción, bajo nitrógeno a una temperatura inferior a 0°C, a lo largo de 1 hora la solución incolora gradualmente se volvió amarilla. Se dejó que la mezcla resultante se calentase hasta la temperatura ambiente de modo natural durante la noche. Cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se basificó con carbonato sódico sólido hasta pH=7 y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1), proporcionando 10,2 g de 2-(3-(benciloxycarbonil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-

tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo, rendimiento: 75.6%. MS (ESI+APCI) M+1=430,2.

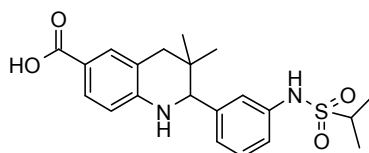
5 Una mezcla de 2-(3-(benciloxicarbonil)-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (10,2 g, 23,7 mmoles, 1,0 eq.), 2,04 g de Pd/C en metanol/tetrahidrofurano (V/V=1/1, 102 ml) se trató con H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche. Cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=3: 1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla se separó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando 7,35 g de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 91.2%. MS (ESI+APCI) M+1=340,1.

10 A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (150 mg, 0,44 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (89,2 mg, 0,66 mmole) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (253 mg, 1,32 mmoles), seguido de 4-metilmorfolina (133,5 mg, 1,32 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió 1-metilpirrolidín-3-amina (66,1 mg, 0,66 mmoles) al matraz y se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y agua (3 veces) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 224 mg de sólido blanco, que se disolvió en metanol y se trató con borohidruro sódico (24 mg, 0,63 mmoles) durante 3 horas adicionales. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando 163 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilpirrolidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, que era suficientemente puro para la etapa siguiente sin necesidad de purificación adicional.

25 Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilpirrolidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,36 mmoles) en metanol (6 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (5,3 ml, 5,3 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 4 horas; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo con solución de ácido hidrocloreto 1 N hasta pH=6. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con acetona, diclorometano y éter secuencialmente, proporcionando 78 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilpirrolidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 53,8%, LC-MS(M+1)=408,2.

### Ejemplo 166

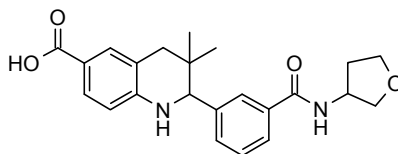
#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico



35 Se disolvió 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles) e hidróxido sódico (0,2 g, 5 mmoles) en metanol/agua (10 ml/2 ml) y se dejó bajo reflujo la mezcla de reacción durante 1,5 horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1, Rf=0,1) demostró que se había completado la reacción. Se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo con solución de ácido hidrocloreto 1 M hasta pH=6. El sólido blanquecino precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió en 50 ml de acetona y se secó sobre sulfato sódico. Tras la filtración y la concentración, el residuo se recrystalizó a partir de diclorometano/hexano, proporcionando 78 mg de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico, rendimiento: 82,1%, MS(ES+ APCI) M+1=297,1.

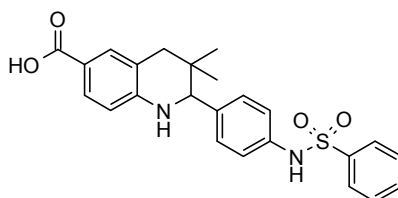
45 Se disolvió ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,34 mmoles) en 2 ml de piridina seca bajo nitrógeno. A continuación, se añadió cloruro de propán-2-sulfonilo (0,1 ml, 0,89 mmoles) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1, Rf=0,5) demostró que la reacción se había completado. Se eliminó la piridina al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1), proporcionando 50 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico. Rendimiento: 36.8%. MS(ES+APCI) M+1=403,1.

### Ejemplo 167

**Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(3-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

5 A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (150 mg, 0,44 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (89,2 mg, 0,66 mmole) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (253 mg, 1,32 mmoles), seguido de 4-metilmorfolina (133,5 mg, 1,32 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió tetrahidrofuran-3-amina (57,5 mg, 0,66 mmoles) al matraz y se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante la noche. Cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y agua (3 veces) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 236 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, que se disolvió en metanol y se trató con borohidruro sódico (24 mg, 0,63 mmoles) durante 2 horas adicionales. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando 192 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco, que era suficientemente puro para la etapa siguiente sin necesidad de purificación adicional.

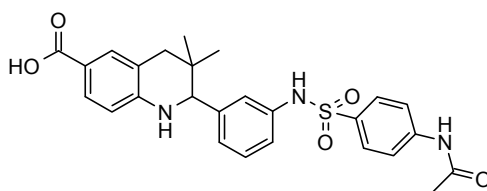
20 Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (185 mg, 0,44 mmoles) en metanol (7,4 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (6,6 ml, 6,6 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 1 hora; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo con solución de ácido hidroclórico 1 N hasta pH=6. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con diclorometano/éter, proporcionando 125 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 70%. LC-MS(M+1)=395,2.

**Ejemplo 168****Ácido 3,3-dimetil-2-(4-(1-fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**

30 A una mezcla de 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,61 mmoles) en metanol (10 ml) y agua (5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (1.100 mg, 27,4 mmoles) en agua (15 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo hasta completarse la reacción (seguimiento mediante cromatografía en capa fina). Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidroclórico 2 M hasta pH=1. Los precipitados se recogieron mediante filtración, proporcionando ácido 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo, 430 mg. Rendimiento: 94%.

35 A una solución de ácido 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,34 mmoles) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,05 ml, 0,38 mmoles) mediante una jeringa bajo enfriamiento con hielo. Tras completarse la adición, la mezcla resultante se dejó que se calentase nuevamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó la piridina al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 81 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(4-(fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 65%; MS (ESI+APCI) M+1=437,54.

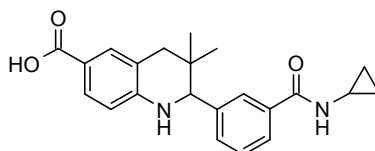
**Ejemplo 169****Ácido 2-(3-(4-acetamidofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico**



Se disolvió ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (100 mg, 0,34 mmoles) en 2 ml de piridina seca bajo nitrógeno. A continuación, se añadió cloruro de 4-acetamidobenceno-1-sulfonilo (209 mg, 0,85 mmoles) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 20 horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1, Rf=0,5) demostró que la reacción se había completado. Se eliminó la piridina al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1), proporcionando 85 mg de ácido 2-(3-(4-acetamidofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico. Rendimiento: 51%. MS(ES+APCI) M+1=494,2.

### Ejemplo 170

#### 10 Ácido 2-(3-(4-ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

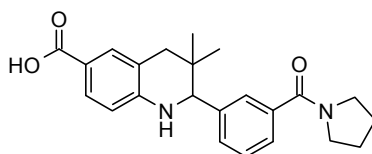


A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (150 mg, 0,44 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (89,2 mg, 0,66 mmoles) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidroclicórico (133,5 mg, 1,32 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió ciclopropanamina (57,5 mg, 0,66 mmoles) al matraz y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (dos veces) y agua (3 veces) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un aceite amarillo, que se purificó mediante recristalización a partir de diclorometano/hexano/éter, proporcionando 118 mg de 2-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un cristal blanco. Rendimiento: 70.5%.

Una mezcla de 2-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (115 mg, 0,30 mmoles) en metanol (4,6 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4,5 ml, 4,5 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se acidificó con solución 1 N de ácido hidroclicórico hasta pH=6 y se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 110 mg de sólido blanco, que se lavó con diclorometano, proporcionando 70 mg de ácido 2-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de unos polvos blancos. Rendimiento: 63.2%. LC-MS(M+1)=365,2.

### Ejemplo 171

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



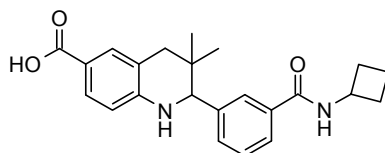
A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (150 mg, 0,44 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (89,2 mg, 0,66 mmole) e hidroclicoruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (253 mg, 1,32 mmoles), seguido de 4-metilmorfolina (133,5 mg, 1,32 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió pirrolidina (46,9

mg, 0,66 mmoles) al matraz y se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y agua (3 veces) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 196 mg de aceite amarillo, que se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con borohidruro sódico (24 mg, 0,63 mmoles) durante 3 horas adicionales. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando 153 mg de sólido blanco, que se recristalizó a partir de diclorometano/hexano/éter, dando lugar a 125 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo. Rendimiento: 69,4%; MS (ESI+APCI) M+1=393,2.

Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,31 mmoles) en metanol (4,8 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4,58 ml, 4,58 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 2 horas; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo con solución de ácido hidroclicórico 1 N hasta pH=6. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con diclorometano, proporcionando 70 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de unos polvos blancos. Rendimiento: 60.5%. LC-MS(M+1)=379,2.

### Ejemplo 172

#### Ácido 2-(3-(4-ciclobutilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

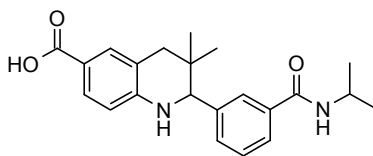


A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (150 mg, 0,44 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (89,2 mg, 0,66 mmole) e hidroclicuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (253 mg, 1,32 mmoles), seguido de 4-metilmorfolina (133,5 mg, 1,32 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió ciclobutanamina (47 mg, 0,66 mmoles) al matraz y se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y agua (3 veces) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 290 mg de aceite amarillo, que se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con borohidruro sódico (24 mg, 0,63 mmoles) durante 3 horas adicionales. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando 186 mg de 2-(3-(ciclobutilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo. MS (ESI+APCI) M+1=393,2, 2M+1=785,3.

Una mezcla de 2-(3-(ciclobutilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (173 mg, 0,44 mmoles) en metanol (6,9 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (8,8 ml, 8,8 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 2 horas; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se acidificó con solución 1 N de ácido hidroclicórico hasta pH=6 y se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 159 mg de sólido blanco, que se lavó con diclorometano/éter, proporcionando 85 mg de ácido 2-(3-(ciclobutilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de unos polvos blancos. MS (ESI+APCI) M+1=379,2.

### Ejemplo 173

#### Ácido 2-(3-(isopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

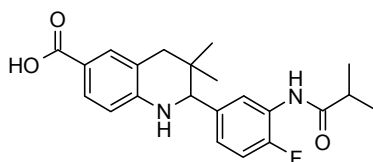


A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-il)benzoico (150 mg, 0,44 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (89,2 mg, 0,66 mmoles) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (253 mg, 1,32 mmoles), seguido de 4-metilmorfolina (133,5 mg, 1,32 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió propán-2-amina (39 mg, 0,66 mmoles) al matraz y se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:3) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y agua (3 veces) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 230 mg de aceite amarillo, que se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con borohidruro sódico (23 mg, 0,6 mmoles) durante 1 hora adicional. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando 175 mg de sólido blanco, que se recristalizó a partir de éter/hexano, dando lugar a 137 mg de 2-(3-(isopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un cristal blanco. Rendimiento: 81,4% (2 etapas). MS (ESI+APCI) M+1=381,2.

Una mezcla de 2-(3-(isopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,315 mmoles) en metanol (4,8 ml) y solución acuosa 2N de hidróxido sódico (3,2 ml, 6,4 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:3) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando un sólido blanco, que se disolvió en agua y se acidificó con solución 1N de ácido hidrocloreto hasta pH=6, se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 92 mg de ácido 2-(3-(isopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 80%. LC-MS(M+1)=367,2.

### 25 Ejemplo 174

#### Ácido 2-(4-fluoro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico



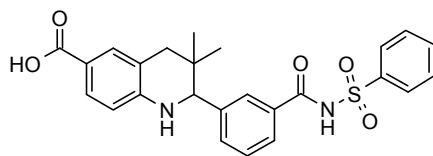
A una solución de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,46 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,91 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de isobutirilo (0,053 ml, 0,50 mmoles) mediante una jeringa bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas adicionales. Se eliminó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1), proporcionando 183 mg, de 2-(4-fluoro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo. Rendimiento: 97%.

Una mezcla de 2-(4-fluoro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (183 mg, 0,46 mmoles), hidróxido sódico (312 mg, 7,8 mmoles) en metanol/agua (10 ml/4 ml) se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. La LC-MS indicó que se había consumido por completo la materia prima. Se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo con solución de ácido hidrocloreto 2 M hasta pH=5. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió en acetona y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando ácido 2-(4-fluoro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico, que se purificó mediante recristalización a partir de diclorometano/metanol/hexano, dando lugar a 140 mg de cristales blanquecinos. Rendimiento: 79.3%. LC-MS(M+1)=385.

### 40 Ejemplo 175

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(fenilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico



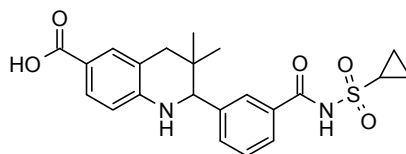


Una solución de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)-benzoico (150 mg, 0,44 mmoles, 1,0 eq.) y 1,1'-carbonildiimidazol (214 mg, 1,32 mmoles, 3,0 eq.) en tetrahidrofurano (3 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con bencenosulfonamida (89,6 mg, 0,57 mmoles, 1,3 eq.). Tras agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se trató mediante la adición gota a gota de una solución de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (221 mg, 1,45 mmoles, 3,3 eq.) en tetrahidrofurano (1 ml). Tras completarse la adición, la mezcla resultante se agitó durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con solución hipersalina y se acidificó con solución 1 N de ácido hidroclicórico hasta pH=6, y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina 3 veces y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando 252 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(fenilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, que era suficientemente puro para la etapa siguiente sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+APCI) M+1=479,2.

Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(fenilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (250 mg, 0,44 mmoles, 1,0 eq.) en metanol (8 ml) y solución acuosa 1N de hidróxido sódico (6,6 ml, 6,6 mmoles, 15,0 eq.) se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se acidificó con solución 1 M de ácido hidroclicórico hasta pH=3. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con acetona, proporcionando 100 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(fenilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanquecino, rendimiento: 50.4%. LC-MS(M+1)=465,1.

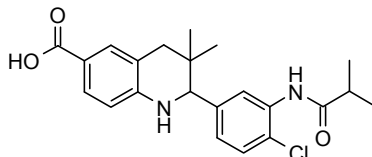
### Ejemplo 176

#### Ácido 2-(3-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



Una solución de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)-benzoico (150 mg, 0,44 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (214 mg, 1,32 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se calentó a 60°C durante 1,5 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con ciclopropanosulfonamida (69,1 mg, 0,57 mmoles). Tras agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se trató mediante la adición gota a gota de una solución de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (221 mg, 1,45 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml). Tras completarse la adición, la mezcla resultante se agitó durante 3 horas adicionales. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=6:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con solución hipersalina y se acidificó con solución 1 N de ácido hidroclicórico hasta pH=6, y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina 3 veces y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando 216 mg de 2-(3-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, que era suficientemente puro para la etapa siguiente sin necesidad de purificación adicional. MS (ESI+APCI) M+1=443,2.

Una mezcla de 2-(3-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (209 mg, 0,44 mmoles teóricos) en metanol (8 ml) y solución acuosa 1N de hidróxido sódico (6,6 ml, 6,6 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se acidificó el residuo con solución 1 M de ácido hidroclicórico hasta pH=3. El sólido blanco precipitado se obtuvo mediante filtración y se disolvió en diclorometano, filtrado. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando 175 mg de producto en forma de un sólido blanco, que se lavó con acetona, dando lugar a 65 mg de ácido 2-(3-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico, rendimiento: 34.5%. MS (ESI+APCI) M+1=429,1.

**Ejemplo 177****Ácido 2-(4-cloro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico**

5 A una solución de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído (5,0 g, 27 mmoles) en 42 ml de etanol se añadió 4-aminobenzoato de metilo (4,07 g, 27 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana. Los precipitados amarillos se filtraron y se obtuvieron 8,47 g de 4-(4-cloro-3-nitrobencilidenamino)benzoato de (E)-metilo en forma de un sólido amarillo (rendimiento=98%).

10 Se disolvieron 4-(4-cloro-3-nitrobencilidenamino)benzoato de (E)-metilo (8,47 g, 26,6 mmoles) y trifluorometanosulfonato de itrio (III) (800 mg, 1,33 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) y después se enfriaron a una temperatura inferior a 0°C. Se añadió aldehído isobutílico (2,30 g, 31,9 mmoles) a una temperatura inferior a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía en capa fina mostró que se había consumido la mayor parte del material inicial. Se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua a la mezcla, y la capa orgánica separada se lavó nuevamente con solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se purificó en gel de sílice, proporcionando 4,9 g de 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (rendimiento=47%). MS (ESI+APCI) M+1=373.

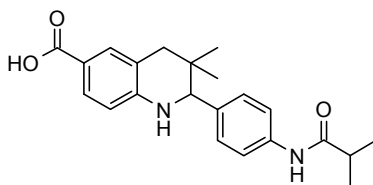
20 A una solución de 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (8,2 g, 21 mmoles) en diclorometano (150 ml), que se enfrió hasta -10°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilsilano (7,08 g, 60,9 mmoles) y ácido trifluoroacético (9,82 g, 86,1 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con 20 g de bicarbonato sódico. Se filtró el sólido y el filtrado se evaporó para eliminar el solvente. El residuo se disolvió en metanol, y el sólido insoluble resultó ser el producto crudo (3,0 g). El filtrado se purificó en gel de sílice, proporcionando 170 mg de 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo.

25 A una solución de 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (2,82 g, 7,53 mmoles) en etanol/agua (30 ml/7,5 ml) se añadió 0,5 ml de solución concentrada de ácido hidrocórico y hierro en polvo (4,21 g, 75,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La LC-MS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. Se evaporó el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, proporcionando 400 mg de 2-(3-amino-4-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido. Rendimiento: 15%.

30 A una solución de 2-(3-amino-4-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (182 mg, 0,53 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (136 mg, 1,06 mmoles) bajo enfriamiento con hielo, seguido de la adición de cloruro de isobutirilo (84 mg, 0,8 mmoles) en diclorometano (2 ml) mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=61:10) demostró que la reacción se había completado. La mezcla se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 240 mg de 2-(4-cloro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

40 Una mezcla de 2-(4-cloro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (216 mg, 0,52 mmoles) en metanol (8 ml) y 4,2 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 4,2 mmoles) se agitó bajo reflujo durante 2 horas. La cromatografía en capa fina indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el metanol bajo presión reducida y se acidificó el residuo hasta pH=6 con solución 1 M de ácido hidrocórico. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió en acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 120 mg de ácido 2-(4-cloro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. LC-MS(M+1)=383.

**Ejemplo 178****Ácido 2-(4-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico**

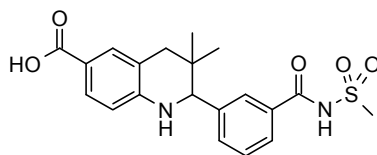


5 A una solución de 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (70 mg, 0,23 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,52 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de isobutirilo (0,04 ml, 0,34 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. Se eliminó el solvente y se lavó el residuo con diclorometano/éter de petróleo, se recogió el precipitado y se obtuvo 2-(4-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo, 61 mg, rendimiento: 68%.

10 A una mezcla de 2-(4-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (46 mg, 0,12 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (1,5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (82 mg, 2,06 mmoles) en agua (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo hasta completarse la reacción (seguimiento mediante cromatografía en capa fina). Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidrocórico 2 M hasta pH=1. Los precipitados se recogieron mediante filtración, proporcionando ácido 2-(4-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo, 40mg. Rendimiento: 92%; MS (ESI+APCI) M+1=367,6.

### 15 Ejemplo 179

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

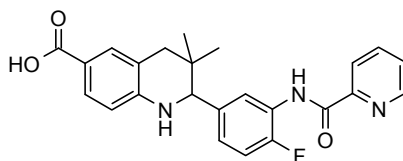


20 Una solución de ácido 3-(6-(metoxycarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)-benzoico (150 mg, 0,44 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (214 mg, 1,32 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con metanosulfonamida (54,2 mg, 0,57 mmoles, 1,3 eq.). Tras agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se trató mediante la adición gota a gota de una solución de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (221 mg, 1,45 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml). Tras completarse la adición, la mezcla resultante se agitó durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=61:1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con solución hipersalina y se acidificó con solución 1 N de ácido hidrocórico hasta pH=5, y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina 3 veces y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando 205 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(metilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, que se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=2:1 a 1:1), proporcionando 58 mg de sólido blanco, que se utilizó en la etapa siguiente.

35 Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(metilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (58 mg, 0,14 mmoles, 1,0 eq.) en metanol (2,5 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2,1 ml, 2,1 mmoles, 15,0 eq.) se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se acidificó el residuo con solución 1 N de ácido hidrocórico hasta pH=5. El sólido blanco precipitado se disolvió en acetato de etilo y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 56 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo con un rendimiento cuantitativo. MS (ESI+APCI) M+1=403,1.

### 40 Ejemplo 180

#### Ácido 2-(4-fluoro-3-(picolinamido)-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

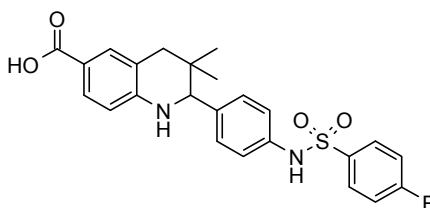


5 A una solución de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,46 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,91 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de picolinilo (77 mg, 0,54 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. Tras completarse la adición, la mezcla resultante se dejó bajo agitación durante 20 horas. Se eliminó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1), proporcionando 84 mg de 2-(4-fluoro-3-(picolinamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo. Rendimiento: 42.4%.

10 Una mezcla de 2-(4-fluoro-3-(picolinamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (84 mg, 0,19 mmoles), hidróxido sódico (62 mg, 1,55 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se calentó bajo reflujo durante 20 horas. La LC-MS indicó que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo con solución 1 M de ácido hidroclicórico hasta pH=5-6. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió en acetona y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó producto crudo, que se purificó mediante recristalización a partir de diclorometano/hexano/tetrahidrofurano, proporcionando 30 mg de ácido 2-(4-fluoro-3-(picolinamido)-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico. Rendimiento: 42.1%. MS(ES+APCI) M+1=420,1.

#### Ejemplo 181

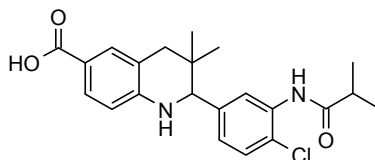
##### Ácido 2-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



20 A una solución de ácido 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (80 mg, 0,27 mmoles) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de 4-fluorobencén-1-sulfonilo (57 mg, 0,30 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. Tras completarse la adición, la mezcla resultante se dejó que se calentase nuevamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La LC-MS demostró que la reacción se había completado. Se eliminó la piridina al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 74 mg de ácido 2-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de unos polvos amarillos. Rendimiento: 63%; MS (ESI+APCI) M+1=455,46.

#### Ejemplo 182

##### Ácido 2-(4-(4-fluorobenzamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



30 Una mezcla de 4-aminobenzoato de metilo (1,51 g, 10 mmoles) y 4-nitrobenzaldehído (1,51 g, 10 mmoles) en etanol (30 ml) se agitó durante la noche, proporcionando la suspensión amarilla. Se recogió el sólido blanquecino precipitado y se secó al vacío, proporcionando 4-(4-nitrobencilidénamino)benzoato de metilo (2,93 g, rendimiento de 95%).

35 A una solución de 4-(4-nitrobencilidénamino)benzoato de (E)-metilo (284 mg, 1 mmol) y trifluorometanosulfonato de itrio (III) (62 mg, 0,1 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió isobutiraldehído (72 mg, 1,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La cromatografía en capa fina mostró que se había consumido por completo el material inicial. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se separó. Se extrajo la solución acuosa con diclorometano y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se

eliminó el solvente al vacío, proporcionando el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 70 mg de 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 20%.

5 A una solución de 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (61 mg, 0,18 mmoles) y trietilsilano (0,06 ml, 0,34 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (0,04 ml, 0,51 moles) en diclorometano (5 ml) a una temperatura inferior a 0°C. Tras completarse la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se inactivó con solución de bicarbonato sódico y se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna, proporcionando 50 mg de 3,3-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 78%.

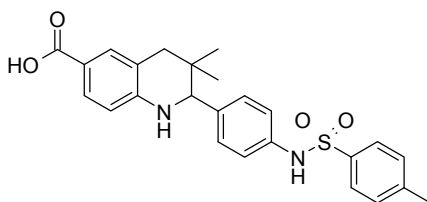
10 Se disolvió metil-3,3-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato (110 mg, 0,32 mmoles) en solución de metanol/agua y se añadió hierro en polvo (25 mg, 3,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=4:1), proporcionando 95 mg de 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo. (rendimiento: 96%). MS (ESI+APCI) M+1=311,5.

20 A una solución de 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (70 mg, 0,23 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,52 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de 4-fluorobenzoilo (54 mg, 0,34 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. Se eliminó el solvente al vacío y se lavó el residuo con diclorometano/éter de petróleo, se recogió el precipitado y se obtuvo 2-(4-(4-fluorobenzamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo, 43 mg, rendimiento: 37%.

25 A una mezcla de 2-(4-(4-fluorobenzamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (43 mg, 0,01 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (1,5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (68 mg, 0,17 mmoles) en agua (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo hasta completarse la reacción (seguimiento mediante cromatografía en capa fina). Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidrocórico 2 M hasta pH=1. Los precipitados se recogieron mediante filtración, proporcionando ácido 2-(4-(4-fluorobenzamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo, 40 mg. Rendimiento: 95%; MS (ESI+APCI) M+1=419,6.

### 30 Ejemplo 183

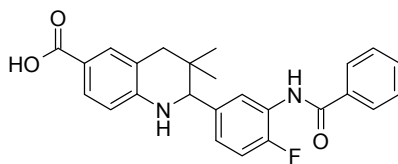
#### Ácido 3,3-dimetil-2-(4-(4-metilfenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico



35 A una solución de ácido 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico (80 mg, 0,27 mmoles) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de 4-metilbencén-1-sulfonilo (57 mg, 0,30 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. Tras completarse la adición, la mezcla resultante se dejó que se calentase nuevamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La LC-MS demostró que la reacción se había completado. Se eliminó la piridina al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 70 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(4-(4-metilfenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de unos polvos amarillos. Rendimiento: 69%; MS (ESI+APCI) M+1=451,20.

### 40 Ejemplo 184

#### Ácido 2-(3-benzamido-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico



Una mezcla de 4-aminobenzoato de metilo (4,57 g, 30,2 mmoles) y 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (5,00 g, 29,6 mmoles) en etanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas (se formaron precipitados en 30 minutos). El producto sólido se recogió mediante filtración y se eliminaron las cantidades traza de solvente al vacío. Se obtuvieron 8,32 g (83%) de 4-(4-fluoro-3-nitrobenzilidenamino)benzoato de (E)-metilo en forma de un sólido amarillo.

A una suspensión de 4-(4-fluoro-3-nitrobenzilidenamino)benzoato de (E)-metilo (3,62 g, 12,0 mmoles) en tetrahidrofurano (24 ml), se añadieron trifluorometanosulfonato de itrio (III) (75 mg, 0,12 mmoles) e isobutiraldehído (0,87 g, 12,0 mmoles) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas (se clarificó en 10 minutos). Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante una columna (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1, gel de sílice), proporcionando 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo, 3,15 g (70%) en forma de un sólido amarillo.

A una mezcla enfriada en hielo de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (3,39 g, 9,06 mmoles) y trietilsilano (3,06 g, 26,3 mmoles) en diclorometano (180 ml) se añadió una solución de ácido trifluoroacético (4,24 g, 37,1 mmoles) en diclorometano (90 ml) gota a gota durante 3 horas. Tras la adición, se extrajo del baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas. Se añadió carbonato sódico sólido y se agitó durante 15 minutos, se filtró y se concentró. El residuo aceite se purificó mediante una columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=10:1 a 1:1 debido a la mala solubilidad), proporcionando 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo, 2,44 mg (75%) en forma de un sólido amarillo.

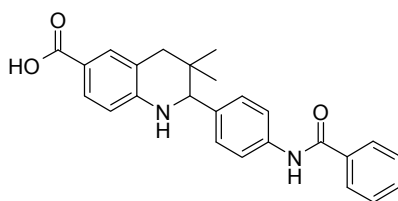
Un matraz dotado de un condensador de reflujo se cargó con 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (2,44 g, 6,81 mmoles), hierro reducido (4,09 g), etanol (50 ml), agua (10 ml) y tres gotas de ácido hidroclicó conc. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se sacó el hierro mediante filtración. El filtrado se concentró, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante una columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=5:1), proporcionando 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo, 1,90 g (85%) en forma de un sólido amarillo.

A una solución de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (105 mg, 0,32 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (83 mg, 0,64 mmoles), seguido de cloruro de benzoilo (49 mg, 0,35 mmoles) a 0°C bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 2-(3-benzamido-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo, 130 mg (94%) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI+APCI) M+1=433.

En un matraz de fondo redondo, una mezcla de 2-(3-benzamido-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (130 mg, 0,30 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (0,6 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico (204 mg, 5,1 mmoles) en agua (0,6 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Se eliminó el metanol bajo vacío. El residuo se acidificó con ácido hidroclicó 1 M hasta pH=5. Los precipitados se recogieron mediante filtración, se purificaron mediante cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=2:1, metanol al 5%), proporcionando 55 mg (44%) de ácido 2-(3-benzamido-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+APCI) M+1=419.

### Ejemplo 185

**Ácido 2-(4-benzamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico**

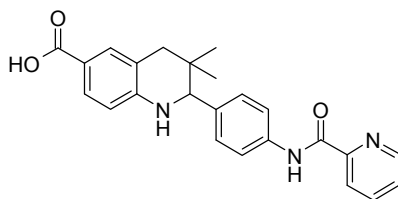


5 A una solución de 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,64 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de benzoilo (0,04 mmoles, 0,35 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. Tras completarse la adición, la mezcla resultante se dejó que se calentase nuevamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La LC-MS demostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 70 mg de 2-(4-benzamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 53%. MS (ESI+APCI) M+1=415,20.

10 Una mezcla de 2-(4-benzamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (67 mg, 0,16 mmoles) en metanol (8 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 1,2 ml, 1,2 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 5 horas; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo con solución 2 M de ácido hidrocórico hasta la precipitación de una gran cantidad de sólido amarillo, que se recogió mediante filtración, proporcionando 51 mg de ácido 2-(4-benzamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico con un rendimiento de 80%. MS (ESI+APCI) M+1=401.

### 15 Ejemplo 186

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(4-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

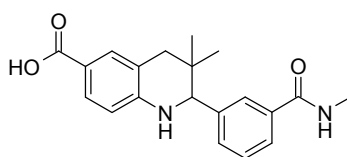


20 A una solución de 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,64 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de picolinilo recién preparado (56 mg, 0,35 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. Tras completarse la adición, la solución azul profundo resultante se dejó que se calentase nuevamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La LC-MS demostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 70 mg de 3,3-dimetil-2-(4-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 25 52%. MS (ESI+APCI) M+1=416,20.

30 Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(4-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (67 mg, 0,16 mmoles) en metanol (8 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 1,2 ml, 1,2 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 5 horas; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo con solución 2 M de ácido hidrocórico hasta la precipitación de una gran cantidad de sólido amarillo, que se recogió mediante filtración, proporcionando 51 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(4-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico. Rendimiento: 80%. MS (ESI+APCI) M+1=402.

### Ejemplo 187

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

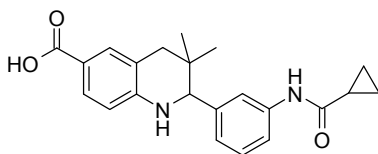


A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-il)benzoico (100 mg, 0,30 mmoles) en diclorometano (6,7 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (59,7 mg, 0,44 mmoles) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidroclicórico (169,7 mg, 0,44 mmoles), seguido de 4-metilmorfolina (89,5 mg, 0,89 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió hidroclicloruro de metilamina (29,7 mg, 0,44 mmoles) al matraz y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y agua (3 veces) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 122 mg de producto crudo en forma de un sólido blanquecino, que se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con borohidruro sódico (37,8 mg, 1,0 mmol) durante 19 horas adicionales. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando 105 mg de sólido blanco, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1), proporcionando 87 mg, de 3,3-dimetil-2-(3-metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un cristal blanco. Rendimiento: 83.8%.

Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (85 mg, 0,24 mmoles) en metanol (4,6 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (3,6 ml, 3,6 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 1 hora; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando un sólido blanco, que se disolvió en agua y se acidificó con solución 1 N de ácido hidroclicórico hasta pH=2. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió nuevamente en solución acuosa de hidróxido sódico, y después se acidificó nuevamente con solución 1 M de ácido hidroclicórico hasta pH=7. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando 35 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico. Rendimiento: 42.9%. LC-MS(M+1)=339,2.

#### 25 Ejemplo 188

##### Ácido 2-(3-(ciclopropanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico

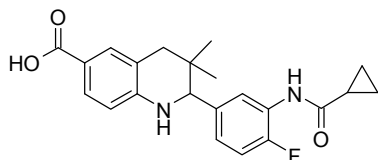


A una mezcla helada de 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato (150 mg, 0,48 mmoles), ácido ciclopropanocarboxílico (86,1 mg, 0,73 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,96 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de oxicloruro de fósforo (0,08 ml, 0,82 mmoles). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La LC-MS indicó que el material de partida se había consumido por completo. Se eliminó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1), proporcionando 109 mg de 2-(3-ciclopropanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 59.8%;

En un matraz de fondo redondo, a una mezcla de 2-(3-ciclopropanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (109 mg, 0,29 mmoles) en metanol (5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (196 mg, 4,90 mmoles) en agua (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidroclicórico 2 M hasta pH=5-6. Los precipitados se recogieron mediante filtración, se purificaron mediante cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando ácido 2-(3-ciclopropanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un producto sólido. (61 mg, rendimiento: 58.2 %). MS (ESI+ APCI) M+1=347,2.

#### Ejemplo 189

##### 45 Ácido 2-(3-(ciclopropanocarboxamido-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico

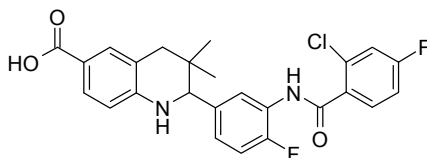




- 5 A una mezcla helada de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (0,3 mmoles, 1,0 eq.), ácido ciclopropanocarboxílico (0,46 mmoles, 1,5 eq.), N,N-diisopropiletilamina (0,6 mmoles, 2,0 eq.) en diclorometano (5 ml) se añadió una solución de oxiclورو de fósforo (0,36 mmoles, 1,2 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La LC-MS indicaba que el material inicial se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentró la capa orgánica agrupada y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 105 mg de 2-(3-ciclopropanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 89%. MS (ESI+APCI) M+1=397,2.
- 10 Una mezcla de 2-(3-(ciclopropanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (0,26 mmoles, 1,0 eq.) y 4,5 ml de hidróxido sódico (1 mol/l) en 3 ml de metanol se agitó bajo reflujo durante 1 a 2 horas. La LC-MS indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el metanol bajo presión reducida. Se acidificó el residuo hasta pH 5-6 con ácido hidroclicórico 1 M. Se formó una gran cantidad de precipitados y se recogieron mediante filtración, proporcionando 71 mg de ácido 2-(3-(ciclopropanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 72%. MS (ESI+APCI) M+1=383.

### Ejemplo 190

#### Ácido 2-(3-(2-cloro-4-fluorobenzamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

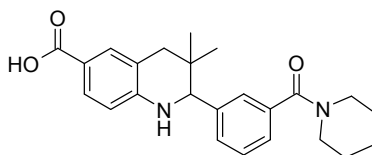


- 20 A una mezcla helada de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (170 mg, 0,52 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (140 mg, 1,03 mmoles) en 5 ml de diclorometano se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzilo (120 mg, 0,62 mmoles) en 3 ml de diclorometano bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía en capa fina y la LC-MS indicó que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el solvente mediante evaporación rotatoria. Se purificó el residuo en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 189 mg de 2-(3-(2-cloro-4-fluorobenzamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo, rendimiento: 76%. MS (ESI+APCI) M+1=485.

- 30 Una mezcla de 2-(3-(2-cloro-4-fluorobenzamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,2 mmoles) y 3,1 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (124 mg, 3,1 mmoles) en 5 ml de metanol se agitó bajo reflujo durante 1 hora. La LC-MS indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 68 mg de ácido 2-(3-(2-cloro-4-fluorobenzamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido, rendimiento: 72.3%. MS (ESI+APCI) M+1=471.

### 35 Ejemplo 191

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(piperidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



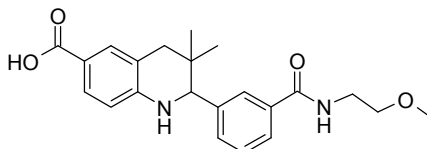
- 40 A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (100 mg, 0,30 mmoles) en diclorometano (6,7 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (59,7 mg, 0,44 mmoles) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidroclicórico (169,7 mg, 0,44 mmoles), seguido de 4-metilmorfolina (89,5 mg, 0,89 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió piperidina (30,1 mg, 0,44 mmoles) al matraz y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas

orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y agua (3 veces) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 147 mg de producto crudo en forma de un sólido blanquecino, que se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con borohidruro sódico (37,8 mg, 1,0 mmol) durante 27 horas adicionales. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando 105 mg de sólido blanco, que se purificó adicionalmente mediante recristalización a partir de metanol, proporcionando 69 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(piperidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un cristal blanco. Rendimiento: 57.5%.

Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(piperidín-1-carbanil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (68 mg, 0,24 mmoles) en metanol (6 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2,5 ml, 2,5 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 1 hora; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando un sólido blanco, que se disolvió en agua y se acidificó con solución 1 N de ácido hidroclicórico hasta pH=2. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió nuevamente en solución acuosa de hidróxido sódico, y después se acidificó nuevamente con solución 1 M de ácido hidroclicórico hasta pH=7. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando 55 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-piperidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico. Rendimiento: 83.8%. LC-MS(M+1)=393,2.

### Ejemplo 192

#### Ácido 2-(3-(2-metoxietilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

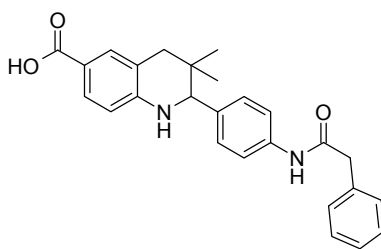


A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (100 mg, 0,30 mmoles) en diclorometano (6,7 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (59,7 mg, 0,44 mmoles) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidroclicórico (169,7 mg, 0,44 mmoles), seguido de 4-metilmorfolina (89,5 mg, 0,89 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió 2-metoxietanamina (26,6 mg, 0,44 mmoles) al matraz y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) y la LC-MS demostraron que la reacción se había completado. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y agua (3 veces) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 130 mg de producto crudo en forma de un aceite amarillo, que se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con borohidruro sódico (20 mg, 0,53 mmol) durante 3 horas adicionales. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) a partir de metanol, proporcionando 100 mg de 2-(3-(2-metoxi-etilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un cristal blanco. Rendimiento: 85.6%.

Una mezcla de 2-(3-(2-metoxietilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles) en metanol (4,5 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (3,7 ml, 3,7 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 1 hora; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando un sólido blanco, que se disolvió en agua y se acidificó con solución 1 N de ácido hidroclicórico hasta pH=2. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó al vacío, proporcionando ácido 2-(3-(2-metoxietilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico. Rendimiento: 71.9%. LC-MS(M+1)=383,2.

### Ejemplo 193

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(4-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

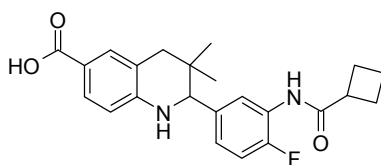


5 A una solución de 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (80 mg, 0,26 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,52 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de 2-fenilacetilo (0,05 ml, 0,34 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. Se eliminó el solvente y se lavó el residuo con diclorometano/éter de petróleo, se recogió el precipitado y se obtuvo 3,3-dimetil-2-(4-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo, 90mg, rendimiento: 81%.

10 A una mezcla de 3,3-dimetil-2-(4-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (90mg, 0,21 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (1,5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (143 mg, 3,57 mmoles) en agua (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo hasta completarse la reacción (seguimiento mediante cromatografía en capa fina). Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidrocórico 2 M hasta pH=1. Los precipitados se recogieron mediante filtración, proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-(4-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo, 75mg. Rendimiento: 85%; MS (ESI+APCI) M+1=415,6.

#### 15 Ejemplo 194

##### Ácido 2-(3-(ciclobutanocarboxamido-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

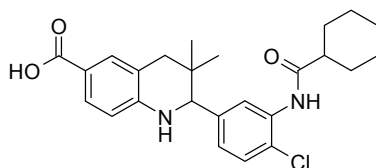


20 A una mezcla helada de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (0,3 mmoles, 1,0 eq.), ácido ciclobutanocarboxílico (0,46 mmoles, 1,5 eq.), N,N-diisopropiletilamina (0,6 mmoles, 2,0 eq.) en diclorometano (5 ml) se añadió una solución de oxicloruro de fósforo (0,36 mmoles, 1,2 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La LC-MS indicaba que el material inicial se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua extraídos con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentró la capa orgánica agrupada y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 2-(3-ciclobutanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 89%; MS (ESI+APCI) M+1=411.

30 Una mezcla de 2-(3-(ciclobutanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (0,26 mmoles, 1,0 eq.) y 4,5 ml de hidróxido sódico (1 mol/l) en 3 ml de metanol se agitó bajo reflujo durante 1 a 2 horas. La LC-MS indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el metanol bajo presión reducida. Se acidificó el residuo hasta pH 5-6 con ácido hidrocórico 1 M. Se formó una gran cantidad de precipitados y se recogieron mediante filtración, proporcionando ácido 2-(3-(ciclobutanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 80%; MS (ESI+APCI) M+1=397.

#### Ejemplo 195

##### 35 Ácido 2-(4-cloro-3-(ciclohexanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

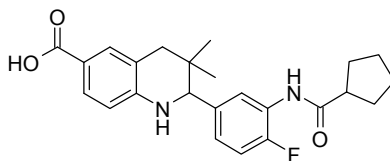


5 A una solución de 2-(3-amino-4-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,58 mmoles) en 8 ml de diclorometano, se añadió N,N-diisopropiletilamina (150 mg, 1,16 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió una solución de cloruro de ciclohexanocarbonilo (127 mg, 0,87 mmoles) mediante una jeringa en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando 250 mg de 2-(4-cloro-3-(ciclohexanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un producto crudo. (Rendimiento: 95%).

10 A una solución de 2-(4-cloro-3-(ciclohexanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (380 mg, 0,835 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (270 mg, 6,68 mmoles) en agua (6,8 ml). La mezcla se agitó y se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en 15 ml de agua. La solución acuosa se acidificó hasta pH=3 con ácido hidrocórico 1 M. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Tras la evaporación, la mezcla se purificó en gel de sílice, proporcionando 50 mg de ácido 2-(4-cloro-3-(ciclohexanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanquecino. (Rendimiento: 14%) MS(ESI+APCI) M+1=423,2, M-1=441,0.

### Ejemplo 196

#### Ácido 2-(3-(ciclopentanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

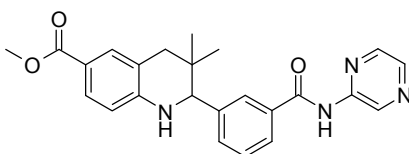


20 A una mezcla helada de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato (0,3 mmoles, 1,0 eq.), ácido ciclopentanocarboxílico (0,46 mmoles, 1,5 eq.), N,N-diisopropiletilamina (0,6 mmoles, 2,0 eq.) en diclorometano (5 ml) se añadió una solución de oxiclorigo de fósforo (0,36 mmoles, 1,2 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La LC-MS indicaba que el material inicial se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua extraídos con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentró la capa orgánica agrupada y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 2-(3-(ciclopentanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 90%; MS (ESI+APCI) M+1=425.

30 Una mezcla de 2-(3-(ciclopentanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (0,26 mmoles, 1,0 eq.) y 4,5 ml de hidróxido sódico (1 mol/l) en 3 ml de metanol se agitó bajo reflujo durante 1 a 2 horas. La LC-MS indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el metanol bajo presión reducida. Se acidificó el residuo hasta pH 5-6 con ácido hidrocórico 1 M. Se formó una gran cantidad de precipitados y se recogieron mediante filtración, proporcionando ácido 2-(3-(ciclopentanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 70%; MS (ESI+APCI) M+1=411.

### 35 Ejemplo 197

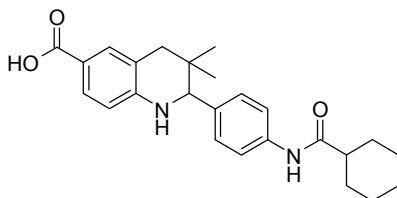
#### 3,3-Dimetil-2-(3-(pirazín-2-ilcarbamoil)-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo



Una solución de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-il)-benzoico (330 mg, 0,88 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (500 mg, 3,08 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con pirazín-2-amina (92,2 mg, 0,97 mmoles). Tras agitar durante 20 minutos, la mezcla de reacción se trató mediante la adición gota a gota de una solución de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (670 mg, 4,4 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml). Tras completarse la adición, la mezcla resultante se agitó durante la noche. La cromatografía en capa fina (diclorometano: acetato de etilo=5:1) demostró que la reacción prácticamente se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con solución hipersalina y se acidificó con solución 1 N de ácido hidroclicórico hasta pH=6, y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina 3 veces y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano: acetato de etilo=5:1), proporcionando 175 mg de 3,3-dimetil-2-(3-pirazín-2-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 47.5%. MS (ESI+APCI) M+1=417,2.

### Ejemplo 198

#### 15 Ácido 2-(4-(ciclohexanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico

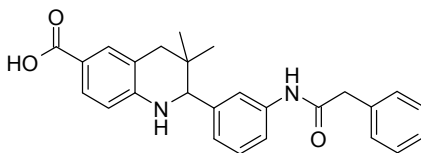


A una solución de 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmoles), ácido ciclohexanocarboxílico (0,03 ml, 0,24 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,32 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió oxiclورو de fósforo (0,02 ml, 0,24 mmoles) mediante una jeringa a una temperatura inferior a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. Se eliminó el solvente y se lavó el residuo con diclorometano/éter de petróleo, y se recogió el precipitado, proporcionando 2-(4-ciclohexanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo, 42 mg, rendimiento: 53%.

A una mezcla de 2-(4-(ciclohexanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (53 mg, 0,11 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (1,5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (123 mg, 2,83 mmoles) en agua (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo hasta completarse la reacción (seguimiento mediante cromatografía en capa fina). Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidroclicórico 2 M hasta pH=1. Los precipitados se recogieron mediante filtración, proporcionando ácido 2-(4-ciclohexanocarboxamido)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo. 50 mg, rendimiento: 95%; MS (ESI+APCI) M+1=429,11.

### Ejemplo 199

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico



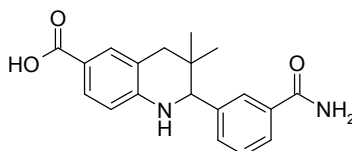
A una solución de 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,48 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,97 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de 2-fenilacetilo (0,1 ml, 0,63 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se mantuvo a 0°C durante 10 horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1, Rf=0,4) demostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1), proporcionando 139 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento: 67.1%. MS(ES+APCI) M+1-CH<sub>3</sub>O=397,1.

A una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (139 mg, 0,32 mmoles) en metanol (5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (220 mg, 5,50 mmoles)

5 en agua (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidroclicóric 2 M hasta pH=5-6. Los precipitados se recogieron mediante filtración, se purificaron mediante cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido. (70 mg, rendimiento: 52.2%). MS (ESI+ APCI) M+1-OH=397,2.

### Ejemplo 200

#### Ácido 2-(3-carbamoilfenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico

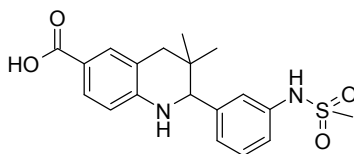


10 A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-il)benzoico (100 mg, 0,29 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (6,7 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (59,7 mg, 0,44 mmoles, 1,5 eq.) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidroclicóric (169,7 mg, 0,88 mmoles, 3,0 eq.), seguido de 4-metilmorfolina (89,5 mg, 0,88 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió hidróxido amónico (40 mg, 0,59 mmoles, 2,0 eq.) al matraz y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales; la LC-MS mostró que sólo se había formado una cantidad pequeña de producto, de  
15 manera que se añadió 1,0 ml adicional de solución acuosa de amonio (1,0 ml, 14,7 mmoles, 50,0 eq.) al matraz, y la mezcla resultante se agitó durante 7 horas adicionales; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua, se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y solución hipersalina (3 veces) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un producto  
20 crudo, que se recristalizó a partir de diclorometano/hexano, proporcionando 85 mg de 2-(3-(carbamoilfenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un cristal blanco. Rendimiento: 85.1%.

25 Una mezcla de 2-(3-carbamoilfenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (84 mg, 0,25 mmoles) en metanol (4,5 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (3,2 ml, 3,2 mmoles, 13,0 eq.) se calentó bajo reflujo durante 30 minutos; la LC-MS mostró que la reacción se había completado y que únicamente se había formado el producto deseado. Se concentró el solvente al vacío y se disolvió el residuo en agua y se acidificó con solución 1 M de ácido hidroclicóric hasta pH=6. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando 50 mg de ácido 2-(3-carbamoilfenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 62.1%. MS (ESI+APCI) M+1=325,1.

### Ejemplo 201

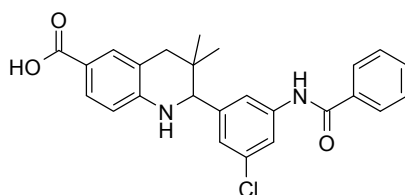
#### 30 Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico



35 En un matraz de fondo redondo, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,07 ml, 0,84 mmoles) gota a gota a una solución de ácido 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico (0,1 g, 0,34 mmoles) en piridina seca (2 ml), que se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la piridina bajo vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=1:1), proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco (27 mg, rendimiento: 21,3%); MS (ES+APCI) M+1 =375,1.

### Ejemplo 202

#### Ácido 2-(3-benzamido-5-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico



5 A una solución de 3-cloro-5-nitrobenzaldehído (371 mg, 0,1 mmoles) en etanol (6 ml) se añadió 4-aminobenzoato de metilo (302 mg, 2,0 mmoles). Poco tiempo después, precipitaron algunos sólidos de la solución amarillo transparente resultante. El sólido precipitado se filtró y se obtuvieron 346 mg de 4-(3-cloro-5-nitrobenzilidenamino)benzoato de (E)-metilo en forma de un sólido amarillo. (rendimiento=54%).

10 A una solución de 4-(3-cloro-5-nitrobenzilidenamino)benzoato de (E)-metilo (346 mg, 1,09 mmoles) en tetrahidrofurano seco (4 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de itrio (III) (34 mg, 0,054 mmoles). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió con una jeringa una solución de aldehído isobutílico (95 mg, 1,30 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1), proporcionando 250 mg de 2-(3-cloro-5-nitrofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un producto crudo. (rendimiento=59%). MS (ESI+APCI) M+1-agua=373.

15 A una solución de 2-(3-cloro-5-nitrofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (250 mg, 0,64 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió lentamente (1,5 a 2 horas) una solución de ácido trifluoroacético (300 mg, 0,8 mmoles) en diclorometano (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con 1 g de bicarbonato sódico y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 125 mg de 2-(3-cloro-5-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento=52%.

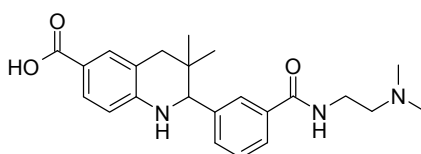
20 A una solución de 2-(3-cloro-5-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (124 mg, 0,33 mmoles) en etanol/agua (2 ml/0,5 ml) se añadieron 2 gotas de ácido hidrocórico concentrado y hierro (370 mg, 6,62 mmoles). La mezcla se agitó y se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La LC-MS mostró que se había consumido la mayor parte de los materiales iniciales. La mezcla se secó sobre gel de sílice y se lavó a través de una columna corta con éter de petróleo: acetato de etilo=3:1, proporcionando 95 mg de 2-(3-amino-5-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido marrón (rendimiento=83%). MS (ESI+APCI) M+1=345.

30 A una solución de 2-(3-amino-5-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,29 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (75 mg, 0,58 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadió cloruro de benzoilo (49 mg, 0,35 mmoles) lentamente mediante una jeringa bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Precipitaron sólidos, que se recogieron mediante filtración, proporcionando 65 mg de 2-(3-benzamido-5-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 50%; MS (ESI+APCI) M+1-agua=431.

35 A una solución de 2-(3-benzamido-5-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (61 mg, 0,14 mmoles) en metanol (4 ml) se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (1,63 ml, 1,63 mmoles). La mezcla se agitó y se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró, se disolvió en agua y se acidificó hasta pH=5-6. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se disolvió en tetrahidrofurano y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la evaporación del solvente orgánico, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo=3:1), proporcionando 54 mg de ácido 2-(3-benzamido-5-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 91%; MS(ESI+APCI) M+1=417.

### Ejemplo 203

#### Ácido 2-(3-(2-dimetilamino)etilcarbamoil)fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



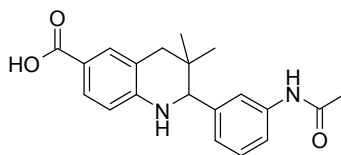
A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-il)benzoico (150 mg, 0,4 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (10,0 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (89,2 mg, 0,66 mmoles, 1,5 eq.) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidroclórico (253,0 mg, 1,32 mmoles, 3,0 eq.), seguido de 4-metilmorfolina (133,5 mg, 1,32 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos.

5 A continuación, se añadió N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (42,7 mg, 0,48 mmoles, 1,1 eq.) al matraz y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos adicionales; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua, se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y solución hipersalina (3 veces) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 191 mg de 2-(3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanquecino, que se lavó con hexano y se recogió mediante filtración, proporcionando 162 mg de producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 89.5%.

Una mezcla de 2-(3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (157 mg, 0,38 mmoles) en metanol (6,5 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (5,1 ml, 5,1 mmoles, 13,0 eq.) se calentó bajo reflujo durante 30 minutos; la LC-MS mostró que la reacción se había completado y que únicamente se había formado el producto deseado. Se concentró el solvente al vacío y se disolvió el residuo en agua y se acidificó con solución 1 M de ácido hidroclórico hasta pH=6. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando 122 mg de ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 80.5%. MS (ESI+APCI) M+1=396,2.

### Ejemplo 204

#### Ácido 2-(3-(acetamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico

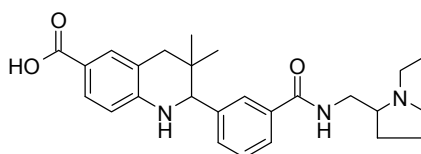


A una solución de 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato (150 mg, 0,48 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,97 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,04 ml, 0,58 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se mantuvo a 0°C durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1, Rf=0,4) demostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1), proporcionando 129 mg de 2-(3-(acetamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento: 71.1%.

A una mezcla de 2-(3-(acetamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (129 mg, 0,37 mmoles) en metanol (10 ml) y agua (5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (249 mg, 6,22 mmoles) en agua (5 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidroclórico 2 M hasta pH=5-6. Los precipitados se recogieron mediante filtración, se purificaron mediante cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando ácido 2-(3-(acetamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido. (41 mg, rendimiento: 33.1 %). MS (ES+APCI) M+1=339,1.

### Ejemplo 205

#### Ácido 2-(3-((1-etilpirrolidín-2-il)metilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico



A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-il)benzoico (100 mg, 0,29 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (6,7 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (59,7 mg, 0,44 mmoles, 1,5 eq.) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidroclórico (169,7 mg, 0,88 mmoles, 3,0 eq.), seguido de 4-metilmorfolina (89,5 mg, 0,88 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A

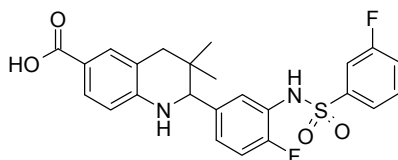


continuación, se añadió (1-etilpirrolidín-2-il)metanamina (0,33 mmol, 1,1 eq.) al matraz y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua, se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y solución hipersalina (3 veces) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 160 mg de 2-(3-((1-etilpirrolidín-2-il)metilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano: metanol=8:1), proporcionando 45 mg de producto deseado en forma de unos polvos amarillos, rendimiento: 34.0%.

Una mezcla de 2-(3-((1-etilpirrolidín-2-il)metilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (44 mg, 0,1 mmoles) en metanol (1,6 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,27 ml, 1,27 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 30 minutos; la LC-MS mostró que la reacción se había completado y que únicamente se había formado el producto deseado. Se concentró el solvente al vacío y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con solución 1 M de ácido hidrocórico. El sólido blanquecino precipitado se recogió mediante filtración, proporcionando 25 mg de ácido 2-(3-((1-etilpirrolidín-2-il)metilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 58.7%. MS (ESI+APCI) M+1=436,3.

### Ejemplo 206

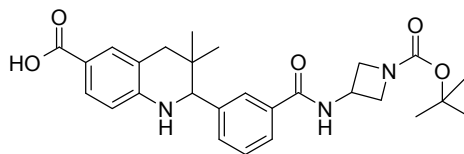
#### Ácido 2-(4-fluoro-3-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



A una mezcla helada de ácido 2-(3-amino-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (0,19 mmoles, 1,0 eq.) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de 3-fluorobencén-1-sulfonilo (0,29 mmoles, 1,5 eq.) bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La cromatografía en capa fina y la LC-MS indicó que el material inicial se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua extraídos con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentraron las capas orgánicas agrupadas y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=1:1), proporcionando ácido 2-(4-fluoro-3-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 65%; MS (ESI+APCI) M+1=473.

### Ejemplo 207

#### Ácido 2-(3-((1-terc-butoxicarbonil)azetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



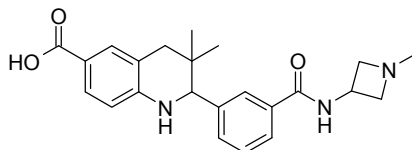
A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (150 mg, 0,44 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (10,0 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (89,2 mg, 0,66 mmoles, 1,5 eq.) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidrocórico (253,0 mg, 1,32 mmoles, 3,0 eq.), seguido de 4-metilmorfolina (133,5 mg, 1,32 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió 3-aminoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (90,9 mg, 0,53 mmoles, 1,2 eq.) al matraz y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua, se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y solución hipersalina (3 veces) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando 234 mg de 2-(3-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, que se utilizó en la etapa siguiente sin necesidad de purificación adicional.

Una mezcla de 2-(3-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (234 mg, 0,44 mmoles teóricos) en metanol (6,8 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (5,3 ml, 5,3 mmoles, 12,0 eq.) se calentó bajo reflujo durante 60 minutos; la LC-MS mostró que la reacción se había

completado y que únicamente se había formado el producto deseado. Se concentró el solvente al vacío y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con solución 1 M de ácido hidroclicórico hasta pH=6. El sólido blanco precipitado se extrajo con tetrahidrofurano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del solvente proporcionó 209 mg de producto en forma de un sólido blanco, que se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo puro), proporcionando 78 mg de ácido 2-(3-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 37.2%. MS (ESI+APCI) M+1=480,2.

### Ejemplo 208

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilazetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico

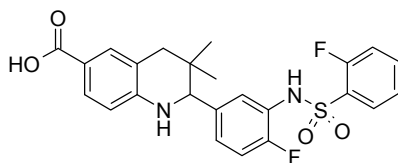


A una suspensión de ácido 3-(6-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en diclorometano (6,7 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (59,7 mg, 0,44 mmoles) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidroclicórico (169,7 mg, 0,88 mmoles), seguido de 4-metilmorfolina (89,5 mg, 0,88 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, se añadió 1-metilazetidín-3-amina (30,5 mg, 0,35 mmoles) al matraz y la mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos adicionales; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua, se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 2% de hidróxido sódico (dos veces) y solución hipersalina (3 veces) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó 129 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilazetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, que se lavó con éter, proporcionando 103 mg del producto deseado en forma de unos polvos blancos, rendimiento: 85.8%.

Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilazetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles) en metanol (3,75 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2,94 ml, 2,94 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas; la LC-MS mostró que la reacción se había completado y que únicamente se había formado el producto deseado. Se concentró el solvente al vacío y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con solución 1 M de ácido hidroclicórico. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, proporcionando 59 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilazetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 61.4%. MS (ESI+APCI) M+1=394,2.

### Ejemplo 209

#### Ácido 2-(4-fluoro-3-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



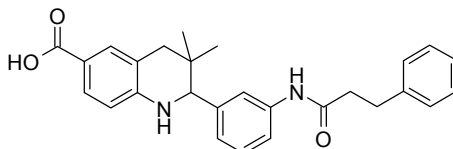
Una mezcla de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato (0,5 g, 0,52 mmoles) en metanol (10 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (26 ml, 26 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 3 horas; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se concentró el solvente al vacío y se acidificó el residuo con solución 1 M de ácido hidroclicórico hasta pH=6. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando 0,48 g de ácido 2-(3-amino-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico con rendimiento cuantitativo.

A una mezcla helada de ácido 2-(3-amino-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (0,19 mmoles, 1,0 eq.) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de 2-fluorobencén-1-sulfonilo (0,29 mmoles, 1,5 eq.) bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La cromatografía en capa fina y la LC-MS indicó que el material inicial se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua extraídos con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentraron las capas orgánicas agrupadas y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=1:1), proporcionando

ácido 2-(4-fluoro-3-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 69%; MS (ESI+APCI) M+1=473.

### Ejemplo 210

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(3-fenilpropanamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico

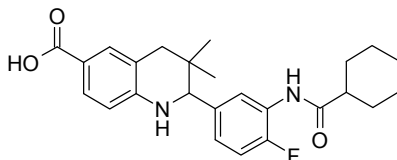


5  
A una mezcla helada de 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato (150 mg, 0,48 mmoles), ácido fenilpropanoico (95 mg, 0,73 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 1,16 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de oxiclورو de fósforo (0,06 ml, 0,63 mmoles). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LC-MS indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el solvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1), proporcionando 220 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(3-fenilpropanamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 90%.

10  
A una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(3-fenilpropanamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (222 mg, 0,50 mmoles) en metanol (6 ml) y agua (3 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (341 mg, 8,53 mmoles) en agua (3 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidroclicórico 2 M hasta pH=5-6. Los precipitados se recogieron mediante filtración, se purificaron mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-(3-(3-fenilpropanamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido. (134 mg, rendimiento: 66.1 %); MS (ES+APCI) M+1-water=411,1 .

### 20 Ejemplo 211

#### Ácido 2-(3-(ciclohexanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

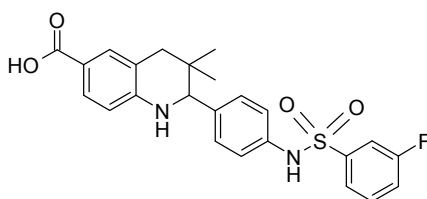


25  
A una mezcla helada de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (0,3 mmoles, 1,0 eq.), ácido ciclopropanocarboxílico (0,46 mmoles, 1,5 eq.), N,N-diisopropiletilamina (0,6 mmoles, 2,0 eq.) en diclorometano (5 ml) se añadió una solución de oxiclورو de fósforo (0,36 mmoles, 1,2 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La LC-MS indicaba que el material inicial se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua extraídos con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentró la capa orgánica agrupada y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 2-(3-(ciclohexanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 86%; MS (ESI+APCI) M+1=439.

35  
Una mezcla de 2-(3-(ciclohexanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (0,26 mmoles, 1,0 eq.) y 4,5 ml de hidróxido sódico (1 mol/l) en 3 ml de metanol se agitó bajo reflujo durante 1 a 2 horas. La LC-MS indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el metanol bajo presión reducida. Se acidificó el residuo hasta pH 5-6 con ácido hidroclicórico 1 M. Se formó una gran cantidad de precipitados y se recogieron mediante filtración, proporcionando ácido 2-(3-(ciclohexanocarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 74%; MS (ESI+APCI) M-1=423.

### Ejemplo 212

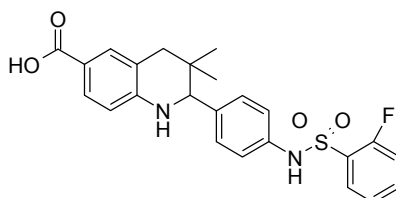
#### 40 Ácido 2-(4-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



5 A una solución de ácido 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (50 mg, 0,17 mmoles) en 5 ml de piridina se añadió cloruro de 3-fluorobencén-1-sulfonilo (41 mg, 0,21 mmoles) a una temperatura inferior a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se eliminó la piridina al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando ácido 2-(4-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo, 43 mg, rendimiento: 62%. MS (ESI+APCI) M+1=455,50.

### Ejemplo 213

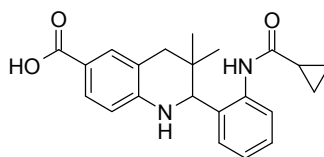
#### Ácido 2-(4-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



10 A una solución de ácido 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (50 mg, 0,17 mmoles) en 5 ml de piridina se añadió cloruro de 2-fluorobencén-1-sulfonilo (41 mg, 0,21 mmoles) a una temperatura inferior a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se eliminó la piridina al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando ácido 2-(4-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo, 43 mg, rendimiento: 62%. MS (ESI+APCI) M+1=455,50.

### Ejemplo 214

#### Ácido 2-(2-(ciclopropanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



20 Una mezcla de 4-aminobenzoato de metilo (4,0 g, 26,5 mmoles) y 2-nitrobenzaldehído (4,2 g, 27,7 mmoles) en tolueno (50 ml) se calentó bajo reflujo con un separador de Dean-Stark durante la noche. La RMN <sup>1</sup>H mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se formó una gran cantidad de sólido amarillo, que se recogió mediante filtración, proporcionando 6,3 g de 4-(2-nitrobenzilidenamino)benzoato de (E)-metilo. Rendimiento: 84%.

25 A una mezcla de 4-(2-nitrobenzilidenamino)benzoato de (E)-metilo (3,26 g, 11,5 mmoles) y trifluorometanosulfonato de itrio (III) (140 mg, 0,27 mmoles) en tetrahidrofurano (28 ml) se añadió aldehído isobutílico (1,9 ml, 20,6 mmoles) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía en capa fina y la LC-MS mostraron que el material inicial se había consumido por completo. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces y las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 1,34 g de 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 32,7%.

35 A una mezcla helada de 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (1,5 g, 4,2 mmoles) y trietilsilano (1,48 g, 12,6 mmoles) en diclorometano (150 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (1,92 g, 16,8 mmoles) en diclorometano (50 ml) durante 45 minutos bajo nitrógeno. La mezcla

se mantuvo a 0°C a temperatura ambiente durante 12 horas. La cromatografía en capa fina y la LC-MS mostraron que el material inicial se había consumido por completo. Se añadió carbonato sódico sólido (2,0 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 minutos y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 1,26 g de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 86%.

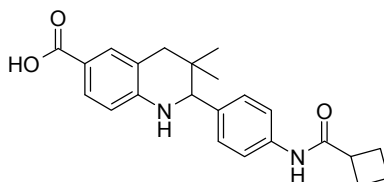
A una mezcla de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (1,26 g, 3,7 mmoles) y hierro en polvo (4,2 g, 74 mmoles) en etanol (30 ml) se añadió una cantidad catalítica de solución concentrada de ácido hidroclicórico, y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La cromatografía en capa fina mostró que la reacción se había completado y se separó la mezcla de reacción mediante filtración. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y el filtrado agrupado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando 1,04 g de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 90%.

A una mezcla helada de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (80 mg, 0,26 mmoles, 1,0 eq.), ácido ciclopropanocarboxílico (33 mg, 0,34 mmoles, 1,5 eq.), N,N-diisopropiletilamina (63 mg, 0,51 mmoles, 2,0 eq.) en diclorometano (4 ml) se añadió una solución de oxiclورو de fósforo (45 mg, 0,31 mmoles, 1,2 eq.). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. La cromatografía en capa fina y la LC-MS indicaron que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentraron las capas orgánicas agrupadas al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1), proporcionando 57 mg de 2-(2-ciclopropanocarboxamido)-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 58%. MS (ESI+APCI) M+1=379.

Una mezcla de 2-(2-(ciclopropanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (57 mg, 0,15 mmoles, 1,0 eq.) y 1,8 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 3,76 mmoles, 25 eq.) en tetrahydrofurano (3 ml) se agitó bajo reflujo durante 3 horas. La cromatografía en capa fina indicó que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el tetrahydrofurano bajo presión reducida y se acidificó el residuo hasta pH=5-6 con ácido hidroclicórico 1 M. Se formó una gran cantidad de precipitados blancos y se recogieron mediante filtración, proporcionando 47 mg de ácido 2-(2-(ciclopropanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 86%. MS (ESI+APCI) M+1=365.

### Ejemplo 215

#### Ácido 2-(4-(ciclobutanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico

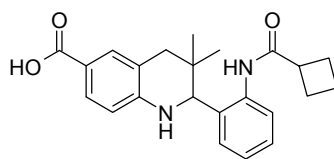


A una solución de 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmoles), ácido ciclobutanocarboxílico (0,025 ml, 0,24 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,32 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió oxiclورو de fósforo (0,02 ml, 0,24 mmoles) mediante una jeringa a una temperatura inferior a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. Se eliminó el solvente y se lavó el residuo con diclorometano/éter de petróleo, y se recogió el precipitado, proporcionando 2-(4-ciclobutanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo, 42 mg, rendimiento: 67%.

A una mezcla de 2-(4-(ciclobutanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (42 mg, 0,21 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (1,5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (133 mg, 2,63 mmoles) en agua (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo hasta completarse la reacción (seguimiento mediante cromatografía en capa fina). Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidroclicórico 2 M hasta pH=1. Los precipitados se recogieron mediante filtración, proporcionando 30 mg de ácido 2-(4-ciclobutanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 84%. MS (ESI+APCI) M+1=379,2.

### Ejemplo 216

#### Ácido 2-(2-(ciclobutanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico

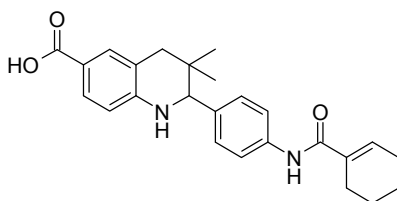


5 A una mezcla helada de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (80 mg, 0,26 mmoles, 1,0 eq.), ácido ciclobutanocarboxílico (36 mg, 0,34 mmoles, 1,5 eq.), N,N-diisopropiletilamina (63 mg, 0,51 mmoles, 2,0 eq.) en diclorometano (4 ml) se añadió una solución de oxiclورو de fósforo (45 mg, 0,31 mmoles, 1,2 eq.). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. La cromatografía en capa fina y la LC-MS indicaron que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentraron las capas orgánicas agrupadas al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1), proporcionando 54 mg de 2-(2-(ciclobutanocarboxamido)-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 53%. MS (ESI+APCI) M+1=393,2.

15 Una mezcla de 2-(2-(ciclobutanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (54 mg, 0,14 mmoles, 1,0 eq.) y 1,8 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 3,57 mmoles, 25 eq.) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó bajo reflujo durante 3 horas. La cromatografía en capa fina indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el tetrahidrofurano bajo presión reducida y se acidificó el residuo hasta pH=5-6 con ácido hidroclicórico 1 M. Se formó una gran cantidad de precipitados blancos y se recogieron mediante filtración, proporcionando 40 mg de ácido 2-(2-(ciclobutanocarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 76%. MS (ESI+APCI) M+1=379.

#### Ejemplo 217

20 **Ácido 2-(4-(ciclohex-1-encarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico**

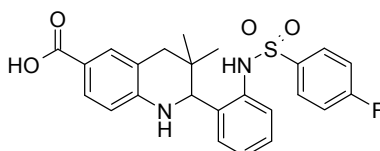


25 A una solución de 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,48 mmoles), ácido ciclohex-1-encarboxílico (73 mg, 0,58 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,2 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió oxiclورو de fósforo (0,06 ml, 0,58 mmoles) mediante una jeringa a una temperatura inferior a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. Se eliminó el solvente y se lavó el residuo con diclorometano/éter de petróleo, y se recogió el precipitado, proporcionando 2-(4-(ciclohex-1-én-carboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo, 130mg, rendimiento: 60%.

30 Una mezcla de 2-(4-(ciclohex-1-én-carboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (217 mg, 0,52 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (1,5 ml) tratada con una solución de hidróxido sódico (353 mg, 2,63 mmoles) en agua (1,5 ml) se calentó bajo reflujo hasta completarse la reacción (seguimiento mediante cromatografía en capa fina). Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidroclicórico 2 M hasta pH=1. Los precipitados se recogieron mediante filtración, proporcionando 100 mg de ácido 2-(4-(ciclohex-1-én-carboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 35 53 %. MS (ESI+APCI) M+1=405,2.

#### Ejemplo 218

**Ácido 2-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico**

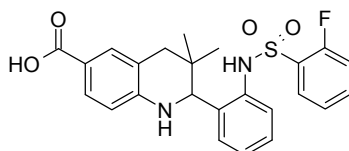


5 A una mezcla helada de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (60 mg, 0,19 mmoles, 1,0 eq.) y piridina (0,3 ml, 3,8 mmoles, 20 eq.) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de 4-fluorobencén-1-sulfonilo (51 mg, 0,29 mmoles, 1,5 eq.) bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La cromatografía en capa fina y la LC-MS indicó que el material inicial se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua extraídos con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentraron las capas orgánicas agrupadas y se purificó el residuo en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1), proporcionando 66 mg de 2-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 74%; MS (ESI+APCI) M+1=469.

10 Una mezcla de 2-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (66 mg, 0,14 mmoles, 1,0 eq.) y 1,4 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 2,8 mmoles, 20 eq.) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó bajo reflujo durante 3 horas. La cromatografía en capa fina indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el tetrahidrofurano bajo presión reducida y se acidificó el residuo hasta pH=5-6 con ácido hidrocórico 1 M. Se formó una gran cantidad de precipitados blancos y se recogieron mediante filtración, proporcionando 48 mg de ácido 2-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 76%. MS (ESI+APCI) M+1=455.

### Ejemplo 219

#### Ácido 2-(2-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

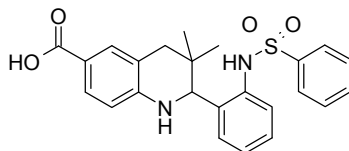


20 A una mezcla helada de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (60 mg, 0,19 mmoles, 1,0 eq.) y piridina (0,3 ml, 3,8 mmoles, 20 eq.) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de 2-fluorobencén-1-sulfonilo (51 mg, 0,29 mmoles, 1,5 eq.) bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La cromatografía en capa fina y la LC-MS indicó que el material inicial se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua extraídos con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentraron las capas orgánicas agrupadas y se purificó el residuo en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1), proporcionando 62 mg de 2-(2-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 70%; MS (ESI+APCI) M+1=469.

30 Una mezcla de 2-(2-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (62 mg, 0,13 mmoles, 1,0 eq.) y 1,4 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 2,7 mmoles, 20 eq.) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó bajo reflujo durante 3 horas. La cromatografía en capa fina indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el tetrahidrofurano bajo presión reducida y se acidificó el residuo hasta pH=5-6 con ácido hidrocórico 1 M. Se formó una gran cantidad de precipitados blancos y se recogieron mediante filtración, proporcionando 47 mg de ácido 2-(2-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 79%. MS (ESI+APCI) M+1=455.

### Ejemplo 220

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(2-(1-fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico

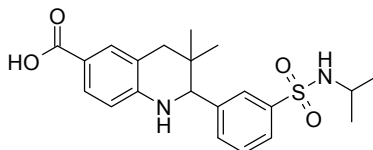


40 A una mezcla helada de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (60 mg, 0,19 mmoles, 1,0 eq.) y piridina (0,3 ml, 3,8 mmoles, 20 eq.) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (51 mg, 0,29 mmoles, 1,5 eq.) bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La cromatografía en capa fina y la LC-MS indicó que el material inicial se había consumido por completo. La reacción se inactivó con 20 ml de agua extraídos con acetato de etilo (20 mlx2). Se concentraron las capas orgánicas agrupadas y se purificó el residuo en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1), proporcionando 70 mg de 3,3-dimetil-2-(2-(1-fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido; rendimiento: 85%; MS (ESI+APCI) M+1=451.

Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (70 mg, 0,16 mmoles, 1,0 eq.) y 1,6 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 3,3 mmoles, 20 eq.) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó bajo reflujo durante 3 horas. La cromatografía en capa fina indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el tetrahidrofurano bajo presión reducida y se acidificó el residuo hasta pH=5-6 con ácido hidrocórico 1 M. Se formó una gran cantidad de precipitados blancos y se recogieron mediante filtración, proporcionando 58 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 83%. MS (ESI+APCI) M+1=437.

### Ejemplo 221

#### Ácido 2-(3-(N-isopropilsulfamoil)fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



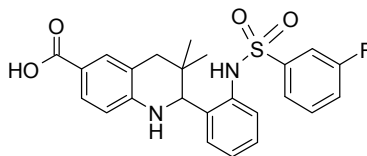
En una solución bajo agitación de cloruro cuproso (90 mg, 0,91 mmoles) en ácido acético (60 ml) se burbujeó gas dióxido de azufre durante 6 horas a temperatura ambiente. Una mezcla de 2-(3-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (992 mg, 3,20 mmoles) en ácido hidrocórico conc. (30 ml) y ácido acético (10 ml) se agitó durante 1 hora. Tras enfriar a -10°C, una solución de nitrato sódico (334 mg, 4,84 mmoles) en agua (7 ml) se añadió gota a gota a una temperatura inferior a -10°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -10°C. La solución salina-dióxido de azufre preparada se añadió a la solución anteriormente indicada a -10°C. Tras la adición, la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó sobre 100 g de hielo triturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (40 ml, cuatro veces). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (40 ml, dos veces), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml, dos veces) y solución hipersalina saturada (40 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó mediante filtración sulfato de magnesio anhidro, y el solvente orgánico se evaporó bajo presión reducida, proporcionando 1,0 g de 2-(3-(clorosulfonil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo. MS (ESI+APCI) M+1 =394.

A una solución bajo agitación de 2-(3-(clorosulfonil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (393 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió propán-2-amina (60 mg, 1,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (258 mg, 2,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se purificó en cromatografía preparativa en capa fina proporcionó 245 mg de 2-(3-(N-isopropilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo, que se utilizó directamente.

A una solución bajo agitación de 2-(3-(N-isopropilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (245 mg, 0,59 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió Pd/C al 10% (130 mg). La mezcla se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub>. Tras la filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 120 mg de 2-(3-(N-isopropilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato en forma de un jarabe. (Rendimiento: 28%, tres etapas).

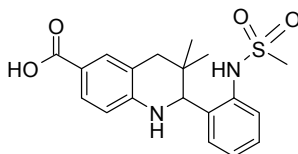
A una solución bajo agitación de 2-(3-(N-isopropilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,288 mmoles) en metanol/tetrahidrofurano (4 ml/4 ml) se añadió hidróxido sódico 1 N (4,32 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. Se eliminó el solvente orgánico y se disolvió el residuo en agua. La capa acuosa se acidificó hasta pH=4. Los precipitados se filtraron y se redisolviaron en tetrahidrofurano, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el sulfato de magnesio anhidro y, tras la evaporación, el residuo se trató con diclorometano, proporcionando ácido 2-(3-(N-isopropilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (rendimiento: 28%). MS (ESI+APCI) M+1=403,1.



**Ejemplo 222****Ácido 2-(2-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico**

5 A una solución bajo agitación de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,22 mmoles, 1,0 eq.) en piridina (5 ml) y diclorometano (20 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-fluorobencén-1-sulfonilo (940 mg, 4,83 mmoles, 1,5 eq.) en diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La cromatografía en capa fina y la LC-MS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se inactivó con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, proporcionando 1,987 g de 2-(2-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (piridina incluida) en forma de sólido amarillo pálido, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

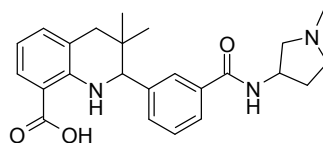
15 A una solución bajo agitación de 2-(2-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (1,99 g, 4,2 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahydrofurano/metanol (25 ml/25 ml) se añadió hidróxido sódico (24 ml, 22,63 mmoles, 5,4 eq.). La mezcla se calentó bajo reflujo y se agitó durante 5 horas. La LC-MS indicaba que se había consumido 2005467-032-01. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua. La capa acuosa se basificó hasta pH=4 con ácido hidroclicórico 1 M. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando 1,357 g de ácido 2-(2-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanquecino, rendimiento: 92,7% (en 2 etapas). MS (ESI+APCI) M+1=455,2.

**Ejemplo 223****Ácido 3,3-dimetil-2-(2-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico**

25 A una solución bajo agitación de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,22 mmoles, 1,0 eq.) en piridina (5 ml, 0,0644 ml, 20,0 eq.) y diclorometano (20 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo en diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La cromatografía en capa fina y la LC-MS mostraron que se había completado la reacción. La mezcla se inactivó con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mlx2). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, proporcionando 1,475 g de 3,3-dimetil-2-(2-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (piridina incluida) en forma de sólido amarillo pálido, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 A una solución bajo agitación de 3,3-dimetil-2-(2-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (1,475 g, 3,769 mmoles) en tetrahydrofurano/metanol (30 ml/30 ml) se añadió hidróxido sódico (26,5 ml, 53,126 mmoles, 14,1 eq.). La mezcla se calentó bajo reflujo y se agitó durante 0,5 horas. La LC-MS indicaba que se había completado la reacción. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua. La capa acuosa se basificó hasta pH=4 con ácido hidroclicórico 1 M. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando 1,45 g de ácido 3,3-dimetil-2-(2-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanquecino, rendimiento: 86,3% (en 2 etapas). MS (ESI+APCI) M+1=375,1.

**Ejemplo 224**

**Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilpirrolidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico**

5 A una mezcla de 2-aminobenzoato de metilo (0,77 g, 5,1 mmoles) y 3-formilbenzoato de bencilo (1,23 g, 5,1 mmoles) en tetrahidrofurano (20,5 ml) se añadió aldehído isobutílico (0,48 g, 6,68 mmoles), seguido de trifluorometanosulfonato de itrio (III) (159 mg, 0,26 mmoles), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente  
 10 bajo una atmósfera de nitrógeno durante 23 horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=10: 1) mostró que la reacción prácticamente se había completado. La reacción se inactivó con solución hipersalina y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=20: 1), proporcionando 0,66 g de 2-(3-(benciloxicarbonil)fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-8-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

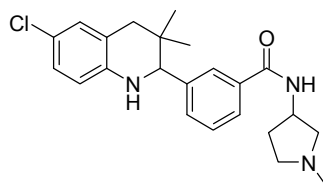
15 A una solución de 2-(3-(benciloxicarbonil)fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-8-carboxilato de metilo (0,66 g, 1,49 mmoles), trietilsilano (0,5 g, 4,3 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de ácido trifluoroacético (0,69 g, 6,1 mmoles), que se vertió en un embudo de introducción, bajo nitrógeno con enfriamiento con hielo. Tras completarse la adición, la mezcla resultante se dejó que se calentase nuevamente hasta la temperatura ambiente de modo natural durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=20: 1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se basificó con carbonato sódico  
 20 sólido hasta pH=6 y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=25: 1), proporcionando 109 mg de 2-(3-(benciloxicarbonil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-8-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillento, rendimiento: 39.6%.

25 Una mezcla de 2-(3-(benciloxicarbonil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-8-carboxilato de metilo (108 mg, 0,25 mmoles), Pd/C (31,6 mg) en metanol/tetrahidrofurano (V/V=1/1, 10 ml) se trató con H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 19 horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=5: 1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla se separó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando 73 mg de sólido blanco, que se recristalizó a partir de diclorometano/hexano, proporcionando 63 mg de ácido 3-(8-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico en forma de unos polvos blancos. Rendimiento: 73.8%.

30 A una suspensión de ácido 3-(8-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (63 mg, 0,19 mmoles) en diclorometano (5,0 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (37,6 mg, 0,28 mmoles) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidroclórico (106,7 mg, 0,56 mmoles), seguido de 4-metilmorfolina (56,3 mg, 0,56 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora; seguidamente se añadió 1-metilpirrolidín-3-amina (27,9 mg, 0,28 mmoles) al matraz y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h  
 35 adicional; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (dos veces) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 5% de hidróxido sódico (dos veces) y agua (3 veces) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando 76 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilpirrolidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-8-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, que se utilizó en la etapa siguiente sin necesidad de purificación adicional.

40 Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilpirrolidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-8-carboxilato de metilo (76 mg, 0,18 mmoles) en metanol (2,7 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 2,34 ml, 2,34 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas; la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el solvente al vacío y se acidificó el residuo con solución de ácido hidroclórico 1 N hasta la precipitación de una gran cantidad de sólido blanco, que se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó al vacío, proporcionando 28 mg de  
 45 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilpirrolidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-8-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 38%. MS (ESI+APCI) M+1=408,2.

**Ejemplo 225****3-(6-Cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)-N-(1-metilpirrolidín-3-il)benzamida**



5 A una solución de 4-cloroanilina (512 mg, 2 mmoles) y 3-formilbenzoato de bencilo (960 mg, 2 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió aldehído isobutílico (158 mg, 2,4 mmoles, 1,2 eq.), seguido de eterato de trifluoruro de boro (0,16 ml, 0,2 mmoles, 0,1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se separó. La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío, proporcionando el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna utilizando éter de petróleo/acetato de etilo=20:1 como eluyente, proporcionando 456 mg de 3-(6-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoato de bencilo (rendimiento: 34%) en forma de sólido amarillo. MS (ESI+APCI) M+1=422,4.

10 A un tubo sellado se añadió 3-(6-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoato de bencilo (1,98 g, 4,70 mmoles), diclorometano (25 ml) y trietilsilano (1,10 g, 9,40 mmoles, 2,0 eq.), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (1,61 g, 14,11 mmoles, 3,0 eq.). El tubo sellado se calentó a 60°C durante 16 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y se separó. La capa orgánica se secó y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna utilizando éter de petróleo/acetato de etilo=20:1, proporcionando 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoato de bencilo, 914 mg (rendimiento: 47,9%) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI+APCI) M+1=406,2.

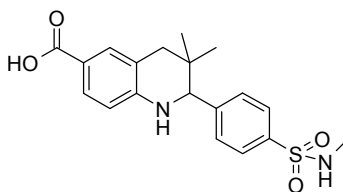
20 Una mezcla de 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoato de bencilo (914 mg, 2,25 mmoles) de bencilo en metanol (30 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 17 ml, 34 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se acidificó con solución 2 N de ácido hidrocórico hasta pH=2. El sólido blanco precipitado se recogió, proporcionando 539 mg de ácido 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (rendimiento: 76%) en forma de unos polvos blancos.

25 A una suspensión de ácido 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)benzoico (361 mg, 1,07 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadió N-hidroxibenzotriazol (218 mg, 1,61 mmoles, 1,5 eq.), seguido de la adición de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida de ácido hidrocórico (616 mg, 3,22 mmoles, 3,0 eq.) y 4-metilmorfolina (326 mg, 3,22 mmoles, 3,0 eq.). Cuarenta minutos después, se añadió el intermediario activo formado y se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadió agua para inactivar la reacción y se lavó la capa orgánica con hidróxido sódico 1 N y después solución hipersalina. Las capas orgánicas separadas se secaron y se evaporaron, proporcionando 398 mg de la mezcla 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)-N-metilpirrolidín-3-il)benzamida (85%) y 3-(6-cloro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-2-il)-N-(1-metilpirrolidín-3-il)benzamida (15%), que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 A la mezcla de 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)-N-(1-metilpirrolidín-3-il)benzamida (85%) y 3-(6-cloro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-2-il)-N-(1-metilpirrolidín-3-il)benzamida (15%) (300 mg) en metanol/tetrahidrofurano (7,5 ml/7,5 ml) se añadió borohidruro sódico (0,5 g). La mezcla se agitó durante 2 horas y el solvente se eliminó al vacío. Se disolvió el residuo en tetrahidrofurano, se lavó con solución hipersalina y se separó. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina utilizando diclorometano/metanol=10:1, proporcionando 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)-N-(1-metilpirrolidín-3-il)benzamida, 80 mg (rendimiento: 32%) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI+APCI) M+1=398,2.

### Ejemplo 226

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(4-(N-metilsulfamoyl)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



40 La preparación de solución de dióxido de azufre-ácido acético-cloruro cuproso (60 mg, 0,60 mmoles) se disolvió en ácido acético (60 ml), y seguidamente se continuó haciendo pasar el dióxido de azufre por la mezcla de reacción durante más de 2 horas. La mezcla de reacción adquirió un color azul.

Síntesis de sal diazonio: se disolvió 2-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (624 g, 2,01 mmoles) en ácido acético (6 ml) y ácido hidroclicórico concentrado (18 ml) en un baño de hielo y se enfrió hasta -15°C. A continuación, se añadió nitrato sódico (208 mg, 3,02 mmoles) en agua (4 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. Se agitó vigorosamente durante más de una hora, manteniendo la temperatura por debajo de -10°C.

5 La solución de dióxido de azufre-ácido acético se añadió gota a gota a la mezcla de reacción de la sal diazonio en un baño de hielo y se enfrió a -10°C. Tras completarse la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente durante tres días. Se añadió la mezcla de reacción gota a gota a una gran cantidad de agua helada. Precipitó una gran cantidad de sólido amarillo. El filtrado y la torta de filtración se lavaron con agua helada. El sólido amarillo era el producto deseado, 2-(4-(clorosulfonil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo  
10 (603 mg, rendimiento: 76.6%). MS (ES+APCI) M+1=392,1.

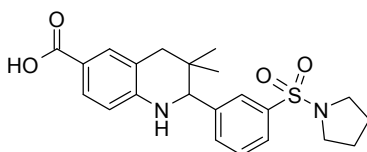
En un matraz de fondo redondo se añadió gota a gota una mezcla de 2-(4-(clorosulfonil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (396 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) a una mezcla de hidroclicórico de metilamina (68 mg, 1,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,0 mmoles) en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua  
15 varias veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró y se concentró, proporcionando 3,3-dimetil-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo (190 mg). MS (ES+APCI) M+1=389,1.

En un matraz de fondo redondo se añadió Pd/C (100 mg, 40%) a una solución de 3,3-dimetil-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (230 mg, 0,81 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml). La mezcla resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 10 horas bajo presión de H<sub>2</sub>. Se filtró y se concentró, proporcionando 3,3-dimetil-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco (190 mg). MS (ES+APCI) M+1=389,1.

En un matraz de fondo redondo, una mezcla de 3,3-dimetil-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (190 mg, 0,49 mmoles) en metanol (20 ml) y agua (2 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico (332 mg, 8,3 mmoles) en agua (3 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. Se eliminó el metanol al vacío. El residuo se acidificó con ácido hidroclicórico 2 M hasta pH=5-6. Los precipitados se recogieron mediante filtración, se purificaron mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo=1:1), proporcionando ácido 3,3-dimetil-2-(4-N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico (40 mg, rendimiento: 21.9 %). MS (ES+APCI) M+1=375,1.

### 30 Ejemplo 227

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-ilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



A una solución bajo agitación de pirrolidina (38 mg, 0,54 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (116 mg, 0,90 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadió 2-(3-(clorosulfonil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (175 mg, 0,45 mmoles) en partes. La solución amarilla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 163 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-ilsulfonil)fenil)-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo, que se utilizó directamente.

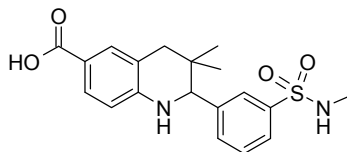
Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-ilsulfonil)fenil)-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (140 mg, 0,328 mmoles) en metanol/tetrahidrofurano (6 ml/6 ml) se trató con H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche. La LC-MS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se separó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando 110,9 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-ilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo, rendimiento: 78,9%.

A una solución bajo agitación de 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-ilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (57 mg, 0,133 mmoles) en metanol/tetrahidrofurano (2 ml/2 ml) se añadió solución acuosa 1 M (2,0 ml, 2,0 mmoles); la LC-MS indicó que se había consumido 2005467-009-01. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa se basificó hasta pH=4 con solución 1 M de ácido hidroclicórico. El sólido precipitado se

filtró y se secó, proporcionando 35,5 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-ilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 64.4%. MS (ESI+APCI) M+1=415,1.

### Ejemplo 228

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico



5

Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (175 mg, 0,438 mmoles) en metanol/tetrahidrofurano (9,5 ml/9,5 ml) se trató con H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche. La LC-MS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se separó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo=5:1), proporcionando 143,2 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo, rendimiento: 81.2%.

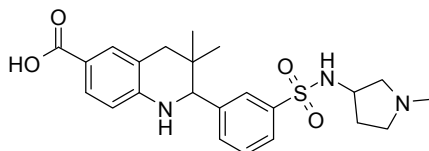
10

A una solución bajo agitación de 3,3-dimetil-2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (75 mg, 0,19 mmoles) en tetrahidrofurano/metanol (2,5 ml/2,5 ml) se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2,89 ml, 2,89 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo y se agitó durante 1,5 horas. La LC-MS indicaba que se consumía 2005467-012-01. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua. La capa acuosa se basificó hasta pH=4 con solución 1 M de ácido hidrocórico. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando 56,7 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 78.5%.MS (ESI+APCI) M+1=375,2.

15

### Ejemplo 229

#### Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-metilpirrolidín-3-il)sulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico



25

A una solución bajo agitación de 1-metilpirrolidín-3-amina (52 mg, 0,52 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (112 mg, 0,86 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadió 2-(3-(clorosulfonil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (170 mg, 0,43 mmoles) en partes. La solución amarilla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 152 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(N-(1-metilpirrolidín-3-il)sulfamoil)fenil)-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo, que se utilizó directamente.

30

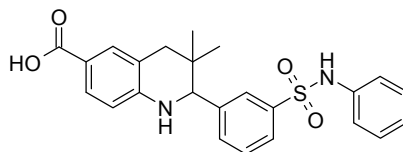
Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(N-(1-metilpirrolidín-3-il)sulfamoil)fenil)-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (152 mg, 0,33 mmoles) y Pd/C al 10% (100 mg) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> a 30°C. Tras la filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 140 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(N-(1-metilpirrolidín-3-il)sulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco. (Rendimiento: 92%).

35

A una solución bajo agitación de 3,3-dimetil-2-(3-(N-(1-metilpirrolidín-3-il)sulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxilato de metilo (140 mg, 0,31 mmoles) en metanol/tetrahidrofurano (5 ml/5 ml) se añadió hidróxido sódico 1 N (4,59 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2,5 horas. Se eliminó el solvente orgánico y se disolvió el residuo en agua. La capa acuosa se acidificó hasta pH=4. Los precipitados se filtraron, se disolvieron en tetrahidrofurano y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el sulfato de magnesio anhidro, y tras la evaporación, el residuo se trató con acetato de etilo, proporcionando 40 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-(1-metilpirrolidín-3-il)sulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico. (Rendimiento: 29%). MS(ESI+APCI) M+1=444,2.

40

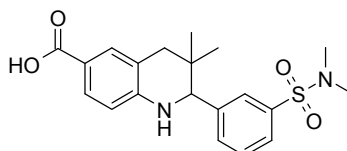
### Ejemplo 230

**Ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-fenilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico**

5 A una solución bajo agitación de anilina (50 mg, 0,52 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (122 mg, 0,86 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadió 2-(3-(clorosulfonil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (170 mg, 0,43 mmoles) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 170 mg de 3,3-dimetil-2-(3-(N-fenilsulfamoil)fenil)-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo, que se utilizó directamente.

10 Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(3-(N-fenilsulfamoil)fenil)-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (170 mg, 0,38 mmoles) y Pd/C al 10% (150 mg) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> a 30°C. Tras la filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 130 mg de metil-éster de ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilsulfamoil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico.

15 A una solución bajo agitación de 3,3-dimetil-2-(3-(N-fenilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (130 mg, 0,29 mmoles) en metanol/tetrahidrofurano (5 ml/5 ml) se añadió hidróxido sódico 1 N (4,33 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2,5 horas. Se eliminó el solvente orgánico y se disolvió el residuo en agua. La capa acuosa se acidificó hasta pH=4. Los precipitados se filtraron y se disolvieron en tetrahidrofurano, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el sulfato de magnesio anhidro y, tras la evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 80 mg de producto crudo, que se recristalizó a partir de diclorometano y éter, proporcionando 40 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-fenilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico. (Rendimiento: 32%). MS(ESI+APCI) M+1=437,1.

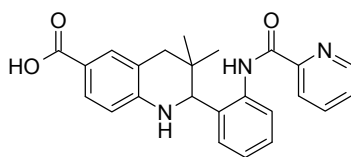
**Ejemplo 231****Ácido 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico**

25 A una solución bajo agitación de hidrocloreuro de dimetilamina (82 mg, 1,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (388 mg, 3,0 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadió una solución de 2-(3-(clorosulfonil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (394 mg, producto crudo) en diclorometano (4 ml). La mezcla se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 100 mg de 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo, que se utilizó directamente.

30 Una mezcla de 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles) y Pd/C al 10% (100 mg) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> a 30°C. Tras la filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, proporcionando 80 mg de 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un producto crudo.

35 A una solución bajo agitación de 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (149 mg, 0,37 mmoles) en metanol/tetrahidrofurano (5 ml/5 ml) se añadió hidróxido sódico 1 N (5,6 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2,5 horas. Se eliminó el solvente orgánico y se disolvió el residuo en agua. La capa acuosa se acidificó hasta pH=4. Los precipitados se filtraron, se disolvieron en tetrahidrofurano y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el sulfato de magnesio anhidro, y tras la evaporación, el residuo se trató con acetato de etilo, proporcionando 29 mg de ácido 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico. (Rendimiento: 20%). MS (ESI+APCI) M+1=389,1.

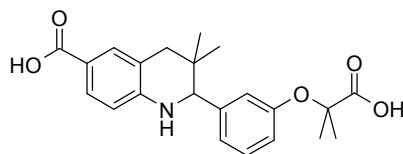
**Ejemplo 232****Ácido 3,3-dimetil-2-(2-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico**



- 5 A una mezcla helada de 2-(2-aminofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (60 mg, 0,19 mmoles, 1,0 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (50 mg, 0,38 mmoles, 2,0 eq.) en 4 ml de diclorometano se añadió gota a gota cloruro de picolinoilo (40 mg, 0,29 mmoles, 1,5 eq.) en diclorometano (1 ml). A continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La cromatografía en capa fina y la LC-MS indicó que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1), proporcionando 44 mg de 3,3-dimetil-2-(2-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido gris; rendimiento: 60%. MS (ESI+APCI) M+1=416,2.
- 10 Una mezcla de 3,3-dimetil-2-(2-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (44 mg, 0,1 mmoles, 1,0 eq.) y 1,3 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 2,6 mmoles, 25 eq.) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó bajo reflujo durante 3 horas. La cromatografía en capa fina indicaba que el material inicial se había consumido por completo. Se eliminó el tetrahidrofurano bajo presión reducida y se acidificó el residuo hasta pH=5-6 con ácido hidrocórico 1 M. A continuación, se formó una gran cantidad de precipitados blancos y se recogieron mediante filtración, proporcionando 30 mg de ácido 3,3-dimetil-2-(2-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico en forma de un sólido blanco, rendimiento: 65%. MS (ESI+APCI) M+1=402.
- 15

### Ejemplo 233

#### Ácido 2-(3-(2-carboxipropán-2-iloxi)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico



- 20 A una solución bajo agitación de 4-aminobenzoato de metilo (381 mg, 2,5 mmoles) y 2-(3-formilfenoxi)-2-metilpropanoato de metilo (555 mg, 2,5 mmoles) en tolueno (30 ml) se sometió a tamices moleculares de aproximadamente 4 Å en una columna dotada de una trampa Dean-Stark. La mezcla se agitó y se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. La RMN <sup>1</sup>H indicó que se había consumido el material inicial. Se evaporó el solvente y se utilizó el residuo directamente en la etapa siguiente.
- 25 A una solución de 4-(3-(1-metoxi-2-metil-1-oxopropán-2-iloxi)bencilidenamino)benzoato de (E)-metilo (888 mg, 2,5 mmoles) y trifluorometanosulfonato de itrio (III) (5 ml) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió una solución de aldehído isobutílico (216 mg, 3,0 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando 150 mg de 4-hidroxi-2-(3-(1-metoxi-2-metil-1-oxopropán-2-iloxi)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco. (Rendimiento: 48% (2 etapas).
- 30 Una mezcla de 4-hidroxi-2-(3-(1-metoxi-2-metil-1-oxopropán-2-iloxi)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (510 mg, 1,19 mmoles) y trietilsilano (400 mg, 3,44 mmoles) en diclorometano (6 ml) se agitó y se enfrió con un baño de hielo. Una solución de ácido trifluoroacético (554 mg, 4,86 mmoles) en diclorometano (6 ml) se añadió lentamente a la mezcla. La mezcla de reacción se trató con carbonato sódico y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo=15: 1), proporcionando 230 mg de 2-(3-(1-metoxi-2-metil-1-oxopropán-2-iloxi)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo. (Rendimiento: 47%).
- 35 A una solución de 2-(3-(1-metoxi-2-metil-1-oxopropán-2-iloxi)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolín-6-carboxilato de metilo (230 mg, 0,56 mmoles) en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió Pd/C al 10% (100 mg). La mezcla se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> durante 13 horas. Se eliminó el Pd/C mediante filtración. El filtrado se concentró, proporcionando 216 mg de 2-(3-(1-metoxi-2-metil-1-oxopropán-2-iloxi)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo en forma de jarabe. (Rendimiento: 93%).
- 40

- 45 A una solución de 2-(3-(1-metoxi-2-metil-1-oxopropán-2-iloxi)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo (216 mg, 0,52 mmoles) en metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (8 ml) se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (7,87 ml). La mezcla se agitó y se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se concentró, se disolvió

5 en agua y se acidificó hasta pH=4 con ácido hidroclicóric 1 M. El sólido precipitado se filtró y se redisolvió en tetrahidrofurano, y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la evaporación del solvente orgánico, el residuo se trató con diclorometano, proporcionando 60 mg de ácido 2-(3-(2-carboxipropán-2-iloxi)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico en forma de un sólido blanco. Rendimiento de aislado: 30%; MS(ESI+APCI) M+1=384.

### Ejemplo 234

#### Ensayo Quest™ de ADP para activadores de AMPK

10 El presente método evalúa la actividad de proteína quinasa activada por AMP (AMPK) mediante la detección de la acumulación de producto ADP utilizando un kit Quest de ADP y determinando los valores de  $E_{30}$  de los activadores moleculares de pequeño tamaño de AMPK. El kit Quest de ADP (DiscoverX, Fremont, CA) se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$  antes de su utilización. Antes de cada experimento, se descongeló el kit (que incluía tampón de ensayo, solución estándar de ADP, reactivo A y reactivo B) y se equilibró a la temperatura ambiente. Se dispensaron los reactivos de Quest de ADP en alícuotas de un solo uso y se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Las concentraciones de compuesto típicamente se encontraban comprendidas entre 0 y 100  $\mu\text{M}$ , obtenidas mediante dilución de 2 veces. Las  
15 concentraciones de AMP de control de referencia se encontraban comprendidas entre 0,98  $\mu\text{M}$  y 1 mM. En un ensayo, se descongela y se equilibra el tampón de ensayo, el reactivo A y el reactivo B con la temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la utilización. Se mezcla ATP, sustrato péptido SAMS y compuesto, y se introducen en la placa de ensayo de 384 pocillos. Se añaden los reactivos A y B según el protocolo del kit de ensayo. Se incuba la  
20 placa de ensayo a temperatura ambiente durante 30 minutos tras la adición de la mezcla, seguido de la adición de proteína AMPK (Invitrogen, CA) para iniciar la reacción de fosforilación de AMPK. Simultáneamente, las reacciones con el activador AMP de AMPK en ausencia de enzima se incluyen como control de blanco. Se realiza un seguimiento de la señal de fluorescencia de la reacción y se registra en Envision en modo cinético con longitud de onda de excitación de 530 nm y longitud de onda de emisión de 590 nm. Se calcula y se analiza utilizando Prism 5.0 el valor  $E_{30}$ , definido como el factor de activación de AMPK para fosforilar el péptido SAMS sin y con un activador a  
25 la concentración de 30  $\mu\text{M}$ .

Los compuestos de fórmula (I) presentaban valores de  $E_{30}$  de entre 1 y 20. Los compuestos preferentes presentaban valores de  $E_{30}$  de entre 1 y 5; los compuestos preferentes adicionales presentaban valores de  $E_{30}$  de entre 1,5 y 5; los compuestos preferentes todavía adicionales presentaban valores de  $E_{30}$  de entre 2 y 5.

Los compuestos de los ejemplos 1 a 233 presentaban los  $E_{30}$  siguientes.

Ejemplo nº	$E_{30}$
Ejemplo 1	1,43
Ejemplo 2	1,42
Ejemplo 3	1,33
Ejemplo 4	1,33
Ejemplo 5	1,32
Ejemplo 6	1,31
Ejemplo 7	1,31
Ejemplo 8	1,29
Ejemplo 9	1,28
Ejemplo 10	1,27
Ejemplo 11	1,25
Ejemplo 12	1,22
Ejemplo 13	1,21
Ejemplo 14	1,2
Ejemplo 15	3,59
Ejemplo 16	1,59
Ejemplo 17	1,45
Ejemplo 18	1,41



ES 2 454 866 T3

Ejemplo 19	1,38
Ejemplo 20	1,25
Ejemplo 21	1,42
Ejemplo 22	1,39
Ejemplo 23	1,32
Ejemplo 24	1,3
Ejemplo 25	1,29
Ejemplo 26	1,27
Ejemplo 27	1,24
Ejemplo 28	2,5
Ejemplo 29	1,34
Ejemplo 30	1,45
Ejemplo 31	1,33
Ejemplo 32	1,38
Ejemplo 33	1,22
Ejemplo 34	1,15
Ejemplo 35	1,41
Ejemplo 36	1,37
Ejemplo 37	2,19
Ejemplo 38	2,12
Ejemplo 39	1,36
Ejemplo 40	1,35
Ejemplo 41	1,35
Ejemplo 42	1,31
Ejemplo 43	1,29
Ejemplo 44	2,67
Ejemplo 45	2,41
Ejemplo 46	1,46
Ejemplo 47	1,23
Ejemplo 48	2,62
Ejemplo 49	2,25
Ejemplo 50	1,61
Ejemplo 51	1,42
Ejemplo 52	1,35
Ejemplo 53	1,33
Ejemplo 54	1,28
Ejemplo 55	1,28
Ejemplo 56	1,26
Ejemplo 57	1,25
Ejemplo 58	1,22
Ejemplo 59	1,2
Ejemplo 60	1,2

ES 2 454 866 T3

Ejemplo 61	1,61
Ejemplo 62	1,61
Ejemplo 63	1,56
Ejemplo 64	1,48
Ejemplo 65	1,46
Ejemplo 66	1,42
Ejemplo 67	1,38
Ejemplo 68	1,33
Ejemplo 69	1,28
Ejemplo 70	1,23
Ejemplo 71	1,22
Ejemplo 72	1,21
Ejemplo 73	1,21
Ejemplo 74	1,19
Ejemplo 75	1,19
Ejemplo 76	1,47
Ejemplo 77	1,42
Ejemplo 78	1,79
Ejemplo 79	1,33
Ejemplo 80	1,72
Ejemplo 81	2,85
Ejemplo 82	1,5
Ejemplo 83	1,35
Ejemplo 84	1,25
Ejemplo 85	1,29
Ejemplo 86	2,74
Ejemplo 87	1,3
Ejemplo 88	1,35
Ejemplo 89	1,3
Ejemplo 90	1,44
Ejemplo 91	1,31
Ejemplo 92	1,23
Ejemplo 93	1,32
Ejemplo 94	1,33
Ejemplo 95	1,56
Ejemplo 96	1,5
Ejemplo 97	1,46
Ejemplo 98	1,44
Ejemplo 99	1,42
Ejemplo 100	1,4
Ejemplo 101	1,4
Ejemplo 102	1,4

ES 2 454 866 T3

Ejemplo 103	1,37
Ejemplo 104	1,36
Ejemplo 105	1,35
Ejemplo 106	1,3
Ejemplo 107	1,29
Ejemplo 108	1,29
Ejemplo 109	1,24
Ejemplo 110	1,24
Ejemplo 111	1,24
Ejemplo 112	1,22
Ejemplo 113	1,21
Ejemplo 114	1,21
Ejemplo 115	1,2
Ejemplo 116	1,2
Ejemplo 117	1,7
Ejemplo 118	1,64
Ejemplo 119	1,5
Ejemplo 120	1,5
Ejemplo 121	1,42
Ejemplo 122	1,39
Ejemplo 123	1,36
Ejemplo 124	1,34
Ejemplo 125	1,33
Ejemplo 126	1,28
Ejemplo 127	1,26
Ejemplo 128	1,26
Ejemplo 129	1,25
Ejemplo 130	1,25
Ejemplo 131	1,24
Ejemplo 132	1,23
Ejemplo 133	1,2
Ejemplo 134	1,32
Ejemplo 135	1,31
Ejemplo 136	1,3
Ejemplo 137	1,26
Ejemplo 138	1,21
Ejemplo 139	1,38
Ejemplo 140	1,34
Ejemplo 141	1,3
Ejemplo 142	1,54
Ejemplo 143	1,33
Ejemplo 144	1,25

ES 2 454 866 T3

Ejemplo 145	1,22
Ejemplo 146	1,21
Ejemplo 147	1,35
Ejemplo 148	1,3
Ejemplo 149	1,26
Ejemplo 150	1,22
Ejemplo 151	1,66
Ejemplo 152	1,41
Ejemplo 153	1,27
Ejemplo 154	1,24
Ejemplo 155	1,19
Ejemplo 156	1,66
Ejemplo 157	1,36
Ejemplo 158	1,34
Ejemplo 159	1,31
Ejemplo 160	1,23
Ejemplo 161	1,21
Ejemplo 162	1,2
Ejemplo 163	3,68
Ejemplo 164	1,78
Ejemplo 165	1,53
Ejemplo 166	1,43
Ejemplo 167	1,4
Ejemplo 168	1,39
Ejemplo 169	1,38
Ejemplo 170	1,36
Ejemplo 171	1,36
Ejemplo 172	1,34
Ejemplo 173	1,24
Ejemplo 174	1,54
Ejemplo 175	1,5
Ejemplo 176	1,44
Ejemplo 177	1,4
Ejemplo 178	1,36
Ejemplo 179	1,33
Ejemplo 180	1,32
Ejemplo 181	1,31
Ejemplo 182	1,26
Ejemplo 183	1,25
Ejemplo 184	1,24
Ejemplo 185	1,22
Ejemplo 186	1,21

ES 2 454 866 T3

Ejemplo 187	1,38
Ejemplo 188	1,32
Ejemplo 189	1,31
Ejemplo 190	1,3
Ejemplo 191	1,27
Ejemplo 192	1,27
Ejemplo 193	1,26
Ejemplo 194	1,25
Ejemplo 195	1,25
Ejemplo 196	1,25
Ejemplo 197	1,22
Ejemplo 198	1,2
Ejemplo 199	1,18
Ejemplo 200	1,58
Ejemplo 201	1,42
Ejemplo 202	1,22
Ejemplo 203	1,53
Ejemplo 204	1,4
Ejemplo 205	1,38
Ejemplo 206	1,33
Ejemplo 207	1,32
Ejemplo 208	1,3
Ejemplo 209	1,28
Ejemplo 210	1,27
Ejemplo 211	1,41
Ejemplo 212	1,28
Ejemplo 213	1,27
Ejemplo 214	1,41
Ejemplo 215	1,38
Ejemplo 216	1,36
Ejemplo 217	1,27
Ejemplo 218	2,53
Ejemplo 219	2,57
Ejemplo 220	1,89
Ejemplo 221	1,33
Ejemplo 222	2,09
Ejemplo 223	1,94
Ejemplo 224	1,43
Ejemplo 225	1,64
Ejemplo 226	1,32
Ejemplo 227	1,2
Ejemplo 228	1,38

Ejemplo 229	1,33
Ejemplo 230	1,27
Ejemplo 231	1,31
Ejemplo 232	1,28
Ejemplo 233	1,29

**Ejemplo A**

Un compuesto de fórmula (I) puede utilizarse de un modo conocido *per se* a modo del ingrediente activo para la producción de tabletas que presentan la composición siguiente:

5		<u>En cada tableta</u>
	Ingrediente activo	200 mg
	Celulosa microcristalina	155 mg
	Almidón de maíz	25 mg
	Talco	25 mg
10	Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
		425 mg

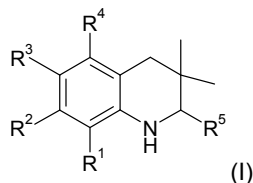
**Ejemplo B**

Un compuesto de fórmula (I) puede utilizarse de un modo conocido *per se* a modo del ingrediente activo para la producción de cápsulas que presentan la composición siguiente:

15		<u>En cada cápsula</u>
	Ingrediente activo	100,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
	Talco	4,5 mg
20	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		220,0 mg

## REIVINDICACIONES

- 1 Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5  $R^1$  es hidrógeno, halógeno, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo o cicloalquilsulfonilaminocarbonilo,

$R^2$  es hidrógeno, halógeno o carboxilo,

- 10  $R^3$  es hidrógeno, halógeno, carboxilo, haloalquilo, ciano, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, cicloalquilsulfonilaminocarbonilo, carboxialquilamino(alquil)carbonilo, alquil(hidroxi)pirrolidinilcarbonilo o carboxilpirrolidinilcarbonilo,

$R^4$  es hidrógeno, carboxilo, alquilsulfonilaminocarbonilo o cicloalquilsulfonilaminocarbonilo,

- 15  $R^5$  es piridinilo, piridinilo sustituido, morfolinilpiridinilo, fenilo o fenilo sustituido, en la que piridinilo sustituido y fenilo sustituido son piridinilo y fenilo sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, halofenilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ciano, carboxilo, cicloalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, fenilaminosulfonilo, halofenilsulfonilamino, fenilo, alquilfenilo, alcoxifenilo, cianofenilo, alquilaminocarbonilfenilo, alquilsulfonilfenilo, pirrolidinilo, piridinilcarbonilamino, morfolinilo, alquilmorfolinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo, alquilcarbonilpiperazinilo, alquilfenilpiperazinilo, halofenilpiperazinilo, oxopirrolidinilo, dioximidazolidinilo, oxoimidazolidinilo, alquiloimidazolidinilo, feniloimidazolidinilo, 2-oxo-oxazolidín-3-ilo, alquil-2-oxo-oxazolidín-3-ilo, fenilalquil-2-oxo-oxazolidín-3-ilo, dioxopiperazinilo, alquildioxopiperazinilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxialquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, alquilpirrolidinilaminocarbonilo, tetrahidrofuranilaminocarbonilo, alquilpirrolidinilalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilazetidini-
- 20 laminocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, cicloalquilsulfonilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, alquilazetidilaminocarbonilo, haloazetidililo, alquilpirrolidinilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, pirazinilaminocarbonilo, aminoalcoxialquilo, aminoalcoxi, carboxialcoxi, carboxialcoxialquilo, alquiltetrazolilo, fenilalquiltetrazolilo, alquilaminosulfonilo, alquilfenilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, cicloalque-
- 25 nilcarbonilamino, fenilcarbonilamino, fenilalquilcarbonilamino, alquilaminoalquilamino, 7-bencil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido[3,4-d]pirimidín-3-ilo, alquilamino, hidroxialquilamino, carboxialquilamino, carboxilcicloalquilamino, alquilaminocarbonilalquilamino, aminocarbonil(alquil)amino, morfolinilcarbonilalquilamino, alquilpiperazinilcarbonilalquilamino, alquilaminosulfonilamino, alquilcarbonilaminofenilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, aminocarbonilamino, morfolinilcarbonilamino, pirrolidinilcarbonilamino, piperidinilcarbonilamino,
- 30 alquilpiperazinilcarbonilamino, fenilalquilaminocarbonilamino, halofenilcarbonilamino, halofenilaminocarbonilamino, pirazinilcarbonilamino, alquilpiperazinilo, pirrolidinilsulfonilo y alquilpirrolidinilaminosulfonilo,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que se excluye la 3,3-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

- 40 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es hidrógeno, carboxilo o alcoxicarbonilo.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que  $R^1$  es hidrógeno, carboxilo o metoxicarbonilo.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^2$  es hidrógeno.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R^3$  es halógeno, carboxilo, haloalquilo, ciano, alquilsulfonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo o cicloalquilsulfonilaminocarbonilo.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>3</sup> es flúor, cloro, carboxilo, trifluorometilo, ciano, metilsulfonilo, metilsulfonilaminocarbonilo o ciclopropilsulfonilaminocarbonilo.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno, carboxilo, metilsulfonilaminocarbonilo o ciclopropilsulfonilaminocarbonilo.
- 5 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>5</sup> es fenilo sustituido, en el que fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, alquilsulfonilamino y fenilsulfonilamino. halofenilsulfonilamino, alquilfenilo, pirrolidinilo, morfolinilo, alquilpiperazinilo, alquilfenilpiperazinilo, alquiloimidazolidinilo, alquil-2-oxo-oxazolidin-3-ilo, aminocarbonilo, alquilaminoalquilaminocarbonilo, alquilpirrolidinilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminoalquilamino, alquilamino, carboxilalquilamino, carboxilcicloalquilamino y alquilaminocarbonilalquilamino.
- 10
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>5</sup> es fenilo sustituido, en el que fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, metilo, metilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, fluorofenilsulfonilamino, terc-butilfenilo, pirrolidinilo, morfolinilo, metilpiperazinilo, dimetilfenilpiperazinilo, metilfenilpiperazinilo, metiloxoimidazolidinilo, isopropil-2-oxo-oxazolidin-3-ilo, aminocarbonilo, dimetilaminoetilaminocarbonilo, metilpirrolidinilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, isopropilcarbonilamino, metilamino(etil)(metil)amino, dimetilamino, carboxilpropilamino, carboxilciclopropilamino y metilaminocarbonilpropilamino.
- 15
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado de entre:
- 20 ácido 2-[3-(3-bencil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico ;  
 [3-(6-cloro-8-ciclopropánsulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenil]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico;  
 ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(piridín-3-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 3,3-dimetil-2-{3-[(piridín-2-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico acid;  
 25 ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(pirazín-2-carbonil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 ácido 2-[3-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 ácido 2-(3-carbonil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 N-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;  
 3-(6-Metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-N-fenil-benzamida;  
 30 [3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido propán-2-sulfónico;  
 [3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenil]-amida de ácido pirazín-2-carboxílico;  
 ácido 2-(3-benzoilamino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 ácido 2-{3-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 35 ácido 3,3-dimetil-2-(3-fenilcarbamoil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 ácido 3,3-dimetil-2-[3-(3-metil-2-oxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 ácido 2-[3-(2,5-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;



- ácido 2-[3-(2,4-dioxo-imidazolidíne-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(morfolíne-4-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(piperidín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 5 ácido {[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxil]-metil-amino}-acético;
- ácido 1-[3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxil]-pirrolidín-2-carboxílico;
- ácido 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoilamino)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-3-fenil-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(4-metil-piperazín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 10 ácido 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(trimetil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-ureido)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 15 ácido 2-[3-(1-isopropil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(2-amino-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4,4-dimetil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-[(pirrolidín-1-carbonil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3,3-dietil-ureido)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 20 ácido 2-[3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-[3-(6-ciano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2,N-dimetil-propionamida;
- ácido 2-[3-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 25 ácido 2-[3-(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-2-oxo-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-[1,1-dimetil-2-(4-metil-piperazín-1-il)-2-oxo-etilamino]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 30 N-isopropil-2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propionamida;
- ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3,3-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-[5-(4-terc-butil-fenil)-piridín-3-il]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

- 2-[3-(6-ciclopropánsulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2,N-dimetil-propionamida;
- ácido 2-[3-(6-metanosulfonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- N-[2-(4'-terc-butil-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 5 N-[2-(3-dimetilamino-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-(4'-ciano-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- [2-(3,5-difluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- ácido 2-(2-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 10 [2-(2-fluoro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- ácido 2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- [2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- N-[2-(3-cloro-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 15 [2-(4-fluoro-3-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- N-[2-(4-fluoro-3-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- [2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- 20 N-[2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- [2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 25 [3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- N-[3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- [2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- 30 N-[2-(3-metoxi-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- N-[2-(3-ciano-5-morfolín-4-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- [2-(3-ciclohexil-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- ácido 2-(3-fluoro-5-piperazín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 35 ácido 3,3-dimetil-2-(4-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

- [3,3-dimetil-2-(4-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- N-[3,3-dimetil-2-(4-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 5 N-[2-[3-fluoro-5-(4-isopropil-piperazín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-[2-[3-fluoro-5-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 10 metil éster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(1-metil-1-metilcarbamoil-etilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-acetil-piperazín-1-il)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- 15 ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- N-[2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-[2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 20 [2-(4'-isopropoxi-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- ácido 2-[3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-(2-[3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 25 N-(2-[3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-metanosulfonamida;
- (2-[3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil)-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- 30 N-(6-Cloro-2-[3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil)-metanosulfonamida;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico;
- N-[3,3-Dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 35 [3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropan-sulfónico;
- [3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido etanosulfónico;

- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- [6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- 5 ácido 3,3-dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-[3,3-Dimetil-2-(3-piperazín-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- N-[6-Cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-metanosulfonamida;
- {2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- 10 ácido 2-[3-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- (3-hidroxi-3-metil-pirrolidín-1-il)-[2-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-il]-metanona;
- ácido 3,3-dimetil-2-piridín-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-{3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- 15 ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico;
- ácido 8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- [3,3-dimetil-2-(5-morfolín-4-il-piridín-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- 20 N-[8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- {3,3-dimetil-2-[3-(2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- [6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- 25 N-[6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-((S)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-{3-[metil-(2-metilamino-etil)-amino]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico;
- ácido 2-[3-(R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 30 N-{2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-((S)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- {2-[3-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico;

- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-{2-[3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- 5 {3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- {2-[3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- 10 N-{3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-2,3-dioxo-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- {2-[3-((S)-4-bencil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- [8-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- 15 ácido 7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico;
- N-[7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-(7-bencil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido[3,4-d]pirimidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-7-carboxílico;
- 20 [7-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- {6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil}-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- ácido 6-cloro-2-(4'-isopropil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- 25 [6-cloro-2-(4'-dimetilamino-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- [2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- 30 N-[2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carbonil]-metanosulfonamida;
- {2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-amida de ácido ciclopropansulfónico;
- N-{2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-(5-bencil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- 35 ácido 2-[3-(5-etil-tetrazol-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- N-[7-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida;
- [8-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropansulfónico;

- ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- {2-[3-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- 5 N-{2-[3-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- N-{3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida;
- [2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- N-[2-(4'-terc-Butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida;
- 10 ácido 3,3-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4'-isopropilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- terc-butilamida de ácido 3'-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-2-il)-bifenil-4-carboxílico;
- 15 [2-(4'-metanosulfonil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- ácido 2-(4'-terc-butilcarbamoil-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[2-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[2-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 20 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(tetrahydrofurán-3-ilcarbamoil) fenil)-1,2,3,4- tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-(fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(4-acetamidofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 25 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(ciclobutilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(isopropilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-fluoro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(fenilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 30 ácido 2-(3-ciclopropilsulfonilcarbamoil)-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-cloro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilsulfonilcarbamoil)-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;

- ácido 2-(4-fluoro-3-(picolinamido)-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(4-fluorobenzamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-(4-metilfenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 5 ácido 2-(3-benzamido-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-benzamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(ciclopropancarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 10 ácido 2-(3-(ciclopropán-carboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(2-cloro-4-fluorobenzamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(piperidín-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(2-metoxietilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 15 ácido 2-(3-(ciclobutancarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-cloro-3-(ciclohexancarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(ciclopentancarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 3,3-dimetil-2-(3-(pirazín-2-ilcarbamoil)-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxilato de metilo;
- ácido 2-(4-(ciclohexancarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 20 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(2-fenilacetamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-carbamoilfenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-benzamido-5-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 25 ácido 2-(3-acetamidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-((1-etilpirrolidín-2-il)metilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-fluoro-3-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(1-(terc-butoxycarbonil)azetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 30 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metilazetidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-fluoro-3-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;

- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(3-fenilpropanamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(ciclohexancarboxamido)-4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 5 ácido 2-(2-(ciclopropancarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(ciclobutanecarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(2-(ciclobutanecarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4-(ciclohex-1-enecarboxamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 10 ácido 2-(2-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(N-isopropilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(2-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(2-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 15 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metil pirrolidín-3-ilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-8-carboxílico;
- 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-il)-N-(1-metilpirrolidín-3-il)benzamida;
- ácido 3,3-dimetil-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(pirrolidín-1-ilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- 20 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-(1-metilpirrolidín-3-il)sulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(N-fenilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-(N, N-dimetilsulfamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(2-(picolinamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico; y
- ácido 2-(3-(2-carboxipropán-2-iloxi)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico.
- 25 11. A compound according to any one of claims 1 to 10 selected from
- ácido 2-[2-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-acetil-piperazín-1-il)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;
- 30 [2-(4'-isopropoxy-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopro-  
pansulfónico;
- ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;

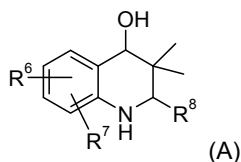


- ácido 2-[3-(6-metanosulfonyl-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-(2-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- 5 ácido 2-[3-(6-metanosulfonilaminocarbonil-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-[3-(3,3-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- N-[2-(4'-terc-butil-5-fluoro-bifenil-3-il)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- ácido 2-[3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- ácido 2-[3-(6-ciano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;
- 10 ácido 2-(2-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín -6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(2-(metilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- metiléster de ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico;
- 15 ácido 2-[2-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico;
- [6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico;
- 20 [2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- 3-(6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-il)-N-(1-metilpirrolidín-3-il)benzamida;
- N-[6-fluoro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carbonil]-metanosulfonamida;
- N-[2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- 25 N-[2-(3-dimetilamino-5-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-metanosulfonamida;
- [2-(3-fluoro-5-pirrolidín-1-il-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carbonil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
- ácido 3,3-dimetil-2-[3-(3-metil-2-oxo-imidazolidín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(3-carbamoilfenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;
- 30 ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-(3-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-5-carboxílico;
- ácido 3,3-dimetil-2-(3-metil-5-morfolín-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-6-carboxílico;
- ácido 2-(4'-terc-butil-bifenil-3-il)-6-cloro-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolín-8-carboxílico;
- ácido 2-(4-fluoro-3-isobutiramidofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-6-carboxílico;

- ácido 3,3-dimetil-2-(3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;  
 ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico;  
 ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2-[3-(4-o-tolil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-8-carboxílico;  
 ácido 2-[3-((S)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidín-3-il)-fenil]-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 5 ácido 3,3-dimetil-2-[3-[metil-(2-metilamino-etil)-amino]-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico;  
 ácido 3,3-dimetil-2-(3-(fenilsulfonilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carboxílico; y  
 N-{3,3-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-6-carbonil}-metanosulfonamida.

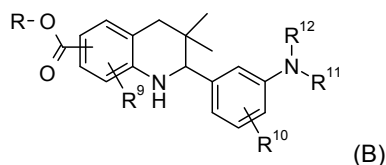
12. Procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende una de las etapas siguientes:

10 a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



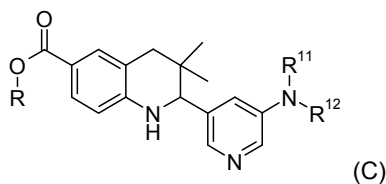
en presencia de trietilsilano y un ácido,

b) la reacción de un compuesto de fórmula (B)



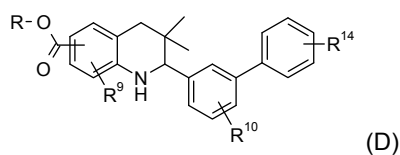
15 en la presencia de una base,

c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)



en la presencia de una base,

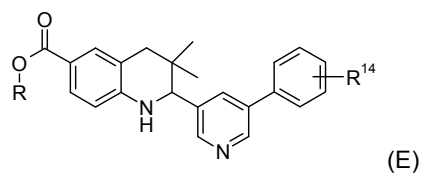
d) la reacción de un compuesto de fórmula (D)



20

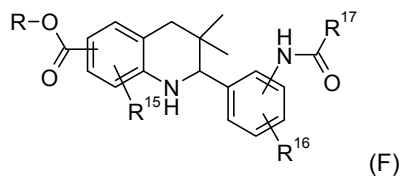
en la presencia de una base,

e) la reacción de un compuesto de fórmula (E)



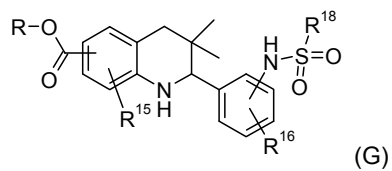
en la presencia de una base,

f) la reacción de un compuesto de fórmula (F)



5 en la presencia de una base,

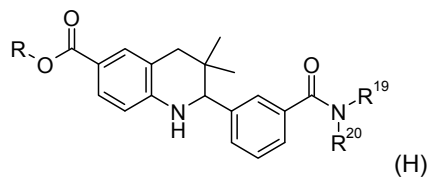
g) la reacción de un compuesto de fórmula (G)



en la presencia de una base,

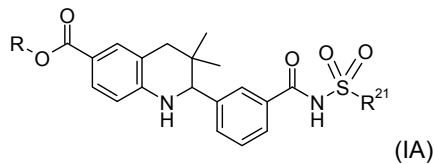
h) la reacción de un compuesto de fórmula (H)

10



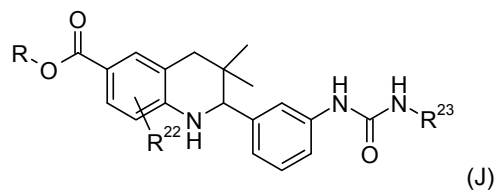
en la presencia de una base,

i) la reacción de un compuesto de fórmula (IA)



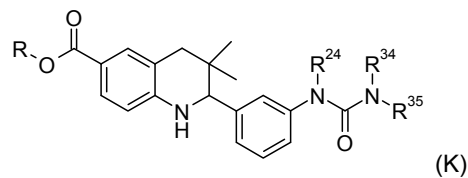
en la presencia de una base,

15 j) la reacción de un compuesto de fórmula (J)



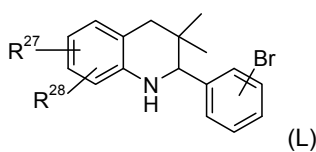
en la presencia de una base,

k) la reacción de un compuesto de fórmula (K)



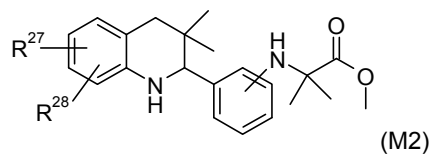
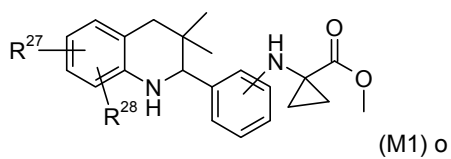
en la presencia de una base,

5 l) la reacción de un compuesto de fórmula (L)



en presencia de una fuente de cobre, un ligando y una base,

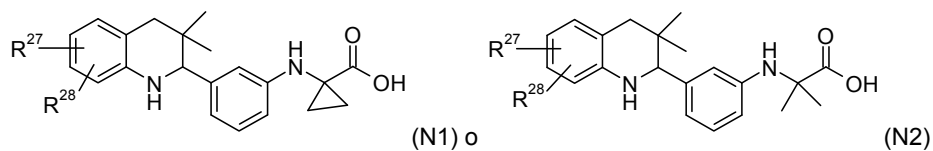
m) la reacción de un compuesto de fórmula (M1) o (M2)



10

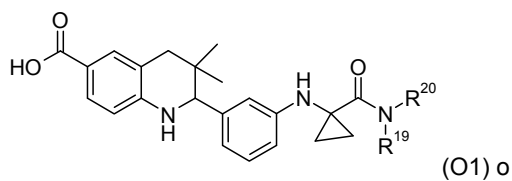
en la presencia de una base,

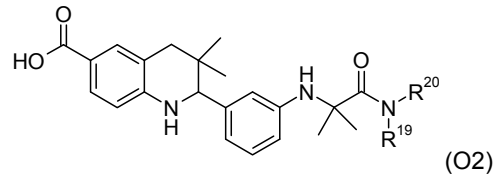
n) la reacción de un compuesto de fórmula (N1) o (N2)



en presencia de  $\text{NHR}^{19}\text{R}^{20}$ , un reactivo de acoplamiento y una base,

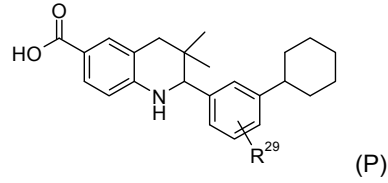
15 o) la reacción de un compuesto de fórmula (O1) o (O2)





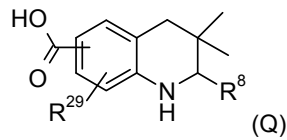
con  $R^{21}SO_2NH_2$  en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y una base,

p) la reacción de un compuesto de fórmula (P)



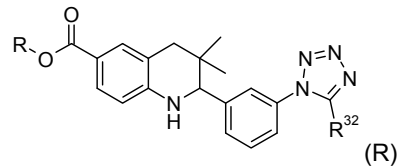
5 con  $R^{21}SO_2NH_2$  en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y una base,

q) la reacción de un compuesto de fórmula (Q)



con  $NHR^{30}R^{31}$  en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base,

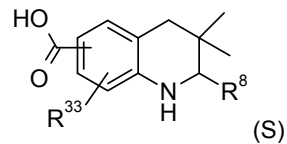
r) la reacción de un compuesto de fórmula (R)



10

en la presencia de una base,

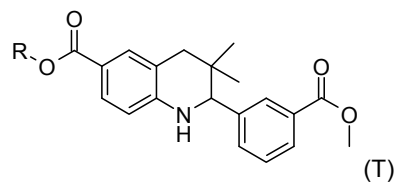
s) la reacción de un compuesto de fórmula (S)



con  $NH_2SO_2R^{21}$  en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y una base,

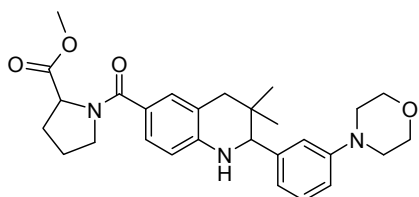
15

t) la reacción de un compuesto de fórmula (T)

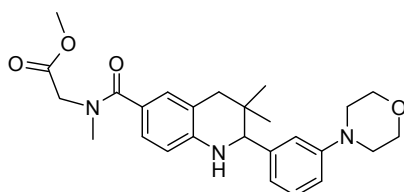


en la presencia de una base,

u) la reacción de un compuesto de fórmula (U1) o (U2)



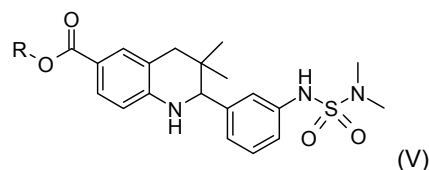
(U1) o



(U2)

en la presencia de una base,

v) la reacción de un compuesto de fórmula (V)

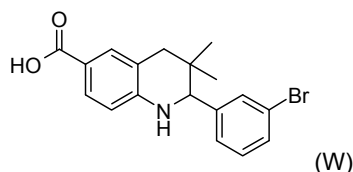


(V)

5

en la presencia de una base, o

w) la reacción de un compuesto de fórmula (W)



(W)

con  $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$  en presencia de una fuente de cobre, un ligando y una base,

10 en la que  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilsulfonilo, ciano y alcoxicarbonilo;  $\text{R}^8$  es piridinilo, fenilo o fenilo sustituido;  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{29}$  y  $\text{R}^{33}$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y halógeno;  $\text{R}^{10}$  es hidrógeno, halógeno, ciano, metilo o alcoxilo;  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo o  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman una amina o amida cíclica;  $\text{R}^{14}$  es halógeno, alquilo, alcoxilo, ciano, alquilsulfonilo, alquilamino o aminocarbonilo;  $\text{R}^{17}$  es alquilo, fenilo, fenilo sustituido con halógeno o piridinilo;  $\text{R}^{18}$  es alquilo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno;  $\text{R}^{19}$  y  $\text{R}^{20}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo, aminoalquilo, fenilo, halofenilo, piridinilo y pirazinilo;  $\text{R}^{21}$  es alquilo o fenilo;  $\text{R}^{23}$  es fenilo;  $\text{R}^{24}$  es alquilo;  $\text{R}^{27}$  y  $\text{R}^{28}$  se seleccionan independientemente de entre halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilsulfonilo y alcoxicarbonilo;  $\text{R}^{30}$  y  $\text{R}^{31}$  se seleccionan independientemente de entre alquilo o  $\text{R}^{30}$  y  $\text{R}^{31}$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman una amina cíclica;  $\text{R}^{32}$  es alquilo o fenilalquilo;  $\text{R}^{34}$  y  $\text{R}^{35}$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo;  $\text{R}^{34}$  y  $\text{R}^{35}$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman una amina cíclica; y R es metilo o etilo.

15

20

25

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un portador terapéuticamente inerte.