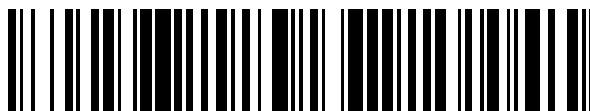


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 479 718**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/48** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2011** **E 11730935 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014** **EP 2588458**

54 Título: **Nuevos derivados de tetrahidroquinolina**

30 Prioridad:

**02.07.2010 WO PCT/CN2010/074931**

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

**24.07.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHEN, LI;**  
**FENG, LICHUN;**  
**HE, YUN;**  
**HUANG, MENGWEI;**  
**LIU, YONGFU;**  
**YUN, HONGYING y**  
**ZHOU, MINGWEI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 479 718 T3

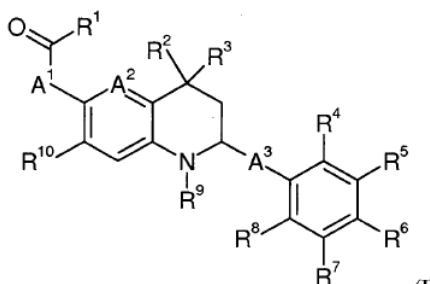
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

La presente invención, se refiere a compuestos los cuales son activadores para la proteína quinasa activada mediante AMP (AMP-K), y los cuales son de utilidad en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades que se encuentran relacionadas con la regulación de la AMPK, tales como las consistentes en la obesidad, la dislipidemia, la hiperglicemia, la diabetes del tipo 1 ó del tipo 2, y los cánceres.

La invención, se refiere, de una forma particular, a un compuesto de la fórmula (I).



en donde,

A<sup>1</sup>, se encuentra ausente, o es -CH<sub>2</sub>-;

A<sup>2</sup>, es nitrógeno ó -CH-;

A<sup>3</sup>, se encuentra ausente ó es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup>, es hidroxilo ó NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo, alqueno y fenilo;

ó R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran éstas unidas, forman cicloalquilo;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, alquilsufonilo, morfolinilo, piperazinilo y alquilpiperazinilo;

R<sup>9</sup>, es hidrógeno, alquilo, bencilo ó alquilaminocarbonilo;

R<sup>10</sup>, es hidrógeno ó halógeno

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, oxetanilo, alquilpiperidinilo, 1,1-dioxotiaminomorfolinilalquilo ó bencilpiperidinilo;

ó R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman morfolinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo, alquilsulfonilpiperazinilo, alquilhidroxipirrolidinilo, ó hidroxialquilpirrolidinilo, o una sal o un éster de éstos, farmacéuticamente aceptable.

La invención, se refiere, también, a un procedimiento para la fabricación de estos nuevos compuestos, y medicamentos que los contienen. Los compuestos de la presente invención, tienen un efecto de activación en la proteína quinasa activada por MAP (adenosina monofosfato), el cual tiene como resultado unos menores niveles de glucosa y de lípidos en sangre. La presente invención, se refiere así, de este modo, al uso de tales tipos de compuestos, para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades que se encuentran relacionadas con la regulación de la AMPK, tales como la obesidad, la dislipidemia, la hiperglicemia, la diabetes tipo 1 ó tipo 2, y los cánceres.

La obesidad y la diabetes del tipo 2, la hipertensión, y la enfermedad cardiovascular, son enfermedades las cuales se caracterizan por causar unos serios trastornos en el metabolismo de la glucosa o de los lípidos, los cuales afectan gravemente a la salud y a la calidad de vida de los individuos afectados. Adicionalmente, además, se conoce el hecho de que, el metabolismo del cáncer, es diferente con respecto al metabolismo celular normal. La prevalencia incrementante de estas enfermedades, conlleva la tarea urgente, en cuanto al hecho de descubrir nuevos fármacos objetivizados como diana, para el tratamiento de estos síndromes.

La proteína quinasa activada mediante AMP, actúa como un sensor y regulador de energía, celular. Ésta actúa mediante un incremento en factor de relación AMP : ATP, inducida mediante un estrés metabólico, señales hormonales y de nutrientes y otros mecanismos celulares, tales como la fosforilación y la interacción proteína - proteína. Una vez activada, la AMPK, pone en marcha las trayectorias catabólicas, las cuales generan la ATP, y cierra las trayectorias anabólicas que consumen ATP, mediante la aguda regulación de la actividad de las enzimas clave, en el metabolismo y la regulación crónica de la expresión de factores fundamentales de transcripción (Hardie, DG. Nature reviews 8 (2007b), 774-785; Woods, A et al. Molecular and cellular biology, - Biología celular y molecular -, 20 (2000), 6704-6711). La evidencia del crecimiento de los efectos reguladores de la AMPK sobre el metabolismo de la glucosa y del metabolismo, convierte a ésta en un potencial objetivo para el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico y el cáncer (Carling, D. Trends Biochem Sci 29(2004), 18-24; Hardie, DG. Annual review of pharmacology and toxicology, - Revista anual de farmacología y toxicología -, 47 (2007a), 185-210; Kahn, BB et al.

Cell metabolism 1, - Metabolismo celular, 1, - (2005), 15-25; Long, YC et al. The Journal of clinical investigation, - Diario de investigación clínica -, 116 (2006), 1776-1783).

A los niveles fisiológicos, este concepto, se ha venido apoyando y respaldando, mediante dos adipocinas, la leptina y la adiponectina, ejerciendo, ambas, unos efectos excelentes sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos (Friedman, JM y Halaas, JL. Nature 395 (1998), 763-770; Muoio, DM et al. Diabetes 46 (1997), 1360-1363; Yamauchi, T et al. Nature medicine, - Medicina natural -, 7 (2001), 941-946). Estudios que se ha realizado recientemente, sugieren el hecho de 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 de los músculos, mediante la activación de la AMPK directamente, y a través de la trayectoria hipotalámica – adrenérgica (Minokoshi, Y et al. Nature 415 (2002), 339-343). La adiponectina, estimula la absorción de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos, in vitro, mediante la activación de la AMPK. De una forma adicional, ésta estimula el efecto hipoglicémico, mediante la reducción de la expresión de la PPECK y la G6Pasa, mientras que, la administración del adenovirus  $\alpha$ 1 negativo, dominante, invierte el efecto in vivo (Yamauchi, T et al. Nature medicine 8 (2002), 1288-1295).

Al nivel farmacológico, el concepto de AMPK, como un potencial objetivo o diana, para el tratamiento del síndrome metabólico, se ha apoyado y respaldado adicionalmente, mediante el descubrimiento de dos clases mayores de fármacos antidiabéticos existentes: las tiazolidinedionas (la rosiglitazona, la troglitazona y la pioglitazona) y las biguanidas (la metformina y la fenformina), activan la AMPK, en células cultivadas e in vivo. La rosiglitazona, se considera, de una forma tradicional, como siendo agonista de PPAR $\gamma$ , y ejerce sus efectos antidiabéticos, a través de la diferenciación de los adipocitos (Semple, RK et al. The Journal of clinical investigation -, Diario de investigación clínica -, 116 (2006), 581-589). Recientes descubrimientos, indican el hecho de que, la AMPK, puede encontrarse involucrada en los efectos antidiabéticos de la rosiglitazona (Brunmair, B et al. The Journal of biological chemistry 277 (2002), 25226-25232; Kadowaki, T et al. The Journal of clinical investigation, - Diario de investigación clínica -, 116(2006), 1784-1792). En el caso de la metformina, un agente antidiabético existente, sin un mecanismo definido de acción, estudios recientemente realizados, demuestran el hecho de que, ésta, podría activar la AMPK in vitro e in vivo, mediante la inhibición del complejo I (El-Mir, MY et al. The Journal of biological chemistry, - Diario de química biológica -, 275 (2000), 223-228; Owen, MR et al. The Biochemical journal, Diario bioquímico -, 348 Pt 3 (2000), 607-614; Zhou, G et al. The Journal of clinical investigation, - Diario de investigación química -, 108 (2001), 1167-1174), y los efectos hipoglicémicos, podrían bloquearse completamente, mediante la eliminación de su corriente de quinasas LKB1, confirmando así, de este modo, el rol interpretativo clave de la AMPK, en la mediación del efecto antidiabético de la metformina (Shaw, RJ et al. Science (New York) N.Y. 310 (2005), 1642-1646).

Más recientemente, Cool y coworkers, han identificado un pequeño activador de AMPK directo, el A-769662, el cual ejerce efectos antidiabéticos in vivo (Cool, B et al. Cell metabolism -, Metabolismo celular -, 3 (2006), 403-416). El Li's laboratory (Laboratorio de Li), ha identificado un pequeño activador de AMPK, el PT1, el cual activa las formas inactivas de las AMPK  $\alpha_{2398}$  y  $\alpha_{1394}$ , con una actividad micromolar, y ejerce algunos efectos celulares (Pang, T et al. The Journal of biological chemistry, - Diario de química biológica -, 283 (2008), 16051-16060).

Una información básica adicional, puede encontrarse en el documento de patente internacional WO 2004/080971 y en el documento de patente europea EP 0 538 477.

Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son potentes activadores de la AMPK. Los compuestos de la presente invención, son por lo tanto de utilidad en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades que se encuentran relacionadas con la regulación de la AMPK, tales como las obesidad, la dislipidemia, la hiperglicemia, la diabetes del tipo 1 ó del tipo 2, y los cánceres.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado, el cual contiene de 1 a 8 átomos de carbono, conteniendo, de una forma preferible, de 1 a 6 átomos de carbono y, de una forma más preferible, de 1 a 4 átomos de carbono, como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo y tert.-butilo. Los grupos "alquilo preferidos", son metilo, etilo, isopropilo y tert.-butilo.

El término "alquenilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo, tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, en donde, uno o más eslabones individuales carbono – carbono, se encuentra reemplazado por un doble enlace carbono = carbono. Los ejemplos de alquenilo, son etenilo, propenilo, n-butenilo, e i-butenilo. Los grupos alquenilo preferidos, son etenilo, propenilo e i-propenilo.

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo alquilo-O-, en donde, "alquilo", es tal y como éste se define anteriormente, arriba, como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi y tert.-butoxi. Los grupos alcoxi preferidos, son metoxi, y etoxi y, de una forma preferible, metoxi.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un anillo de carbono, saturado, el cual contiene de 3 a 7 átomos de carbono, conteniendo, de una forma preferible, de 3 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y por el estilo. Los grupos cicloalquilo preferidos, son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “halógeno”, significa flúor, cloro, bromo, ó yodo. De una forma preferible, halógeno es flúor, cloro ó bromo.

El término “halofenilo”, significa fenilo sustituido por halógeno.

El término “carboxilo”, solo o en combinación, se refiere al grupo  $\text{-COOH}$ .

El término “carbonilo”, solo o en combinación, se refiere al grupo  $\text{-C(O)}$ .

El término “amino”, solo o en combinación, se refiere a un amino primario ( $\text{NH}_2$ ), a un amino secundario ( $\text{-NH-}$ ) ó a un amino terciario ( $\text{-N-}$ ).

El término “hidroxi”, solo o en combinación, se refiere al grupo  $\text{-OH}$ .

El término “sulfonilo”, solo o en combinación, se refiere al grupo  $\text{-S(O)}_2$ .

Los compuestos en concordancia con la presente invención, pueden existir en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, se refiere a sales de adición de ácidos convencionales, o a bases de adición de sales, los cuales retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de la fórmula (I), y se encuentran formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos, no tóxicos, o a partir de bases orgánicas o inorgánicas, no tóxicas. Las sales de adición de ácidos, incluyen, por ejemplo, a aquéllas derivadas de los ácidos inorgánicos, tales como los consistentes en el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico, y a aquéllos derivados de ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido fumárico y por el estilo. Las sales de adición de ácidos, incluyen a aquéllas derivadas de los hidróxidos amónico, potásico, sódico, y de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, el hidróxido tetrametilamónico. La modificación química de un compuesto farmacéutico, en una sal, es una técnica bien conocida, por parte de los químicos farmacéuticos, con objeto de mejorar la estabilidad química, la higroscopicidad, la capacidad de flujo o fluidez, y la solubilidad de los compuestos. Esto se describe, por ejemplo, en Bastin R.J. et al, Organic Process Research & Development, - Investigación y desarrollo de procedimientos orgánicos -, 2000, 4, 427-435; ó en Ansel, H., et. al., In: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., Formas de dosificación fármacéutica y Sistemas de suministro de fármacos, 6ª edición -, (1995), páginas 196 y 1456-1457. Se prefieren las sales de sodio de los compuestos de la fórmula (I).

“Ésteres farmacéuticamente aceptables”, significa el hecho de que, los compuestos de la fórmula general (I), puede derivarse en grupos funcionales, para proporcionar derivados los cuales son capaces de convertirse, de nuevo en los compuestos originales, in vivo. Los ejemplos de tales tipos de compuestos, incluyen a los derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como los consistentes en los ésteres metoximétílicos, los éster metilmétílicos, y los ésteres pivaloximétílicos. Se prefieren los ésteres metílicos y etílicos de los compuestos de la fórmula (I).

En una forma particular de presentación de la presente invención,  $A^1$ , se encuentra ausente. En otra forma de presentación,  $A^1$ , es  $\text{-CH}_2\text{-}$ .

En otra forma particular de presentación de la presente invención,  $A^2$ , es nitrógeno. En una forma de presentación adicional de la presente invención,  $A^2$ , es  $\text{-CH-}$ .

En todavía otra forma particular de presentación de la presente invención,  $A^3$ , se encuentra ausente.  $A^3$ , puede también ser  $\text{-C(CH}_3)_3\text{-}$ , en una forma particular de presentación del compuesto de la fórmula (I).

$R^1$ , puede ser hidroxilo. En otra forma particular de presentación de la presente invención,  $R^1$ , es  $\text{NR}^{11}\text{NR}^{12}$ .

El compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^2$  y  $R^3$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo, alquenilo, y fenilo, es una forma particular de presentación de la presente invención.

La presente invención, se refiere, también, a un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^2$  y  $R^3$ , conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran éstas unidas, forman cicloalquilo.

De una forma particular, la invención, se refiere, también, a un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^2$  y  $R^3$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre metilo, etilo, etenilo y fenilo, ó bien,  $R^2$  y  $R^3$ , conjuntamente con el átomo de carbono a al cual se encuentran éstas unidas, forman ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

El compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^2$  y  $R^3$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre metilo, etilo, etenilo, y fenilo, es una forma de presentación de la presente invención.

El compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^2$  y  $R^3$ , conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran éstas unidas, forman ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, es otra forma de presentación de la presente invención.

5 Un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^4$ , es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno o alquilsulfonilo, es también un objeto de la presente invención.

La presente invención, se refiere, también, de una forma particular, a un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^4$ , es hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, bromo o metanosulfonilo.

10 Un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^5$ , es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, alquilsulfonilo, morfolinilo, piperzinilo, ó alquilpiperazinilo, es también una forma particular de presentación de la presente invención.

Adicionalmente, además, la presente invención, se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^5$ , es hidrógeno, cloro, ó morfolinilo.

15 Un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^6$ , es hidrógeno ó halógeno, representa, también, a un objeto adicional de la presente invención.

20 Adicionalmente, además, la presente invención, se dirige, de una forma particular, a la fórmula (I), en donde,  $R^6$ , es hidrógeno ó fluoro.

Un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^7$ , es hidrógeno, halógeno, alquilsulfonilo ó morfolinilo, es un objeto de la presente invención.

25 Adicionalmente, además, la invención, se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^7$ , es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo ó metanosulfonilo.

En una forma particular de presentación de la presente invención,  $R^8$ , es hidrógeno ó alquilo.

30 De una forma particular, la presente invención, se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^8$ , es hidrógeno ó metilo.

Un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^9$ , es hidrógeno, pentilo, dimetilaminocarbonilo ó bencilo, es un objeto adicional de la presente invención.

35 Un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^{10}$ , es hidrógeno ó cloro, es también un objeto de la presente invención.

40 De una forma adicional, un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, y alquilpiperidinilo, ó  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman morfolinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo ó alquilsulfonilpiperazinilo, es también un objeto de la presente de la invención.

45 Un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo y alquilpiperidinilo, es un objeto de la presente invención.

Un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman morfolinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo ó alquilsulfonilpiperazinilo, es otro objeto de la presente invención.

50 De una forma adicional, la presente invención, se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , se seleccionan de una forma independiente de entre hidrógeno, metilo, propilo, dihidroxibutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilpiperidinilo, e hidroxietilo, ó  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo ó metilsulfonilpiperazinilo.

55 La presente invención, se refiere, de una forma particular, a un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, metilo, propilo, dihidroxibutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilpiperidinilo e hidroxietilo.

60 La presente invención, se refiere, también, a un compuesto de la fórmula (I), en donde,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo ó metilsulfonilpiperazinilo.

Los compuestos particulares de la fórmula (I), en concordancia con la presente invención, pueden seleccionarse de entre:

65 Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

- Ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(3,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 5 Ácido 2-(3-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclohexano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 10 Ácido 2-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(2,5-dimetanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-1-dimetilcarbamoil-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 1-bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 15 Ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 Ácido 7-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 Ácido [2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-acético;  
 Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-4-vinil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 20 Ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 Ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 Ácido 2-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 Ácido 4,4-dimetil-2-(3-piperazin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;  
 25 Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;  
 Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5-(3-metil-butyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Dimetilamida del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 [2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il] -morfolin-4-il-metanona;  
 30 [2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;  
 [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;  
 Isopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxí-  
 lico;  
 Dimetilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 35 Ciclobutilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxí-  
 lico;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxí-  
 lico;  
 Ciclopropilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 40 Metilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 [2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;  
 Isopropilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 [2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-  
 45 metanona;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(3,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 [2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;  
 Dimetilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 50 Isopropilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-piperazin-1-il-metanona;  
 Metilamida del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-6-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carbo-  
 xílico;  
 Dimetilamida del ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico ácido;  
 55 Dimetilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ciclopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-  
 carboxílico;  
 (1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroqui-  
 nolin)-6-carboxílico;  
 60 Ciclobutilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxí-  
 lico;  
 Metilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 (2-hidroxietil)-amida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-  
 carboxílico;  
 65 [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;

- [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;  
 Oxetan-3-ilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 5 Isopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 10 Metilamida del ácido 2-(3-morfolin-4-il-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Dimetilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- 15 Ciclobutilamida del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ciclobutilamida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;  
 Isopropilamida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 N-[2-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)etil]-4,4-dimetil-2-[3-(morfolin-4-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida;
- 20 4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico ácido (2,3-dihidroxi-propil)-amida;  
 N-[2-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)etil]-4,4-dimetil-2-[3-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida;  
 N-[2-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)etil]-4,4-dimetil-2-(2-fenilpropan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida;
- 25 [4,4-Dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona;  
 [4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;  
 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 [2-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 30 [2-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona;  
 [4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona;  
 2-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- 35 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 [2-(5-Fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;  
 2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico ácido (1-bencil-piperidin-4-il)-amida;
- (2-Hidroxietil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico; y
- 40 [4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-metanona.

Otros compuestos particulares de la fórmula (I), pueden seleccionarse de entre:

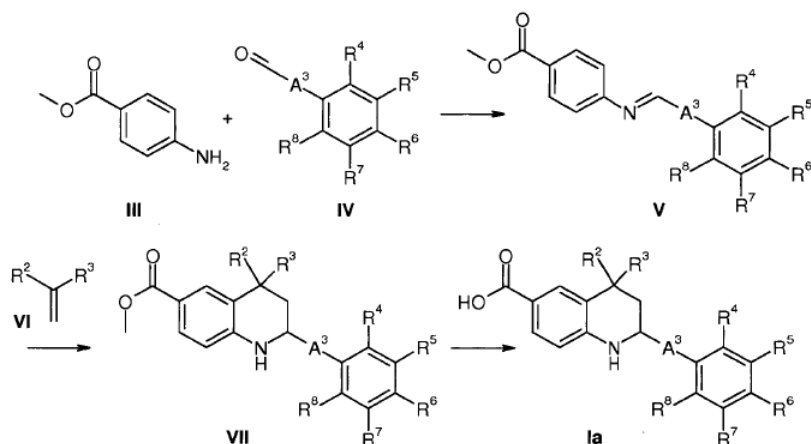
- Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 45 Ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 50 Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclohexano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-1-dimetilcarbamoil-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ácido 1-bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 55 Ácido 7-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 Ácido [2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-acético;  
 Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-4-vinil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- 60 Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;  
 Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;  
 Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;
- [2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;  
 [2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;  
 [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- 65 Dimetilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Metilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

- [2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;  
 [2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona;  
 [2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;  
 5 Dimetilamida del ácido 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-piperazin-1-il-metanona;  
 Metilamida del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-6-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Dimetilamida del ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 10 Dimetilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Ciclopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 (1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 15 Ciclobutilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Metilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 (2-Hidroxietil)-amida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 20 [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;  
 [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;  
 Isopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 25 Ciclobutilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 Metilamida del ácido 2-(3-morfolin-4-il-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;  
 (2-Hidroxil-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico; y  
 30 Ciclobutilamida del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico.
- Los compuestos de la presente invención,, pueden prepararse mediante cualesquiera medios convencionales. Los procedimientos apropiados para sintetizar estos compuestos, se proporcionan en los esquemas que se facilitan abajo, a continuación, y en los ejemplos. En los esquemas que se facilitan a continuación, consistentes en los esquemas R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, y A<sup>3</sup>, son tal y como éstos de han definido anteriormente, arriba, a menos de que se indique de otro modo. X, es halógeno.

#### Abreviaciones

- d: día o días  
 40 DMSO: dimetilsulfóxido  
 g: gramo  
 h ó hr: horas  
 hrs: horas  
 HATU: hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio  
 45 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento  
 Hz: hertz  
 mg: miligramo  
 min: minuto ó minutos  
 ml: mililitro  
 50 mmol: milimol  
 mM: milimol por litro  
 MS(ESI): espectrografía de masas (ionización por proyección de electrones)  
 MW: peso molecular  
 r.t. ó R.T.: temperatura ambiente  
 55 quant. cuantitativo  
 µg: microgramo  
 µl: microlitro  
 µM: micromol por litro

Esquema 1



$R^1$  y  $R^3$ , conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran éstas unidas, forman cicloalquilo.

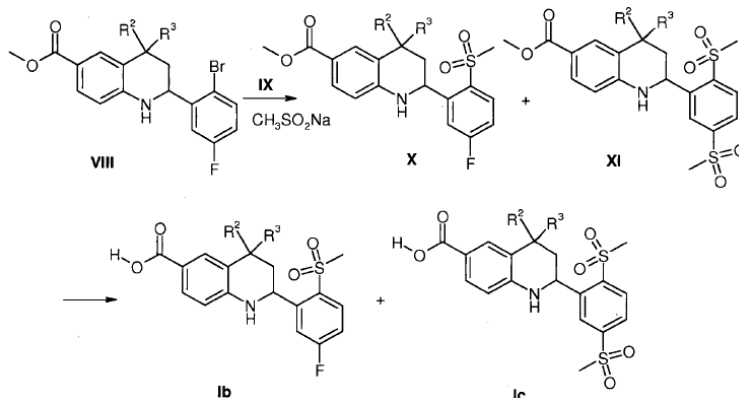
El compuesto de la fórmula Ia, puede prepararse en concordancia con el esquema 1. La anilina III, reacciona con el aldehído IV, para generar la imina V. La imina V, reacciona con el mutilen-cicloalqueno VI, para proporcionar la tetrahidroquinona VII. La hidrólisis de la tetrahidroquinona VII, proporciona el compuesto Ia.

En el procedimiento descrito en el esquema 1, la imina V, puede prepararse mediante reacción de condensación de la anilina sustituida III, y el aldehído sustituido IV, en un disolvente orgánico, tal como tolueno, metanol ó etanol, y una mezcla de éstos, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre los 80 °C y los 140°C, durante un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde las 2 horas hasta las 16 horas.

El compuesto VII, puede prepararse a partir de la imina V, y el mutilen-cicloalqueno VI. Esta reacción, la cual se trata de una reacción de Dieles-Alder, puede llevarse a cabo en presencia de un ácido de Lewis, tal como el consistente en el trifluorometanosulfonato de iterbio (III) ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ), el trifluorometanosulfonato de lantano (III) ( $\text{La}(\text{OTf})_3$ ), el trifluorometanosulfonato de indio (III) ( $\text{In}(\text{OTf})_3$ ), el tricloruro de indio ( $\text{InCl}_3$ ), ó trifluoruro de boro - etearato de dietilo ( $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ), ó un ácido prótico, tal como el consistente en ácido trifluoroacético (TFA), ó el ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente, tal como el consistente en el acetonitrilo, el diclorometano, el tetrahidrofurano, el nitrometano, la *N,N*-dimetilformamida, el 2,2,2-trifluoroetanol ó una mezcla de éstos, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 25 °C y los 100 °C, durante un transcurso de tiempo de varias horas (referencia: Kiselyov, A. S. et al., Tetrahedron 54 (1998) 5089).

La Hidrólisis del éster metílico VII del producto resultante Ia, puede llevarse cabo en presencia de una base inorgánica, acuosa, tal como la consistente en el hidróxido de litio, el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, en un disolvente tal como el consistente en el metanol, el 1,4-dioxano el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, o a reflujo, durante un transcurso de tiempo correspondiente a varias horas.

Esquema 2



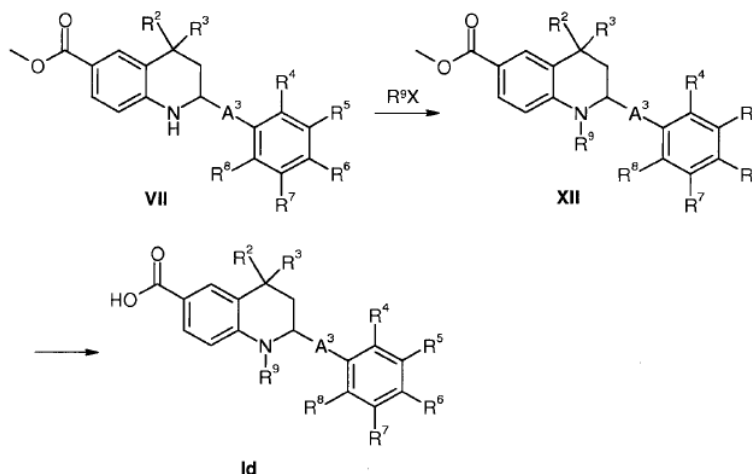
$R^2$  y  $R^3$ , conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran éstas unidas, forman cicloalquilo

El compuesto de la fórmula Ib y Ic, puede prepararse en concordancia con el esquema 2. En este procedimiento, el compuesto de la fórmula VIII, puede sintetizarse de la forma que se ilustra en el Esquema 1. El compuesto VIII, se funcionaliza mediante una reacción de Ullmann, catalizada mediante cobre,, seguido de la hidrólisis del éster metílico, para producir los compuestos Ib and Ic.

La reacción de acoplamiento de Ullmann, tal y como ésta se describe en el Esquema 2, puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como la consistente en el yoduro de cobre (I) (CuI), ó el trifluorometanosulfonato de cobre (II), y un ligando, tal como el consistente en la 2,2'-bipiridina, la prolina, la N',N'-dimetilglicina, ó el etilenglicol, en presencia de una base apropiada, tal como la consistente en la trietilamina, el carbonato sódico, el carbonato potásico, el carbonato de cesio, el metóxido sódico, el tert.-butóxido sódico ó el tert.butóxido potásico. La reacción, puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado, tal como el consistente en el 1,4-dioxano, la N,N-dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, la N-metilpirrolidona, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 100 °C y los 180°C, durante un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 15 minutos hasta los 60 minutos, bajo irradiación de microondas. De una forma alternativa, las reacciones, pueden llevarse a cabo sin la utilización de un microondas, a una temperatura tal como la consistente en una temperatura de 130°C, durante un mayor tiempo de reacción (referencia: Ley, S. V. et al., Angew. Chem. Int. Ed. 42 (2003) 5400).

La hidrólisis de los ésteres metílicos X y XI para su conversión en los productos resultantes Ib y Ic, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, acuosa, tal como la consistente en hidróxido de litio, hidróxido de sodio ó hidróxido potásico, en un disolvente, tal como el consistente en metanol, 1,4-dioxano ó tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, o a reflujo, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

Esquema 3



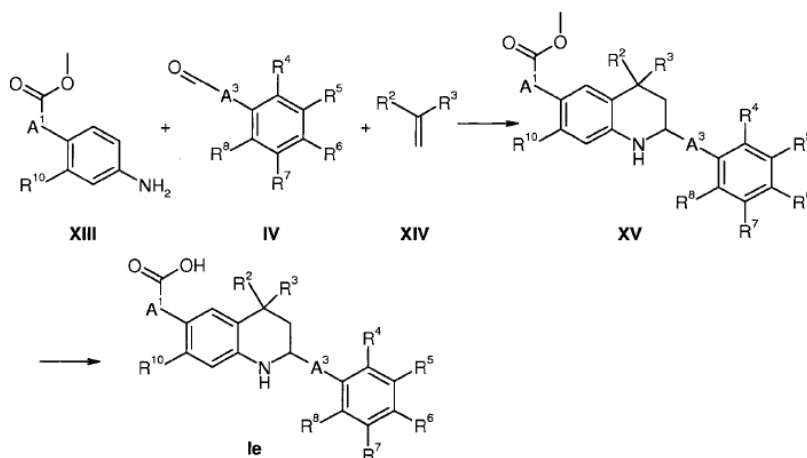
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran éstas unidas, forman cicloalquilo;  
A<sup>3</sup>, se encuentra ausente; R<sup>9</sup>, es alquilo, bencilo ó alquilaminocarbonilo.

El compuesto de la fórmula Id, puede prepararse en concordancia con el Esquema 3. En este procedimiento, el compuesto de la fórmula VII, puede sintetizarse de la forma que se ilustra en el Esquema 1. El compuesto VII, se funcionaliza mediante acilación, mediante alquilación o mediante bencilación, con el grupo tetrahydro-quinolin-1-ilo, seguido de la hidrólisis del éster metílico, para producir el compuesto Id.

La acilación, la alquilación o la bencilación del grupo tetrahydro-quinolin-1-ilo de la fórmula XII, puede llevarse a cabo, de una forma sencilla, mediante la utilización de procedimientos que son bien conocidos, por aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en presencia de una base, tal como la consistente trietilamina, piridina, metóxido sódico, tert.-butóxido sódico, tert.-butóxido potásico, hidruro sódico, ó dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el consistente en diclorometano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, o una mezcla de entre éstos, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de algunas horas.

La hidrólisis de los ésteres metílicos, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, acuosa, tal como el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio ó el hidróxido potásico, en un disolvente, tal como el consistente en metanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano ó mezclas de entre éstos, a la temperatura ambiente, o someterse a reflujo, durante un transcurso de tiempo de algunas horas.

## Esquema 4



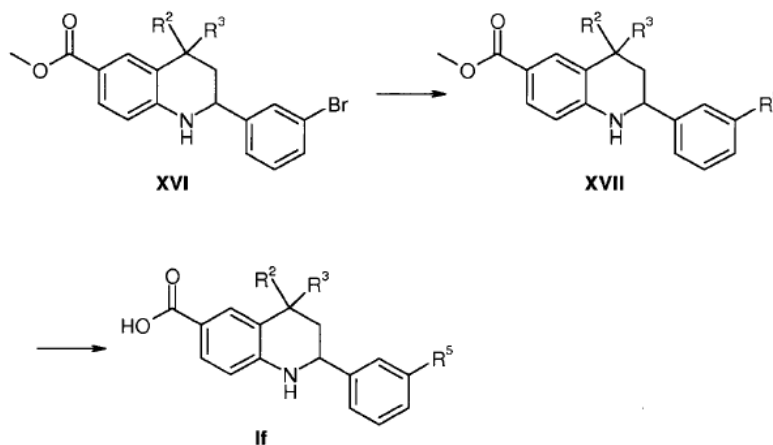
$R^2$  y  $R^3$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo, alquenilo y fenilo.

El compuesto de la fórmula Ie. puede prepararse en concordancia con el Esquema 4. Este método, se basa en las reacciones de tres componentes de aza-Diels-Alder, mediante la utilización de un ácido de Lewis ó un ácido prótico, como catalizador. La anilina sustituida XIII, el aldehído sustituido IV, y el etileno sustituido XIV, se utilizan, en esta reacción, con objeto de proporcionar el compuesto XV. El correspondiente ácido Ie, puede proporcionarse, mediante la hidrólisis del éster metílico XV.

En el procedimiento descrito en el Esquema 4, el compuesto XV puede prepararse mediante una condensación de tres componentes, de anilina sustituida XIII, aldehído sustituido IV, etileno sustituido XIV. Esta reacción, puede llevarse a cabo, de una forma exitosa, en presencia de un ácido de Lewis, tal como el consistente en el trifluorometanosulfonato de iterbio (III) ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ), el trifluorometanosulfonato de escandio (III) ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ), el trifluorometanosulfonato de lantano (III) ( $\text{La}(\text{OTf})_3$ ), el trifluorometanosulfonato de indio (III) ( $\text{In}(\text{OTf})_3$ ), el tricloruro de indio ( $\text{InCl}_3$ ), ó el trifluoruro de boro - etearato de dietilo ( $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ), ó un ácido prótico, tal como el consistente en ácido trifluoroacético (TFA), ó el ácido p-toluenosulfónico, en condiciones acuosas o anhidras, tales como en el acetonitrilo, el diclorometano, el tetrahidrofurano, el nitrometano, la *N,N*-dimetilformamida, el 2,2,2-trifluoroetanol ó el agua, o una mezcla de éstos, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 25 °C y los 100 °C, durante un transcurso de tiempo de varias horas (referencia: Kiselyov, A. S. et al., Tetrahedron 54 (1998) 5089).

La hidrólisis del éster metílico XV, para su conversión en el producto resultante Ie, puede llevarse cabo en presencia de una base inorgánica, acuosa, tal como la consistente en el hidróxido de litio, el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, en un disolvente tal como el consistente en el metanol, el 1,4-dioxano el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, o a reflujo, durante un transcurso de tiempo correspondiente a varias horas.

## Esquema 5



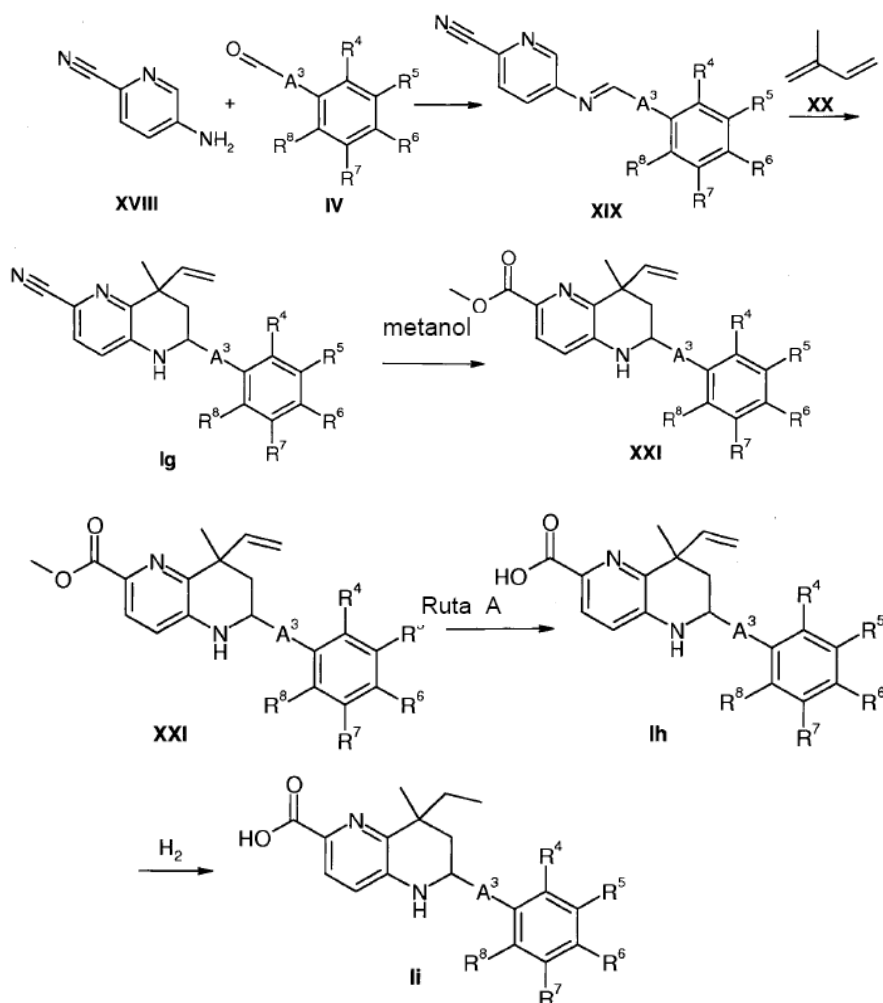
$R^2$  y  $R^3$ , son alquilo;  
 $R^5$ , es morfolino, piperazinilo, o alquilpiperazinilo.

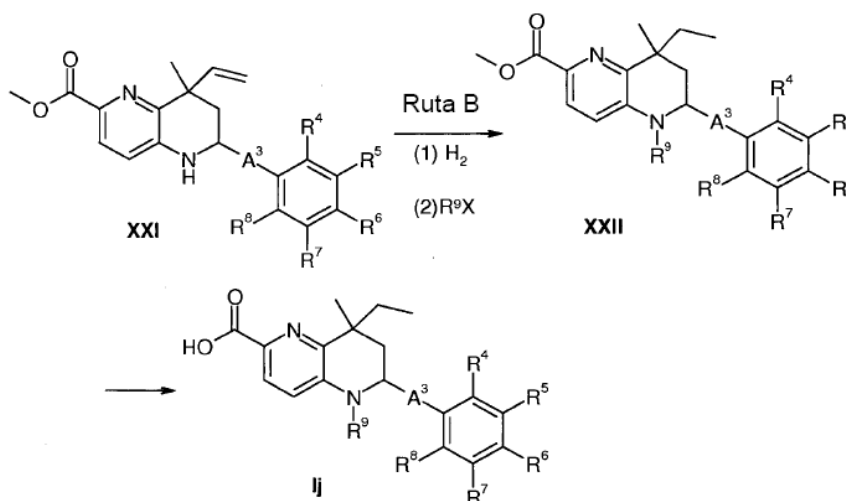
El compuesto de la fórmula If, puede prepararse en concordancia con el Esquema 5. En este procedimiento, el compuesto de la fórmula XVI, puede sintetizarse de la forma que se ilustra en Esquema 4. El compuesto XVI, se funcionaliza mediante una reacción de Ullmann catalizada mediante cobre, con amina, tal la morfolina, la piperazina, ó la N-metil-piperazina, o metanosulfonato sódico, seguido mediante hidrólisis del éster metílico, con objeto de producir el compuesto If.

La reacción de acoplamiento de Ullmann, tal y como ésta se describe en el Esquema 5, puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como la consistente en el yoduro de cobre (I) (CuI), ó el trifluorometanosulfonato de cobre (II), y un ligando, tal como el consistente en la 2,2'-bipiridina, la prolina, la N',N'-dimetilglicina, ó el etilenglicol, en presencia de una base apropiada, tal como la consistente en la trietilamina, el carbonato potásico, ó el carbonato de cesio. La reacción, puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado, tal como el consistente en el 1,4-dioxano, la N,N-dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, o la N-metilpirrolidona, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 100 °C y los 180°C, durante un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 15 minutos hasta los 60 minutos, bajo irradiación de microondas. De una forma alternativa, las reacciones, pueden llevarse a cabo sin la utilización de un microondas, a una temperatura tal como la consistente en una temperatura de 130°C, durante un mayor tiempo de reacción (referencia: Ley, S. V. et al., Angew. Chem. Int. Ed. 42 (2003) 5400).

La hidrólisis de los éster metílico XVII, para su conversión en el producto resultante If, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, acuosa, tal como la consistente en hidróxido de litio, hidróxido de sodio ó hidróxido potásico, en un disolvente, tal como el consistente en metanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, o una mezcla de entre éstos, a la temperatura ambiente, o a reflujo, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

Esquema 6





$A^3$ , se encuentra ausente,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno y halógeno;  $R^9$ , es alquilo.

$A^3$ , se encuentra ausente,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno y halógeno;  $R^9$ , es alquilo.

Los compuestos de la fórmula Ig, Ih, Ii e Ij, pueden prepararse en concordancia con el Esquema 6. Este método, se base en reacciones de Dieles Alder de dos componentes, utilizando un ácido de Lewis ó ácido protéico, como catalizador. La condensación del compuesto de XVIII y el aldehído sustituido IV, genera la imina XIX. La imina XIX y el 2-metil-buta-1,3-dieno XX, se utilizan, en esta reacción, para proporcionar el compuesto Ig. El correspondiente éster metílico XXI, puede formarse mediante la metanolisis del nitrilo Ig, seguido por la hidrólisis éster metílico (Ruta A), para producir el compuesto Ih. La reducción del compuesto de vinilo Ih, al correspondiente derivado Ii, puede realizarse mediante la utilización de procedimientos que son conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. El correspondiente ácido Ij, puede prepararse mediante la hidrogenación del compuesto XXI (Ruta B), seguido de la acilación y la hidrólisis del éster metílico XXII.

En el procedimiento descrito en el Esquema 6, la imina XIX, puede prepararse a partir del 5-amino-piridin-2-carbonitrilo XVIII, y el aldehído sustituido IV. El compuesto Ig, puede prepararse a partir de la imina XIX y el 2-metil-buta-1,3-dieno XX, mediante reacciones de Diels-Alder. Esta reacción de Diels-Alder, puede llevarse a cabo, de una forma exitosa, en presencia de un ácido de Lewis, tal como el consistente en el trifluorometanosulfonato de iterbio (III) ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ), el trifluorometanosulfonato de escandio (III) ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ), el trifluorometanosulfonato de lantano (III) ( $\text{La}(\text{OTf})_3$ ), el trifluorometanosulfonato de indio (III) ( $\text{In}(\text{OTf})_3$ ), el tricloruro de indio ( $\text{InCl}_3$ ), ó el trifluoruro de boro - etearato de dietilo ( $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ), ó un ácido protico, tal como el consistente en el ácido trifluoroacético (TFA), ó el ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente, tal como el consistente en el acetonitrilo, el diclorometano, el tetrahidrofurano, el nitrometano, la *N,N*-dimetilformamida, el 2,2,2-trifluoroetanol ó el agua, o una mezcla de éstos, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 25 °C y los 100 °C, durante un transcurso de tiempo de varias horas (referencia: Kiselyov, A. S. et al., Tetrahedron 54 (1998) 5089).

La metanolisis del nitrilo Ig, puede proporcionar el correspondiente éster metílico XXI. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador, tal como el clorhidrato, el ácido sulfúrico concentrado, el clorotrimetilsilano, ó el cloruro de tionilo, en metanol, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde la temperatura ambiente a los 90 °C, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La Hidrólisis del éster metílico XXI (Ruta A), al producto resultante Ih, puede llevarse cabo en presencia de una base inorgánica, acuosa, tal como la consistente en el hidróxido de litio, el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, en un disolvente tal como el consistente en el metanol, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, o a reflujo, durante un transcurso de tiempo correspondiente a varias horas.

La hidrogenación del compuesto vinílico Ih, para su conversión en el correspondiente compuesto Ii, puede llevarse a cabo mediante la utilización de compuestos que son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en paladio sobre carbón activo al 10%, en un disolvente apropiado, tal como el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano, el agua, o una mezcla de entre éstos, a la temperatura ambiente, o a reflujo, del disolvente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

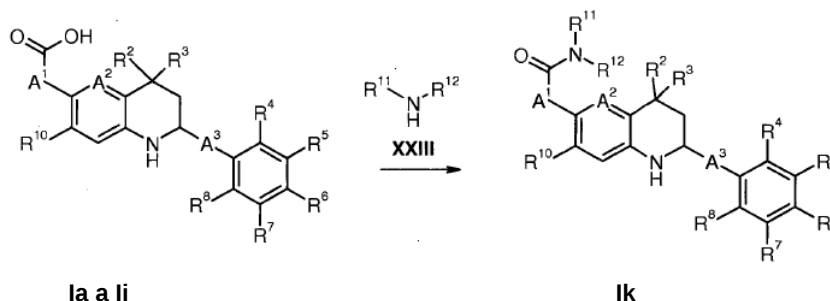
La hidrogenación del compuesto vinílico XXI (Ruta B), puede llevarse a cabo mediante la utilización de compuestos que son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción, se

lleva a cabo, de una forma típica, en paladio sobre carbón activo al 10%, en un disolvente apropiado, tal como el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano, el agua, o una mezcla de entre éstos, a la temperatura ambiente, o a reflujo, del disolvente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La acilación, la alquilación ó la bencilización del grupo tetrahidro-quinolin-1-ilo de la fórmula XXII, puede llevarse a cabo, de una forma fácil, mediante la utilización de procedimientos conocidos, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción, puede llevarse a cabo, en presencia de una base, tal como la consistente la trietilamina, la piridina, el metóxido sódico, el tert.-butóxido sódico, el tert.-butóxido potásico, el hidruro sódico, o la dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte, ademado, tal como el consistente en el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano, o mezclas de entre éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La hidrólisis del éster metílico XXII, al producto resultante Ij, puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, acuosa, tal como el hidróxido de litio, el hidróxido sódico, o el hidróxido potásico, en un disolvente, tal como el consistente en el metanol, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano, o una mezcla de entre éstos, a la temperatura ambiente, o a reflujo, durante un transcurso de tiempo de algunas horas.

Esquema 7

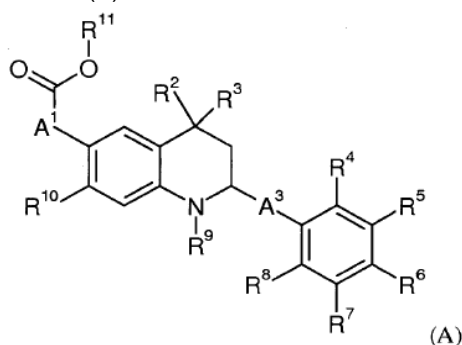


El compuesto de la fórmula Ik, puede sintetizarse de la forma que se ilustra en Esquema 7, a partir de un compuesto seleccionado de entre Ia a Ij, el cual puede prepararse en concordancia con los Esquemas 1-6.

La conversión de los ácidos Ia a Ij, a la correspondiente amida Ik, con las aminas apropiadas XXIII, puede llevarse fácilmente a cabo, mediante la utilización de procedimientos que son bien conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como la diciclohexilcarbodiimida (DDC), el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), el hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), el hexafluorofosfato de o-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) ó la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI), en presencia o en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBT), en presencia de una base, tal como la consistente en la trietilamina ó la N,N-diisopropiletilamina ó la N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción, puede llevarse a cabo en un disolvente, tal como el consistente en diclorometano ó la N,N-dimetilformamida a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de algunas horas (referencia: Montalbetti, C. A. G. N. et al., Tetrahedron 61 (2005) 10827).

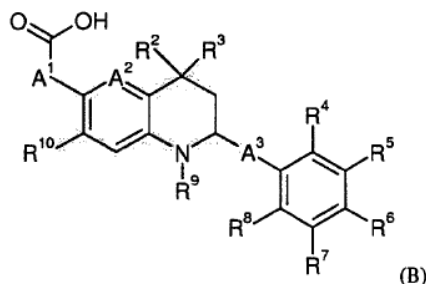
La invención, se refiere, también, a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), el cual comprende una de las siguientes etapas:

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



en presencia de una base; ó

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (B),



en presencia de un agente de acoplamiento y de una base;  
en donde,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, A^1, A^2$  y  $A^3$ , se definen anteriormente, arriba, y  $R^{11}$ , es alquilo.

$R^{11}$ , es preferiblemente metilo.

En la etapa (a), la base, puede seleccionarse, por ejemplo, de una forma independiente, de entre hidróxido de litio, hidróxido de sodio ó hidróxido potásico.

En la etapa (b), el reactivo de acoplamiento, puede ser, por ejemplo, el diciclohexilcarbodiimida (DCC), el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), el hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), el hexafluorofosfato de *o*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) ó la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI). La etapa (i), puede llevarse a cabo en presencia o en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt), en presencia de una base, tal como la consistente en la trietilamina ó la *N,N*-diisopropiletilamina ó la *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP).

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

La presente invención, se refiere, también, a una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la fórmula (I) y un portador o soporte, terapéuticamente inerte.

Los medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéutica, puede administrarse oralmente, tal como, por ejemplo, en forma de tabletas, en forma de tabletas recubiertas, el forma de grageas, en forma de cápsulas de gelatina dura o de gelatina blanda, el forma de cápsulas, en forma de soluciones, en forma de emulsiones, o en forma de suspensiones. la administración, no obstante, puede también realizarse rectalmente, tal como, por ejemplo, en forma de soluciones, en forma de supositorios, o parenteralmente, tal como, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección, con una cantidad efectiva del un compuesto tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

La composición farmacéutica mencionada anteriormente, arriba, puede obtenerse procediendo a procesar los compuestos en concordancia con la presente invención, con portadores o soportes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes. La lactosa, el almidón de maíz o los derivados de éste, el talco, los ácidos esteáricos o sus sales, y por estilo, pueden utilizarse, por ejemplo, como tales tipos de portadores o soportes (o excipientes), para las tabletas, las tabletas recubiertas, las tabletas recubiertas, las grageas, y las cápsulas de gelatina dura. Los portadores o soportes apropiados para las cápsulas de gelatina blanda, son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semi-sólidos y líquidos, y por estilo. En dependencia de la naturaleza de la sustancia activa, no obstante, no se requieren portadores o soportes, de una forma usual, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores o soportes apropiados, para la producción de las soluciones y de los jarabes, son, por ejemplo, el agua, los polioles, el aceite vegetal, y por el estilo. Los portadores o soportes apropiados para los supositorios, son, por ejemplo, los aceites naturales o los aceites solidificados, las ceras, las grasas, los polioles semi-líquidos o los polioles líquidos, y por el estilo.

La composición farmacéutica, no obstante, puede contener, de una forma adicional, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes, o antioxidantes. Éstos pueden también contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación, depende de varios factores, tales como los consistentes en la forma de administración, las especie, la edad y / o el estado individual de salud. Las dosis a ser administradas diariamente, son las correspondientes a unos valores de aproximadamente 5 – 400 mg/kg, de una forma preferible, de aproximadamente 10 – 100 mg/kg, y éstas pueden tomarse individualmente, o distribuidas en varias administraciones.

La invención, se ilustrará mediante los ejemplos que se facilitan a continuación, los cuales no tienen ningún carácter limitativa. A menos de que se indique explícitamente de otro modo, todas las reacciones, condiciones de reacción,

abreviaciones y símbolos, tienen los significados que son bien conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica correspondiente a la química orgánica.

### Ejemplos

#### Materiales e instrumentación

Los intermediarios y los compuestos finales, se purificaron mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), mediante la utilización de uno de los siguientes instrumentos: i) sistema del tipo "Biotage SP1 system" y el módulo de cartucho del tipo "Quad 12/25 Cartridge module. ii) Instrumento de cromatografía flash (de evaporación instantánea) combinada del tipo "ISCO combi-flash chromatography instrument". Gel de sílice Brand y tamaño de partícula: i) KP-SIL 60 Å, de tamaño de partícula: 40-60 µm; ii) N° de registro CAS: Gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula : gel de sílice de 47-60 micrómetros; iii) ZCX de la firma Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 ó 300-400.

Los compuestos intermediarios y finales, se purificaron mediante HPLC de preparación o mediante columna de fase inversa, mediante la utilización de una columna del tipo "X Bridge™ Perp C 18 (5 µm, OBD™ 30 3 100 mm) column" o del tipo "SunFire™ Perp C18 (5 µm, OBD™ 30 3 100 mm) column".

Los espectros de LC/MS, se obtuvieron mediante la utilización de una plataforma de LC, del tipo "MicroMass Plateform LC (Waters™ alliance 2795-ZQ2000). Las condiciones estándar de LC/MS, eran las siguientes: (tiempo de ejecución : 6 minutos):

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

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

Condición neutra: A: H<sub>2</sub>O; B: acetonitrilo.

Espectro de masas (MS): de una forma general, se reportan, únicamente, los iones los cuales indican la masa original progenitora y, a menos de que se indique de otro modo, el ión de masa indicado, es el ión de masa positiva  $-(M+H)^+$ .

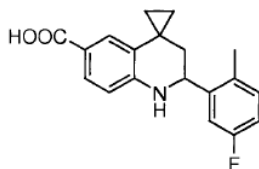
Las reacciones asistidas por microondas, se llevaron a cabo en un dispositivo iniciador del tipo "Biotage Initiator Sixty".

Los espectros de NMR, se obtuvieron mediante la utilización de un dispositivo del tipo "Bruke Avance 400MHz".

Todas la reacciones que involucran reactivos sensibles al aire, se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. Los reactivos, se utilizaron tal y como éstos se recibieron, de procedencia de proveedores comerciales, sin ninguna purificación adicional, a meno de que se anote de otro modo.

#### **Ejemplo 1**

#### **Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



#### **(Éster de) metilo del ácido 4-[(5-fluoro-2-metil-benciliden)-amino]-benzoico**

Se procedió a calentar una mezcla del éster metílico del ácido 4-aminobenzoico (10,8 g, 71,4 mmol), 5-fluoro-2-metilbenzaldehído (10,0 g, 72,4 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (271,8 mg, 1,4 mmol) en tolueno (150 ml), a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y, el residuo, se lavó, con éter, para proporcionar el (éster de) metilo del ácido 4-[(5-fluoro-2-metil-benciliden)-amino]-benzoico (16,0 g, 82,6%) como un sólido, de color amarillo claro. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 272,0.

#### **Éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**

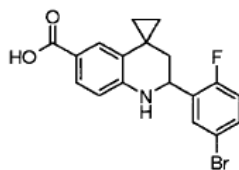
A una solución agitada del (éster de) metilo del ácido 4-[(5-fluoro-2-metil-benciliden)-amino]-benzóico (2,7 g, 10 mmol) en MeCN (6 ml), se le añadió metileno-ciclopropano (2,8 ml, 40 mol) y trifluorometanosulfonato de escandio (III) (Sc(OTf)<sub>3</sub>) (980 mg, 2 mmol). La mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se extrajo con dietiléter (80 ml), y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y, a continuación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), consistente en el sistema combinado "ISCO combi-flash chromatography" (gradiente de elución, 0 -10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico (1,2 g, 37%) como un sólido, de color amarillo claro. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 326,2.

#### Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico,

A una solución del éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico (800 mg, 2,5 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml) y metanol (4 ml), se le añadió hidróxido de sodio 3 N (2 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, y, a continuación, ésta se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con dietiléter (20 ml). La capa orgánica, se desechó. La capa acuosa, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, a un valor pH de 4, y ésta se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y éste se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico (650 mg, 85%), como una materia en polvo, de color amarillo claro. MS (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 312,3.

#### Ejemplo 2

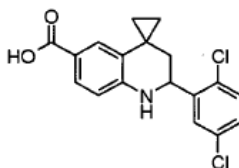
##### Ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del 5-bromo-2-fluorobenzaldehído. MS(ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 376,0, 378,0.

#### Ejemplo 3

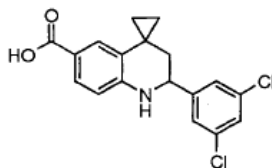
##### Ácido 2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del 2,5-dicloro-benzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 348,1.

#### Ejemplo 4

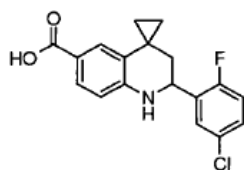
##### Ácido 2-(3,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del 3,5-dicloro-benzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 348,1.

#### Ejemplo 5

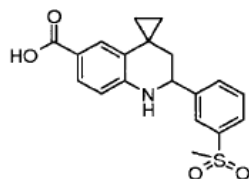
##### Ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-fluorobenzaldehído. MS(ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 332,2.

#### Ejemplo 6

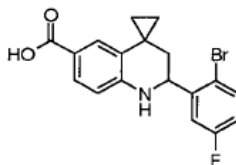
##### Ácido 2-(3-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del 3-metanosulfonil-benzaldehído. MS(ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 358,1.

#### Ejemplo 7

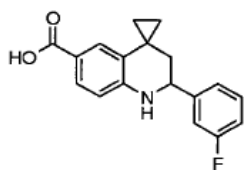
##### Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del 2-bromo-5-fluorobenzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 376,0, 378,0.

#### Ejemplo 8

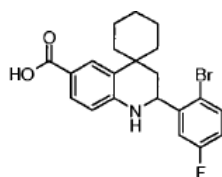
##### Ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del 3-fluorobenzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 298,2.

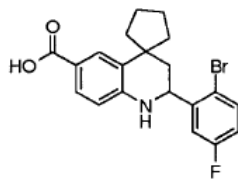
#### Ejemplo 9

##### Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclohexano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico

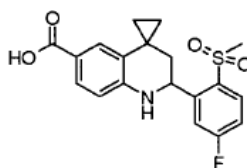


El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del 2-bromo-5-fluorobenzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 418,0, 420,0.

#### Ejemplo 10

**Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**

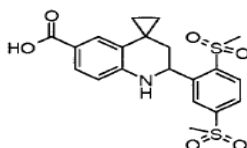
El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del 2-bromo-5-fluorobenzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 404,0, 406,0.

**Ejemplo 11****Ácido 2-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico****Éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico****Éster metílico del ácido 2-(2,5-dimetanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**

Se procedió a agitar la mezcla de éster metílico del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico (390 mg, 1 mmol) (preparado de la misma forma que en el ejemplo 1, a partir del 2-bromo-5-fluoro-benzaldehído), CuI (60 mg, 0,3 mmol), L-prolina (70 mg, 0,6 mmol) y sal sódica del ácido metanosulfónico, (510 mg, 5 mmol) en DMSO (5 ml), a una temperatura de 120 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3) y se lavó con salmuera (100 ml) y, a continuación, ésta se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) combinada, del tipo "ISCO combi-flash chromatography" (gradiente de elución, 30 - 60% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico 160 mg, 41,1%), como un sólido de color blanco. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 390. Se obtuvo, también, el producto secundario consistente en el éster metílico del ácido 2-(2,5-dimetanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico (120 mg, 30%), como un sólido de color blanco. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 450,2.

**Ácido 2-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**

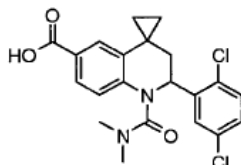
A una solución de éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico (100 mg, 0,3 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml) y metanol (2 ml), se le añadió hidróxido sódico 3 N (1 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, y, a continuación, ésta se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con dietiléter (20 ml). La capa orgánica, se desechó. La capa acuosa, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, a un valor pH de 4 y ésta se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3), y los orgánicos combinados, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y éste se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el ácido 2-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico (35 mg, 35,9%), como una espuma de color amarillo. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 376,1.

**Ejemplo 12****Ácido 2-(2,5-dimetanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**

El compuesto del epígrafe, se preparó como una materia en polvo, de color blanco, de una forma análoga al Ejemplo 11, a partir del éster metílico del ácido 2-(2,5-dimetanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 436,2.

### Ejemplo 13

**Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-1-dimetilcarbamoil-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



**Éster metílico del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-1-dimetilcarbamoil-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**

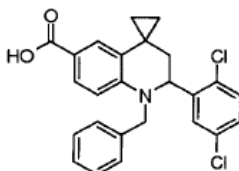
A una solución enfriada a una temperatura de 0°C, de éster metílico del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico, preparado de una forma en concordancia con la preparación del Ejemplo 1 (200 mg, 0,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), se le añadió una dispersión al 60% dispersión de hidruro sódico en aceite mineral (44 mg, 1,1 mmol), en porciones. La mezcla, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, se procedió a añadir cloruro de dimetilcarbamoilo (177 mg, 1,6 mmol), a la mezcla anterior, mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0 °C. La mezcla se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, ésta se extrajo con acetato de etilo, se lavó mediante salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, de una tonalidad amarillenta, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) combinada, del tipo "ISCO combi-flash chromatography" (gradiente de elución, 5% acetato de etilo/hexano), para proporcionar el éster metílico del ácido 2-(2,5-diclorofenil)-1-dimetilcarbamoil-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico (100 mg, 42,2%), como un aceite de color amarillo. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 433,0.

**Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-1-dimetilcarbamoil-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**

A una solución de éster metílico del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-1-dimetilcarbamoil-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml) y metanol (2 ml), se le añadió hidróxido de sodio 3 N (0,5 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y, a continuación, ésta se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con dietiléter (20 ml). La capa orgánica, se desechó. La capa acuosa, se acidificó, con ácido clorhídrico concentrado, a un valor pH de 4 y, ésta, se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3), y los orgánicos combinados, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y, éste, se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el ácido 2-(2,5-diclorofenil)-1-dimetilcarbamoil-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico ácido (25 mg, 35,9%), como una espuma de color blanco. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 419,2.

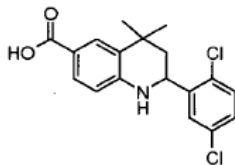
### Ejemplo 14

**Ácido 1-bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó como una espuma de color amarillo, de una forma análoga a la del Ejemplo 13, a partir del éster metílico del ácido 2-(2,5-diclorofenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico, preparado en concordancia con el Ejemplo 1. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 438,1.

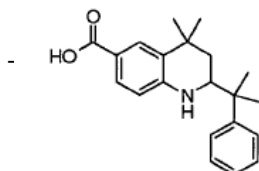
### Ejemplo 15

**Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico****Éster metílico del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**

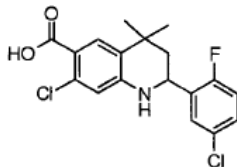
A una solución agitada del éster metílico del ácido 4-aminobenzóico (1,5 g, 10 mmol) y 2,5-dicloro-benzaldehído (1,8 g, 10 mmol) en MeCN (5 ml), se le añadió isobuteno (2,1 ml, 30 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (1,3 g, 2 mmol). La mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con agua (50 ml), y ésta se extrajo con dietiléter (50 ml x 3). Los extractos, se lavaron mediante agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y, a continuación, éstos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) combinada, del tipo "ISCO combi-flash chromatography" (gradiente de elución, 0 -10% acetato de etilo en éter de petróleo), para proporcionar el éster metílico del ácido 2-(2,5-diclorofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico (1,8 g, 50%) como un sólido, de color amarillo claro (referencia: Kiselyov, A. S. et al., Tetrahedron 54 (1998) 5089): MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 364,2.

**Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**

A una solución del éster metílico del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico (1,0 g, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (8 ml), se le añadió hidróxido de sodio 3N (5 ml). Se procedió, a continuación, a agitar la mezcla de reacción, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, y, a continuación, ésta se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con dietiléter (20 ml). La capa orgánica, se desechó. La capa acuosa, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, a un valor pH de 4 y ésta se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3), y los orgánicos combinados, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. A continuación, se procedió a eliminar el disolvente, mediante la acción del vacío y, éste, se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar el ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico (600 mg, 61,4%), como una espuma de color amarillo. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 350,1.

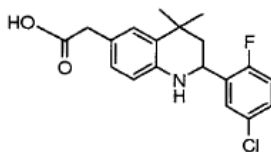
**Ejemplo 16****Ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**

El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 15, a partir del 2-metil-2-fenil-propionaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 324,1.

**Ejemplo 17****Ácido 7-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**

El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 15 a partir del 5-cloro-2-fluoro-benzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 368,2.

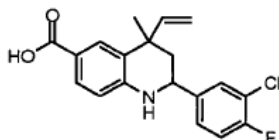
**Ejemplo 18****Ácido [2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-acético**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 15, a partir del 5-cloro-2-fluorobenzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 348,2.

#### Ejemplo 19

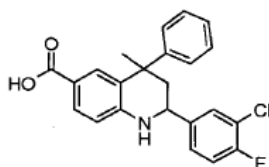
##### Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-4-vinil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 15, a partir del 3-cloro-4-fluorobenzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 346,2.

#### Ejemplo 20

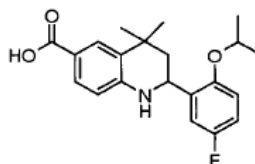
##### Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 15, a partir del 3-cloro-4-fluorobenzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 396,2.

#### Ejemplo 21

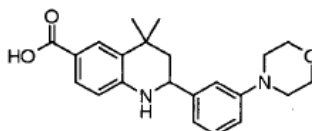
##### Ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 15, a partir del 5-fluoro-2-isopropoxybenzaldehído. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 358,1.

#### Ejemplo 22

##### Ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico



##### Éster metílico del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico

Se procedió a agitar la mezcla de éster metílico del ácido 4,4-dimetil-2-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico, preparado en concordancia con la preparación del Ejemplo 1 (374 mg, 1 mmol), CuI (60 mg, 0,3 mmol), L-prolina (70 mg, 0,6 mmol) y morfina (440 mg, 5 mmol) en DMSO (5 ml), a una temperatura de 120 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción, se diluyó con agua (20 ml), ésta se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), y se lavó con salmuera (100 ml) y, a continuación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), consistente en el sistema combinado "ISCO combi-flash chromatography" (gradiente de elución, 30 - 60% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el éster

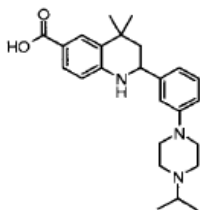
metílico del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico (200 mg, 52,6%) como un sólido de color blanco. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 381,1.

#### Ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico (100 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio 3 N (1 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, y, a continuación, ésta se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con dietiléter (20 ml). La capa orgánica, se desechó. La capa acuosa, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, hasta que alcanzara un valor pH de 4 y, ésta, se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3); y los orgánicos combinados, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. A continuación, el disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y éste se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico (50 mg, 52%) como una espuma de color amarillo. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 367,2.

#### Ejemplo 23

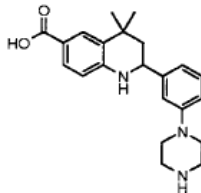
#### Ácido 2-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 22, a partir del éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 408,1.

#### Ejemplo 24

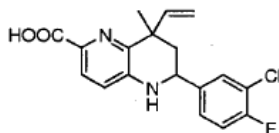
#### Ácido 4,4-dimetil-2-(3-piperazin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 22, a partir del éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 366,1.

#### Ejemplo 25

#### Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico



#### 5-[(3-Cloro-4-fluoro-benciliden)-amino]-piridin-2-carbonitrilo

Se procedió a calentar, a reflujo, una mezcla de 5-amino-2-cianopiridina (2,86 g, 24 mmol), 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (3,79 g, 24 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (92 mg, 0,5 mmol) en tolueno (150 ml), durante un transcurso de tiempo de 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, a la temperatura ambiente. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y, el residuo, se lavó, con éter, para proporcionar el 5-[(3-cloro-4-fluoro-benciliden)-amino]-piridin-2-carbonitrilo (5,8 g, 93,6%), como un sólido, de color amarillo claro. MS (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 260,1.

#### 6-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 5-[(3-cloro-4-fluoro-benciliden)-amino]-piridin-2-carbonitrilo (3,7 g, 14,3 mmol) en MeCN (36 ml), se le añadió isopreno (5,8 ml, 57,1 mol) y trifluorometanosulfonato de escandio (III) (Sc(OTf)<sub>3</sub>) (1,4 g, 2,9 mmol). A continuación, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo

de 16 horas en un tubo sellado. La mezcla, se extrajo con dietiléter (80 ml) y ésta se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y, a continuación, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), consistente en el sistema combinado "ISCO combi-flash chromatography" (gradiente de elución, 0 - 20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carbonitrilo (0,25 g, 5,5%) como una materia en polvo de color blanco. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  328,2.

#### Éster metílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico

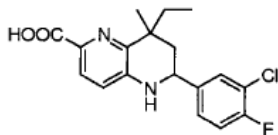
Se procedió a disolver el 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carbonitrilo (327 mg, 1 mmol) en MeOH (30 ml, saturado con gas de HCl) y se agitó, se a una temperatura de 75 °C, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente, ésta se vertió, de una forma cuidadosa, sobre una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica, se lavó mediante salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), consistente en el sistema combinado "ISCO combi-flash chromatography" (gradiente de elución, 0 - 35% acetato de etilo en éter de petróleo), para proporcionar el éster metílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (310 mg, 86%), como un sólido de color amarillo. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  361,2.

#### Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico

A una solución del éster metílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (300 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml), se añadió hidróxido de sodio 3 N (1 ml). a continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, y, a continuación, ésta se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con dietiléter (20 ml). La capa orgánica, se desechó. La capa acuosa, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, a un valor pH de 4, y éste se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3), y los orgánicos combinados, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y éste se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (180 mg, 62,7%) como un aceite de color amarillo. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  347,2.

#### Ejemplo 26

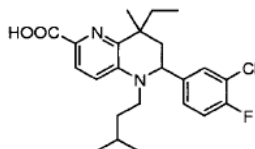
##### Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico



Se procedió a agitar la mezcla en solución de ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (100 mg, 0,3 mmol) y paladio sobre carbón activo al 10% (30 mg) en metanol (50 ml), a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno (14 psi) durante un transcurso de tiempo de 8 horas. A continuación, se procedió a separar el catalizador, mediante filtrado, y se procedió a lavar con acetato de etilo. Subsiguientemente, se procedió a concentrar el filtrado, bajo la acción del vacío y, éste, se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (30 mg, 30%), como un aceite de color amarillo. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  349,2.

#### Ejemplo 27

##### Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico



##### Éster metílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico

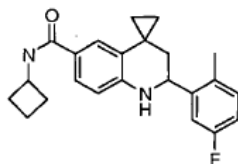
Se procedió a agitar la mezcla solución del éster metílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (360 mg, 1 mmol) y paladio sobre carbón activo al 10% (120 mg) en metanol (50 ml), a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno (14 psi), durante un transcurso de tiempo de 8 horas. A continuación, se procedió a separar el catalizador, mediante filtrado, y se procedió al lavado con acetato de etilo. Subsiguientemente, se procedió a concentrar el filtrado, bajo la acción del vacío, para proporcionar el éster metílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (360 mg, quant.) como un aceite de color amarillo. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  363,2.

**Éster metílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico**

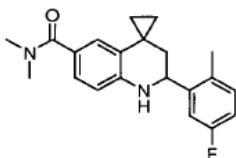
A una solución enfriada a una temperatura de 0 °C, de éster metílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (200 mg, 0,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), se le añadió una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (44 mg, 1,1 mmol), en porciones. A continuación, la mezcla se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, se procedió a añadir 1-yodo-3-metilbutano (327 mg, 1,6 mmol), a la mezcla anterior, mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0 °C. La mezcla se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, ésta se extrajo con acetato de etilo, se lavó mediante salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo de tonalidad amarillenta obtenido, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), consistente en el sistema combinado "ISCO combi-flash chromatography" (gradiente de elución, 0 - 5% etil acetato / hexano) para proporcionar el éster metílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (160 mg, 67,5%) como un aceite de color amarillo. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 433,1.

**Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico**

A una solución de éster metílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (100 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio 3 N (1 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, y, a continuación, ésta se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con dietiléter (20 ml). La capa orgánica, se desechó. A continuación, se procedió a acidificar la capa acuosa, con ácido clorhídrico concentrado, a un valor pH de 4 y, ésta, se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3), y los orgánicos combinados, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío y, éste, se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico (30 mg, 31,3%), como un aceite de color amarillo. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 419,1.

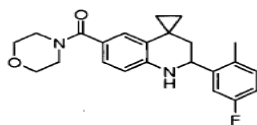
**Ejemplo 28****Ciclobutilamida del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahidroquinolin)-6-carboxílico**

Se procedió a agitar una solución de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahidroquinolin)-6-carboxílico (311 mg, 1 mmol), ciclobutilamina (213 mg, 3 mmol), hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (760 mg, 2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (386 mg, 3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. La purificación, mediante HPLC de preparación, proporcionó la ciclobutilamida del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahidroquinolin)-6-carboxílico (112 mg, 31,3%), como una materia en polvo de color amarillo. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 365,1.

**Ejemplo 29****Dimetilamida del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahidroquinolin)-6-carboxílico**

El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahidroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 339,2.

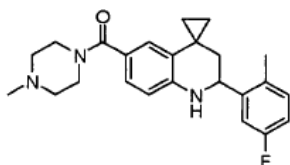
**Ejemplo 30****[2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahidroquinolin)-6-il]-morfolin-4-ilmetanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 381,2.

#### Ejemplo 31

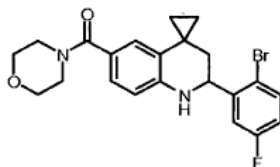
**[2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 394,2.

#### Ejemplo 32

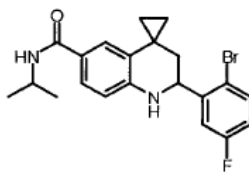
**[2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-fluoro-2-bromo-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 445,2, 447,1.

#### Ejemplo 33

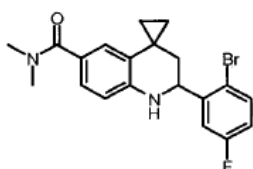
**Isopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-fluoro-2-bromo-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 417,2, 419,1.

#### Ejemplo 34

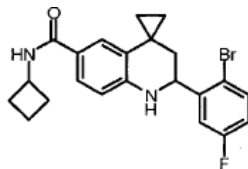
**Dimetilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-fluoro-2-bromo-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 403,2, 405,1.

### 5 Ejemplo 35

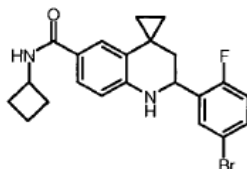
**Ciclobutilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-fluoro-2-bromo-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 429,2, 431,1.

### 20 Ejemplo 36

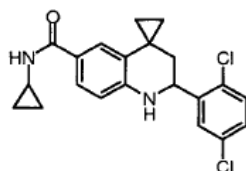
**Ciclobutilamida del ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 429,2, 431,1.

### 35 Ejemplo 37

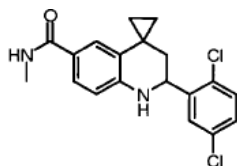
**Ciclopropilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 387,2.

### 50 Ejemplo 38

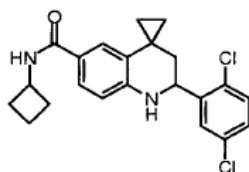
**Metilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 361,2.

### 65 Ejemplo 39

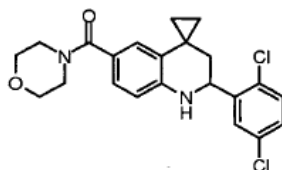
**Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 401,2.

#### Ejemplo 40

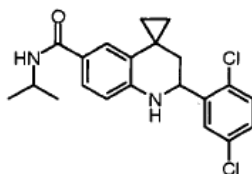
**[2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 417,2.

#### Ejemplo 41

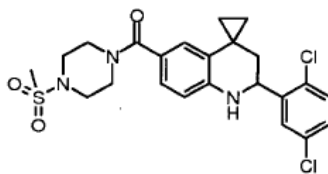
**Isopropilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 389,2.

#### Ejemplo 42

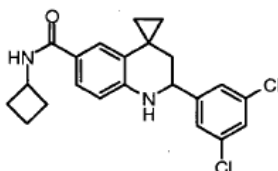
**[2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 494,2.

#### Ejemplo 43

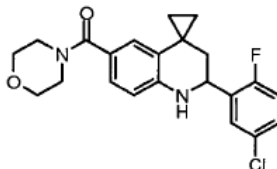
**Ciclobutilamida del ácido 2-(3,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(3,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 401,2.

#### Ejemplo 44

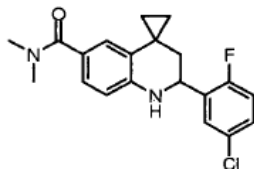
**[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 401,2.

#### Ejemplo 45

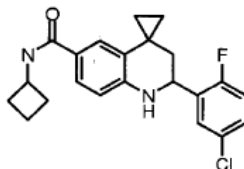
**Dimetilamida del ácido 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 359,1.

#### Ejemplo 46

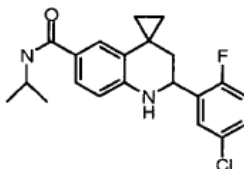
**Ciclobutilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 385,3.

#### Ejemplo 47

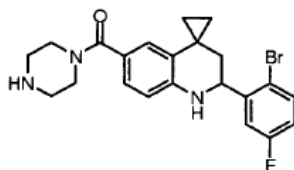
**Isopropilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 373,2.

#### Ejemplo 48

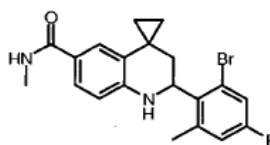
**2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-piperazin-1-il-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 444,1, 446,1.

#### Ejemplo 49

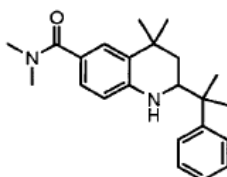
**Metilamida del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-6-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-6-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 403,0, 405,0.

#### Ejemplo 50

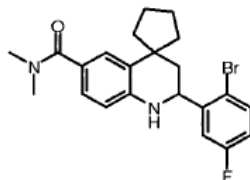
**Dimetilamida del ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 351,2.

#### Ejemplo 51

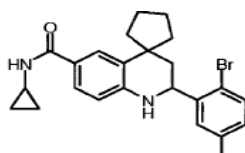
**Dimetilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 431,0, 433,0.

#### Ejemplo 52

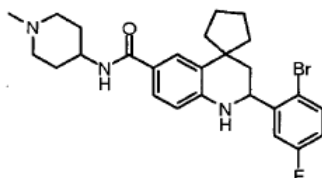
**Ciclopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28 a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 443,0, 445,0.

#### Ejemplo 53

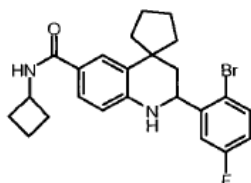
**(1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 500,1, 502,1.

#### Ejemplo 54

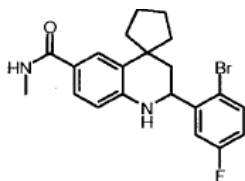
**Ciclobutilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 457,0, 459,0.

#### Ejemplo 55

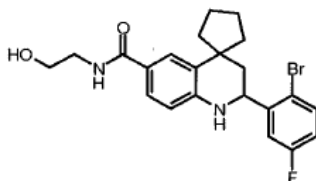
**Metilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 417,0, 419,0.

#### Ejemplo 56

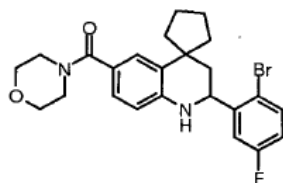
**(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 447,0, 449,0.

#### Ejemplo 57

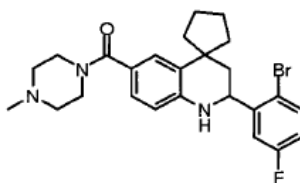
**[2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 473,0, 475,0.

#### Ejemplo 58

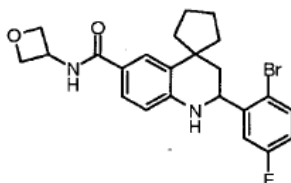
**[2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 486,0, 488,0.

#### Ejemplo 59

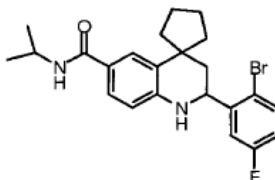
**Oxetan-3-ilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 459,0, 461,0.

#### Ejemplo 60

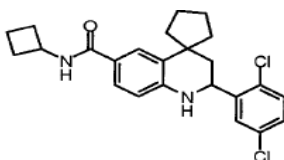
**Isopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 445,0, 447,0.

#### Ejemplo 61

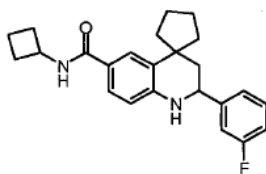
**Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 429,1.

#### Ejemplo 62

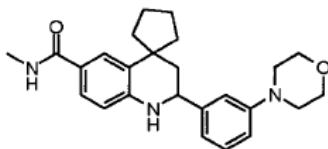
**Ciclobutilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 379,2.

#### Ejemplo 63

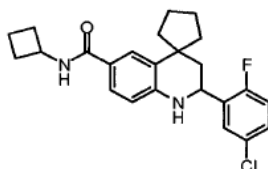
**Metilamida del ácido 2-(3-morfolin-4-il-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(3-morfolin-4-il-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 406,1.

#### Ejemplo 64

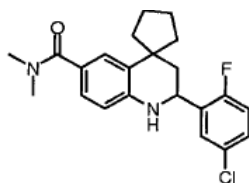
**Ciclobutilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28 a partir del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 413,3.

#### Ejemplo 65

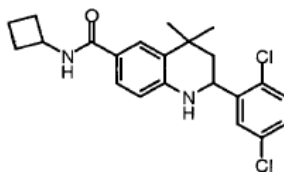
**Dimetilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 387,1.

#### Ejemplo 66

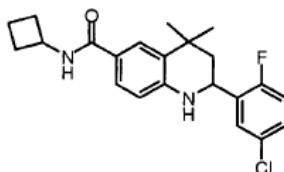
**Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(2,5-diclorofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 403,3.

#### Ejemplo 67

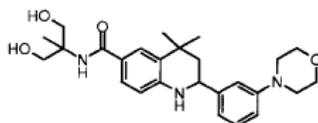
**Ciclobutilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 387,2.

#### Ejemplo 68

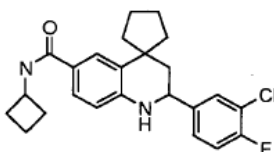
**(2-Hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-ilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 454,1.

#### Ejemplo 69

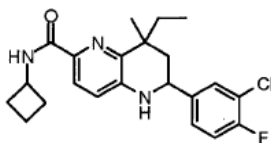
**Ciclobutilamida del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahidroquinolin)-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahidroquinolin)-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 413,3.

#### Ejemplo 70

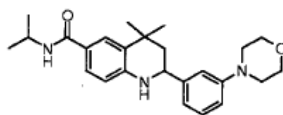
**Ciclobutilamida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 402,1.

#### Ejemplo 71

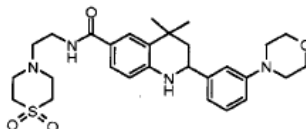
**Isopropilamida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-ilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 408,2.

#### Ejemplo 72

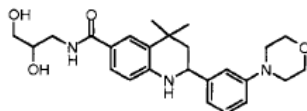
**N-[2-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)etil]-4,4-dimetil-2-[3-(morfolin-4-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-ilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 527,1.

#### Ejemplo 73

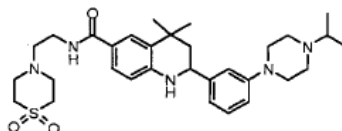
**(2,3-Dihidroxi-propil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-ilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 440,1.

#### Ejemplo 74

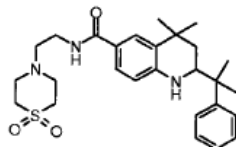
**N-[2-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)etil]-4,4-dimetil-2-[3-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 568,1.

#### Ejemplo 75

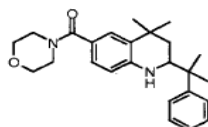
**N-[2-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)etil]-4,4-dimetil-2-(2-fenilpropan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 484,3.

#### Ejemplo 76

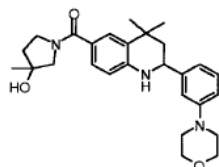
**[4,4-Dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 393,1.

#### 5 Ejemplo 77

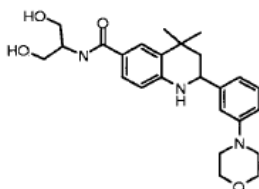
**[4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona**



15 El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 450,1.

#### Ejemplo 78

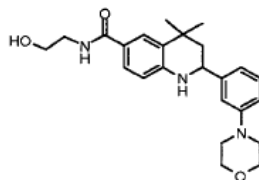
20 **(2-Hidroxi-1-hidroxiometil-etil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**



30 El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 440,2.

#### Ejemplo 79

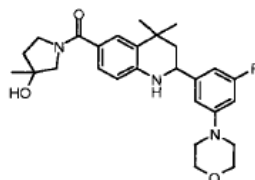
35 **(2-Hidroxietil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**



45 El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28 a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 410,1.

#### Ejemplo 80

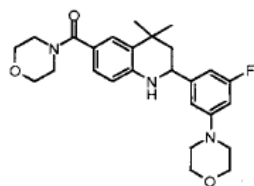
50 **[2-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona**



55 El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 468,3.

#### 60 Ejemplo 81

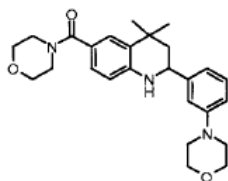
**[2-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 454,2.

#### Ejemplo 82

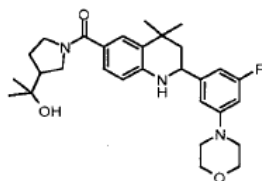
**[4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 436,1.

#### Ejemplo 83

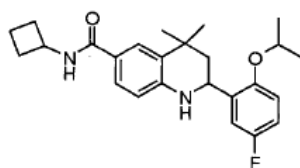
**2-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirrolidin-1-il]-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 496,2.

#### Ejemplo 84

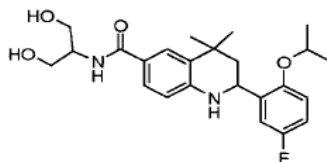
**Ciclobutilamida del ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 411,2.

#### Ejemplo 85

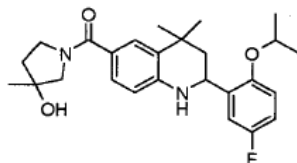
**(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 431,1.

#### 5 Ejemplo 86

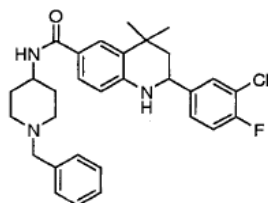
**[2-(5-Fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 441,3.

#### 20 Ejemplo 87

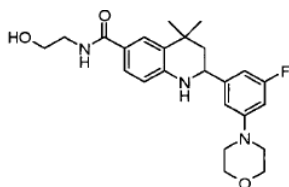
**(1-Bencil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 506,2.

#### 35 Ejemplo 88

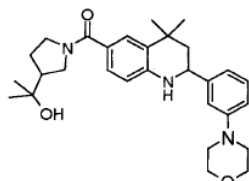
**(2-Hidroxietil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 2-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 428,1.

#### 50 Ejemplo 89

**[4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-metanona**



El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ejemplo 28, a partir del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. MS (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 478,1.

#### 65 Ejemplo 90

**Ensayo de proximidad de centelleo**

**Preparación de enzimas**

Se procedió a construir, expresar y purificar las AMPK recombinantes humanas  $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ ,  $\alpha 2\beta 1\gamma 1$ , ó las truncaciones de las subunidades  $\alpha$  de la AMPK recombinante humana  $\alpha 1(1-335)$ ,  $\alpha 1(1-394)$  y  $\alpha 2(1-394)$ , de la forma que se encuentra previamente descrita en el arte de la técnica especializada (Pang, T., Zhang, Z.S., Gu, M., Qiu, B.Y., Yu, L.F., Cao, P.R., Shao, W., Su, M.B., Li, J.Y., Nan, F.J., y Li, J. (2008). La enzima heterotrímero del hígado de rata, se obtuvo de procedencia de la región del norte de Estados Unidos (firma Billerica, MA, U.S.A.).

#### Ensayo de proximidad de centelleo

Antes de proceder al ensayo de proximidad de centelleo (SPA), se procedió a recombinar 200 nm de las proteínas AMPK recombinantes  $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ ,  $\alpha 2\beta 1\gamma 1$ ,  $\alpha 1(1-335)$ ,  $\alpha 1(1-394)$  ó  $\alpha 2(1-394)$ , de la forma que se ha descrito anteriormente en el arte de la técnica especializada (Pang et al., 2008). Las reacciones del SPA, se llevaron a cabo en placas de 96 pozos, a un volumen final de 50  $\mu$ l, que contenían 20 mM Tris-HCl pH 7,5, 5 mM  $MgCl_2$ , 1 mM DTT, 2  $\mu$ M biotina-SAMS, 2  $\mu$ M ATP, 0,2  $\mu$ Ci/pozo  $[ \gamma -^{33}P ]ATP$ , y varias cantidades de activador. Las reacciones, se iniciaron mediante la adición de 50 nM de proteínas AMPK recombinantes, a las soluciones de reacción, y se incubaron a una temperatura de 30°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación de ello, se procedió a terminar las reacciones, mediante la adición de 40  $\mu$ l de solución a escala única, la cual contenía 80  $\mu$ g de perlas de SPA, recubiertas mediante estreptavidina, 50 mM EDTA, 0,1% Triton X-100 en PBS, pH 7,5 y se incubaron, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Finalmente, se procedió a añadir 160  $\mu$ l de una solución-suspensión, la cual contenía 2,4 M CsCl, 50 mM EDTA, y 0,1% Triton X-100 en PBS (pH 7,5), a la solución en reacción, con objeto de suspender completamente las perlas de SPA. Las señales de SPA, se determinaron mediante un contador de placa, del tipo "Wallac MicroBeta plate counter" (PerkinElmer), 30 minutos más tarde, para el cálculo de la cantidad de producto formado. Se procedió a realizar una comparación (mediante un trazado gráfico), de la cantidad de productos formados, en un transcurso de tiempo de 2 horas, con respecto a las concentraciones de activador, con objeto de determinar las concentraciones de activador (EC50), requerida para un 50% de la actividad enzimática máxima.

Los compuestos, tal y como éstos se han descrito, anteriormente, arriba, tienen unos valores de EC50 comprendidos dentro de unos márgenes situados entre 0,5  $\mu$ M y 50  $\mu$ M, teniendo, los compuestos preferidos, unos valores de EC50 comprendidos dentro de unos márgenes situados entre 0,5  $\mu$ M y 10  $\mu$ M, y teniendo, los compuestos particularmente preferidos, unos valores de EC50 comprendidos dentro de unos márgenes situados entre 0,5  $\mu$ M y 1  $\mu$ M.

Los compuestos seleccionados de la fórmula (I), tienen los siguientes valores de EC50, obtenidos mediante la utilización del anteriormente descrito ensayo de proximidad de centelleo.

| Nº de ejemplo | EC50 ( $\mu$ M) |
|---------------|-----------------|
| Ejemplo 1     | 2,07            |
| Ejemplo 2     | 3,21            |
| Ejemplo 3     | 6,12            |
| Ejemplo 4     | 13,22           |
| Ejemplo 5     | 1,24            |
| Ejemplo 6     | 7,41            |
| Ejemplo 7     | 2,29            |
| Ejemplo 8     | 4,44            |
| Ejemplo 9     | 1,68            |
| Ejemplo 10    | 3,48            |
| Ejemplo 11    | 4,96            |
| Ejemplo 12    | 5,92            |
| Ejemplo 13    | 2,63            |
| Ejemplo 15    | 7,6             |

# ES 2 479 718 T3

|            |       |
|------------|-------|
|            |       |
| Ejemplo 16 | 8,61  |
| Ejemplo 17 | 4,54  |
| Ejemplo 18 | 4,58  |
| Ejemplo 19 | 2,13  |
| Ejemplo 20 | 3,31  |
| Ejemplo 22 | 5,35  |
| Ejemplo 23 | 7,02  |
| Ejemplo 25 | 4,83  |
| Ejemplo 26 | 2,1   |
| Ejemplo 27 | 1,49  |
| Ejemplo 28 | 11,36 |
| Ejemplo 30 | 2,47  |
| Ejemplo 31 | 2,58  |
| Ejemplo 32 | 1,24  |
| Ejemplo 33 | 13,58 |
| Ejemplo 34 | 2,71  |
| Ejemplo 35 | 6,88  |
| Ejemplo 36 | 5,63  |
| Ejemplo 37 | 13,91 |
| Ejemplo 38 | 2,38  |
| Ejemplo 39 | 4,95  |
| Ejemplo 40 | 3,69  |
| Ejemplo 41 | 5,17  |
| Ejemplo 42 | 3,77  |
| Ejemplo 43 | 5,86  |
| Ejemplo 44 | 3,02  |
| Ejemplo 45 | 1,76  |
| Ejemplo 46 | 7,62  |
| Ejemplo 47 | 11,41 |
| Ejemplo 48 | 2,1   |
| Ejemplo 49 | 3,23  |
| Ejemplo 52 | 4,84  |

|            |       |
|------------|-------|
|            |       |
| Ejemplo 53 | 1,38  |
| Ejemplo 54 | 2,61  |
| Ejemplo 55 | 3,7   |
| Ejemplo 56 | 3,38  |
| Ejemplo 57 | 2,36  |
| Ejemplo 58 | 3,74  |
| Ejemplo 59 | 11,35 |
| Ejemplo 60 | 4,41  |
| Ejemplo 61 | 5,98  |
| Ejemplo 62 | 1,59  |
| Ejemplo 63 | 2,37  |
| Ejemplo 64 | 7,68  |
| Ejemplo 66 | 5,53  |
| Ejemplo 67 | 15,06 |
| Ejemplo 68 | 1,56  |
| Ejemplo 69 | 4,18  |
| Ejemplo 70 | 9,17  |

#### **Ejemplo A**

5 Un compuesto de la fórmula (I), puede utilizarse, de una forma en sí mismo conocida, como ingrediente activo, para la producción de tabletas, de la siguiente composición

##### Por tableta

|    |                            |              |
|----|----------------------------|--------------|
| 10 | Ingrediente activo         | 200 mg       |
|    | Celulosa microcristalina   | 155 mg       |
|    | Almidón de maíz            | 25 mg        |
|    | Talco                      | 25 mg        |
|    | Hidroxipropilmetilcelulosa | <u>20 mg</u> |
| 15 | Total                      | 425 mg       |

#### **Ejemplo B**

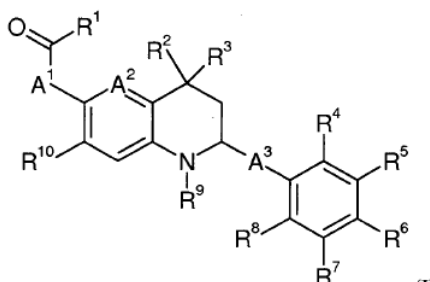
20 Un compuesto de la fórmula (I), puede utilizarse, de una forma en sí mismo conocida, como ingrediente activo, para la producción de cápsulas, de la siguiente composición

##### Por tableta

|    |                     |               |
|----|---------------------|---------------|
| 25 | Ingrediente activo  | 100,0 mg      |
|    | Almidón de maíz     | 20,0 mg       |
|    | Lactosa             | 95,0 mg       |
|    | Talco               | 4,5 mg        |
|    | Estearato magnésico | <u>0,5 mg</u> |
| 30 | Total               | 220,0 mg      |

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I)



en donde,

A<sup>1</sup>, se encuentra ausente, o es -CH<sub>2</sub>-;

A<sup>2</sup>, es nitrógeno ó -CH-;

A<sup>3</sup>, se encuentra ausente ó es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup>, es hidroxilo ó NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo, alqueno y fenilo;

ó R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran éstas unidas, forman cicloalquilo;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, alquilsufonilo, morfolinilo, piperazinilo y alquilpiperazinilo;

R<sup>9</sup>, es hidrógeno, alquilo, bencilo ó alquilaminocarbonilo;

R<sup>10</sup>, es hidrógeno ó halógeno

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, oxetanilo, alquilpiperidinilo, 1,1-dioxotiaminomorfolinilalquilo ó bencilpiperidinilo;

ó R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman morfolinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo, alquilsulfonilpiperazinilo, alquilhidroxipirrolidinilo, ó hidroxialquilpirrolidinilo,

o una sal o un éster de éste, farmacéuticamente aceptable.

en donde,

“alquilo”, solo o en combinación, es un significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado, el cual contiene de 1 a 8 átomos de carbono.

“alqueno”, solo o en combinación, es un grupo alquilo, tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, en donde, uno o más eslabones individuales carbono – carbono, se encuentra reemplazado por un doble enlace carbono = carbono.

“alcoxi”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo-O-, en donde, “alquilo”, es tal y como éste se define anteriormente, arriba.

“cicloalquilo”, solo o en combinación, es un anillo de carbono, saturado, el cual contiene de 3 a 7 átomos de carbono, conteniendo, de una forma preferible, de 3 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y por el estilo. Los grupos cicloalquilo preferidos, son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

2.- Un compuesto, según la reivindicación 1, en donde, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre metilo, etilo, etenilo y fenilo, ó bien, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, conjuntamente con el átomo de carbono a al cual se encuentran éstas unidas, forman ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

3.- Un compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en donde, R<sup>4</sup>, es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno o alquilsufonilo.

4.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, R<sup>4</sup>, es hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, bromo ó metilsufonilo.

5.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, alquilsufonilo, morfolinilo, piperazinilo, ó alquilpiperazinilo.

6.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno, cloro o morfolinilo.

- 7.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde,  $R^6$ , es hidrógeno ó halógeno
- 8.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde,  $R^6$ , es hidrógeno ó fluoro.
- 5 9.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde,  $R^7$ , es hidrógeno, halógeno, alquilsulfonilo ó morfolinilo.
- 10.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde,  $R^7$ , es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo ó metanosulfonilo.
- 10 11.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde,  $R^8$ , es hidrógeno ó alquilo.
- 12.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde,  $R^8$ , es hidrógeno ó metilo.
- 15 13.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde,  $R^9$ , es hidrógeno, pentilo, dimetilaminocarbonilo ó bencilo.
- 14.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde,  $R^{10}$ , es hidrógeno ó cloro.
- 20 15.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, y alquilpiperidinilo, ó  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman morfolinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo ó alquiluslfonilpiperazinilo.
- 25 16.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , se seleccionan de una forma independiente de entre hidrógeno, metilo, propilo, dihidroxibutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilpiperidinilo, e hidroxietilo, ó  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo ó metilsulfonilpiperazinilo.
- 30 17.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, seleccionado de entre
- Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 35 Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(3,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(3-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 40 Ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclohexano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(2,5-dimetanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-1-dimetilcarbamoil-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 45 Ácido 1-bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- Ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- Ácido 7-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- Ácido [2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-acético;
- 50 Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-4-vinil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- Ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- Ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- Ácido 2-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- 55 Ácido 4,4-dimetil-2-(3-piperazin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;
- Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;
- Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 60 Dimetilamida del ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- [2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il] -morfolin-4-il-metanona;
- [2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;
- [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- Isopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxí-
- 65 lico;
- Dimetilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

- Ciclobutilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 5 Ciclopropilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Metilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- [2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- Isopropilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 10 [2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(3,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- [2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- Dimetilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 15 Ciclobutilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Isopropilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-piperazin-1-il-metanona;
- Metilamida del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-6-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 20 Dimetilamida del ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico ácido;
- Dimetilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ciclopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- (1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 25 Ciclobutilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Metilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- (2-hidroxietil)-amida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 30 [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- [2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;
- Oxetan-3-ilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 35 Isopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- 40 Metilamida del ácido 2-(3-morfolin-4-il-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Dimetilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- 45 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- Ciclobutilamida del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;
- Ciclobutilamida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;
- Isopropilamida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- 50 N-[2-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)etil]-4,4-dimetil-2-[3-(morfolin-4-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida;
- 4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico ácido (2,3-dihidroxi-propil)-amida;
- N-[2-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)etil]-4,4-dimetil-2-[3-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida;
- N-[2-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)etil]-4,4-dimetil-2-(2-fenilpropan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida;
- 55 [4,4-Dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- [4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- (2-Hidroxi-1-hidroximetil)etil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;
- 60 [2-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- [2-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- [4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-morfolin-4-il-metanona;
- 2-(3-Fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
- 65 Ciclobutilamida del ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;

(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-(5-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;

[2-(5-Fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;

2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico ácido (1-bencil-piperidin-4-il)-amida;

(2-Hidroxietil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico; y [4,4-Dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-metanona.

18.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, seleccionado de entre

Ácido 2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclohexano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ácido 2-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-1-dimetilcarbamoil-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ácido 1-bencil-2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ácido 7-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;

Ácido [2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il]-acético;

Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-4-vinil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;

Ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;

Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-metil-8-vinil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;

Ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-etil-8-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naftiridin-2-carboxílico;

[2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;

[2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

[2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;

Dimetilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Metilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ciclobutilamida del ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

[2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;

[2-(2,5-Dicloro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-

metanona;

[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;

Dimetilamida del ácido 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

[2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-piperazin-1-il-metanona;

Metilamida del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-6-metil-fenil)-espiro(ciclopropano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-

carboxílico;

Dimetilamida del ácido 4,4-dimetil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;

Dimetilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Ciclopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxí-

lico;

(1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquino-

lin)-6-carboxílico;

Ciclobutilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxí-

ico;

Metilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

(2-Hidroxietil)-amida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-car-

boxílico;

[2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-morfolin-4-il-metanona;

[2-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-

metanona;

Isopropilamida del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxí-

lico;

Ciclobutilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

Metilamida del ácido 2-(3-morfolin-4-il-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico;

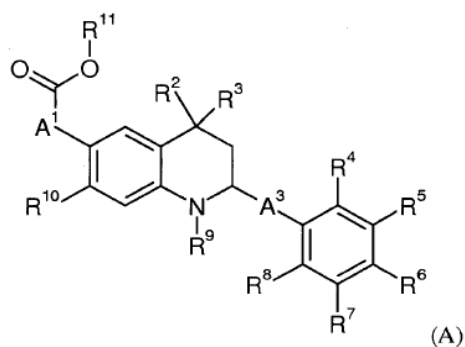
(2-Hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 4,4-dimetil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-

carboxílico; y

Ciclobutilamida del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-espiro(ciclopentano-1,4'-1',2',3',4'-tetrahydroquinolin)-6-carboxílico.

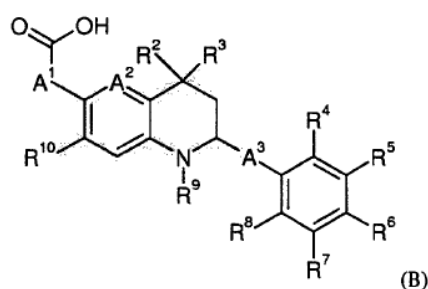
19.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, el cual comprende una de las siguientes etapas:

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



en presencia de una base; ó

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (B),



en presencia de un agente de acoplamiento y de una base;

en donde,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$ , se definen de la misma forma que en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y  $R^{11}$ , es alquilo.

20.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso como substancia terapéuticamente activa.

21.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la obesidad, de la hiperglicemia, ó de la diabetes del tipo 2.

22.- Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un portador terapéuticamente activo.