

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 194**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/12** (2006.01)  
**C07D 215/18** (2006.01)  
**C07D 215/48** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 3/02** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2011 E 11774017 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2630124**

54 Título: **Derivados de tetrahydroquinolina utilizados como activadores de AMPK**

30 Prioridad:

**20.10.2010 WO PCT/CN2010/077907**

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

**21.01.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FENG, LICHUN;**  
**HUANG, MENGWEI;**  
**LIU, YONGFU;**  
**WU, GUOLONG y**  
**ZHOU, MINGWEI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 527 194 T3

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

## DESCRIPCIÓN

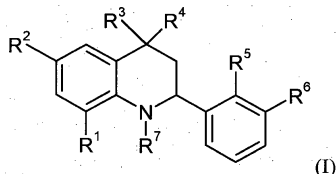
Derivados de tetrahidroquinolina utilizados como activadores de AMPK

5 La presente invención, se refiere a compuestos los cuales son activadores de proteína quinasa activada por AMP [AMPK – [del inglés, AMP –activated protein Kinase) y las cuales son de utilidad en el tratamiento y en profilaxis de las enfermedades las cuales se encuentran relacionadas con la regulación de la AMPK, tales como las enfermedades consistentes en la obesidad, en la dislipidemia, en la hiperglicemia, en la diabetes del tipo 1 ó del tipo

10

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

15



(I)

20

en donde,

R<sup>1</sup>, es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano ó carboxi;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano ó carboxi;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son, de una forma independiente, alquilo;

25

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan, de una forma independiente, entre hidrógeno, carboxialquilamino, carboxicicloalquilamino, alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, halofenilsulfonilamino, alquilfenilsulfonilamino, fenilcarbonilamino, halofenilcarbonilamino, piridinilsulfonilamino, alquilaminosulfonilo y halofenilaminosulfonilo;

con la condición de que, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, no sean ambas hidrógeno al mismo tiempo;

R<sup>7</sup>, es hidrógeno ó alquilo;

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

30

La invención, se refiere, así mismo, además a un procedimiento para la fabricación de estos nuevos compuestos y medicamentosos que los contienen. Los compuestos de la presente invención, tienen un efecto de activación en la proteína quinasa activada por AMP (monofosfato de adenosina – [AMP, del inglés adenosine monophosphate] -), lo cual tiene como resultado unos niveles reducidos de la glucosa y de los lípidos en la sangre. La presente invención, se refiere así, de este modo, también, al uso de tales tipos de compuestos para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades las cuales se encuentran relacionadas con la regulación de la AMPK, tales como las enfermedades consistentes en la obesidad, en la dislipidemia, en la hiperglicemia, en la diabetes del tipo 1 ó del tipo 2, además, y en los cánceres.

35

40

La obesidad y la diabetes del tipo 2, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular, son enfermedades las cuales proporcionan unas graves perturbaciones en el metabolismo de la glucosa o de los lípidos, las cuales afectan a salud y a la calidad de vida de los individuos afectados por éstas. De una forma adicional, el metabolismo del cáncer, según se conoce, es diferente del metabolismo celular normal. El incremento de la prevalencia o frecuencia de estas enfermedades, convierte al descubrimiento de nuevos fármacos objetivizados como diana, para el tratamiento de estos síndromes, en una tarea urgente

45

La proteína quinasa activada por AMP, actúa como un sensor y regulador de la energía celular. Ésta se activa mediante el incremento del factor de relación o cociente AMP : ATP, inducido por estrés metabólico, señales de hormonas y nutrientes, y otros mecanismos celulares tales como los consistentes en la fosforilación y la interacción proteína – proteína. Una vez se encuentra activada, la AMPK, activa las trayectorias catabólicas las cuales generan y la ATP, y desactiva las trayectorias anabólicas mediante la regulación aguda de la actividad de las enzimas clave, en el metabolismo y la regulación crónica de la expresión de los factores de transcripción fundamentales (véase a dicho efecto, Hardie, DG. Nature reviews 8, - Revisiones de la naturaleza -, (2007 b), 774 - 785; Woods, A et al. Molecular and cellular biology, - Biología molecular y celular -, 20 (2000), 6704 - 6711). La creciente evidencia de los efectos reguladores de la AMPK en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, convierte a ésta en un potente fármaco objetivizado como diana, para el tratamiento de la diabetes, del síndrome metabólico y del cáncer (véase, a dicho efecto Carling, D. Trends Biochem Sci. , - Tendencias de la ciencia bioquímica -, 29 (2004), 18 - 24; Hardie, DG. Annual review of pharmacology and toxicology, - Revisión anual de la farmacología y la toxicología -, 47 (2007 a), 185 - 210; Kahn, BB et al. Cell metabolism 1 (2005), 15-25; Long, YC et al. The Journal of clinical investigation, - El diario de la investigación clínica -, 116 (2006), 1776 - 1783).

50

55

60

Al nivel fisiológico, este concepto se ha venido respaldando mediante dos adipocinas, la leptina y la adiponectina, ambas de las cuales, ejercen diferentes efectos en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos (véase, a dicho efecto Friedman, JM y Halaas, JL. Nature, - Naturaleza -, 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 recientes,

65

- 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 en los músculos, mediante la activación de la AMPK, directamente, y mediante la trayectoria hipotalámica – adrenérgica - (véase, a dicho efecto, Minokoshi, Yet al. Nature, - Naturaleza -, 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 ejerce su efecto hipoglicémico mediante la reducción de la expresión de la PEPCK y de la G6Psa, mientras que, la administración del adenovirus  $\alpha$ -1 negativo, dominante, invierte el efecto *in vivo* (véase, a dicho efecto, Yamauchi, T et al. Nature medicine, - Medicina natural, 8 (2002), 1288 - 1295).
- Al nivel farmacológico, el concepto de AMPK, como diana potencial objetivizada para el tratamiento del síndrome metabólico, se ha venido respaldando de una forma adicional, mediante el descubrimiento de dos clases mayores de fármacos antidiabéticos existentes: las tiazolidinodionas (la rosiglitazona, la troglitazona y la pioglitazona), y las biguanidas (metformina y 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 ésta ejerce efectos antidiabéticos mediante la diferenciación de adipocitos (véase, a dicho efecto, Semple, RK et al. The Journal of clinical investigation, - El diario de la investigación clínica -, 116 (2006), 581 - 589). Descubrimientos recientes, indican el hecho de que, la AMPK; puede encontrarse involucrada en los efectos antidiabéticos de la rosiglitazona (véase, a dicho efecto, Brunmair, B et al. The Journal of biological chemistry, El diario de la química biológica -, 277 (2002), 25226 - 25232; Kadowaki, T et al. The Journal of clinical investigation, - El diario de la investigación clínica -, 116 (2006), 1784 - 1792). En el caso de la metformina, un agente antidiabético existente, sin un mecanismo de acción definido, estudios recientemente realizados, demuestran el hecho de que, ésta, podría activar la AMPK *in vitro* e *in vivo*, mediante la inhibición del complejo I (véase, a dicho efecto, El - Mir, MY et al. The Journal of biological chemistry, - El diario de la química biológica -, 275 (2000), 223 - 228; Owen, MR et al. The Biochemical journal, - El diario bioquímico -, 348 Pt 3 (2000), 607 - 614; Zhou, G et al. The Journal of clinical investigation, - El diario de la investigación química 108 (2001), 1167 - 1174), y el efecto hipoglicémico, podría bloquearse de una forma completa, mediante el “knockout” de su quinasa LKB1, situada corriente arriba, confirmando así, de este modo, el rol interpretativo clave de la AMPK en la mediación del efecto antidiabético de la metformina (véase, a dicho efecto, Shaw, RJ et al. Science, Ciencia -, (New York) N.Y. 310 (2005), 1642 - 1646).
- Más recientemente, Cool y sus colegas de trabajo, han identificado un pequeño activador directo de AMPK, el A - 769662, el cual ejerce efectos antidiabéticos *in vivo* (véase, a dicho efecto, Cool, B et al. Cell metabolism, - Metabolismo celular -, 3 (2006), 403 - 416). El laboratorio de Li, ha identificado así mismo, también, un pequeño activador de AMPK, el PT1, el cual activa las formas inactivas de AMPK  $\alpha$ <sub>2398</sub> y  $\alpha$ <sub>1394</sub>, con actividad micromolar, y ejerce algunos efectos celulares (véase, a dicho efecto, Pang, T et al. The Journal of biological chemistry, - El diario de la química biológica -, 283 (2008), 16051 - 16060).
- 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 así, por lo tanto, de utilidad en el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades las cuales se encuentran relacionadas con la regulación de la AMPK, tales como las enfermedades consistentes en la obesidad, en la dislipidemia, en la hiperglicemia, en la diabetes del tipo 1 ó del tipo 2, y en los cánceres.
- Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término “alquilo”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo, saturado, de cadena lineal o de cadena ramificada, 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, tal como, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo y tert.-butilo. Los grupos alquilo preferidos, son los grupos metilo, etilo, isopropilo y tert.-butilo.
- 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, tales como, por ejemplo, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo preferidos, son los grupos ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- El término “halógeno”, significa flúor, cloro, bromo ó yodo. Halógeno es, de una forma preferible, flúor, cloro ó bromo.
- El término “haloalquilo”, significa alquilo, sustituido por uno a siete halógeno, de una forma preferible, sustituido por uno a tres halógenos, de una forma preferible, sustituido por halógeno. Un haloalquilo preferido, es el trifluorometilo.
- El término “halofenilo”, significa fenilo sustituido por halógeno.
- El término “carboxi”, solo o en combinación, se refiere al grupo –COOH.
- El término “carbonilo”, solo o en combinación, se refiere al grupo –C(O)-.

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

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

5 Los compuestos en concordancia con la presente invención, pueden existir en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, se refiere a sales de adición de ácidos, del tipo convencional, o a sales de adición de bases, del tipo convencional, los / las cuales retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de la fórmula (I), y que se encuentran formados (formadas) a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos, no tóxicos, o bases orgánicas o inorgánicas, no tóxicas. Las sales de adición de ácidos, incluyen, por ejemplo, a aquéllos derivados procedentes de los ácidos inorgánicos, tales como los consistentes en el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico, y el ácido nítrico, y a aquéllas derivadas de los ácidos orgánicos, tales como los consistentes en 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. Las sales de adición de bases, incluyen a aquéllas bases derivadas del amonio, del potasio, del sodio y los hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, el hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutica, en una sal, es una técnica, la cual se conoce bien por parte de los químicos farmacéuticos, con objeto de obtener una estabilidad física y química mejoradas, una higroscopicidad mejorada, una fluidez y una solubilidad mejoradas, de los compuestos. Ésta se encuentra descrita, por ejemplo, por parte de Bastin R.J., et. al. en *Organic Process Research & Development*, - Investigación y desarrollo de procedimientos orgánicos -, 2000, 4, 427 - 435; ó por parte de Ansel, H., et. al., en: *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, - Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de suministro de fármacos -, 6ª Edición (1995), páginas 196 y 1456 - 1457. Se prefiere la sal de sodio del compuesto de la fórmula (I).

25 “Éster farmacéuticamente aceptable”, significa que, el compuesto de la fórmula general (I), puede derivarse a grupos funcionales, con objeto de proporcionar derivados, los cuales son capaces de convertirse de nuevo en los compuestos progenitores originales, *in vivo*. Los ejemplos de tales tipos de compuestos, incluyen a los derivados de los ésteres, fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como los consistentes los ésteres de metoximetilo, en los ésteres de metiltiometilo y en los ésteres de pivoloximetilo. De una forma adicional, cualesquiera equivalentes fisiológicamente aceptables, de los compuestos de la fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, los cuales son capaces de producir los compuestos progenitores originales de la fórmula general (I), *in vivo*, se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. Se prefieren los ésteres metílicos y los ésteres etílicos de los compuestos de la fórmula (I).

35 La presente invención, se refiere, de una forma particular, a un compuesto de la fórmula (I), en donde, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, no son ambos hidrógeno, al mismo tiempo.

40 En una forma particular de presentación de la presente invención, R<sup>1</sup>, es hidrógeno, alquilo, halógeno ó carboxi.

En otra forma particular de presentación de la presente invención, R<sup>1</sup>, es hidrógeno, metilo ó cloro.

45 Todavía, en una forma particular de presentación de la presente invención, R<sup>2</sup>, es haloalquilo, halógeno, ciano ó carboxi.

En una forma adicional de presentación de la presente invención, R<sup>1</sup>, es trifluorometilo, cloro, ciano, ó carboxi.

En otra forma particular de presentación de la presente invención, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, son ambas metilo, al mismo tiempo.

50 La presente invención, se refiere, de una forma particular, a un compuesto de la fórmula (I), en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno, alquilsulfonilamino, halofenilsulfonilamino, carboxialquilamino, carboxicicloalquilamino, halofenilcarbonilamino, piridinilsulfonilamino ó fenilsulfonilamino.

55 De una forma particular, la presente invención, se refiere, también a un compuesto de la fórmula (I), en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno, carboxialquilamino, halofenilsulfonilamino, piridinilsulfonilamino ó fenilsulfonilamino.

La invención, se refiere así mismo, también, a un compuesto de la fórmula (I), en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno, carboxiisopropilamino, fenilsulfonilamino, fluorofenilsulfonilamino ó piridinilsulfonilamino.

60 La presente invención, se refiere, de una forma adicional, a un compuesto de la fórmula (I), en donde, R<sup>6</sup>, es hidrógeno, carboxialquilamino, carboxicicloalquilamino, alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, halofenilsulfonilamino, alquilfenilsulfonilamino, halofenilaminosulfonilo, piridinilsulfonilamino ó alquilaminosulfonilo.

65 En una forma adicional de presentación de la presente invención, R<sup>6</sup>, es hidrógeno, carboxialquilamino ó carboxicicloalquilamino.

En otra forma de presentación de la presente invención, R<sup>6</sup>, es hidrógeno, carboxiisopropilamino ó carboxiciclopropilamino.

- 5 La presente invención, se refiere, así mismo, también, de una forma particular, a un compuesto de la fórmula (I), en donde, R<sup>7</sup>, es hidrógeno ó metilo.

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

- 10 El ácido 2-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 1-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 1-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 15 El ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-carboxílico;  
 El ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-carboxílico;  
 El ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-carboxílico;  
 El ácido 1-[3-(6-ciano-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 20 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 El ácido 2-metil-2-[3-(1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-propiónico;  
 El ácido 2-[3-(6-ciano-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 1-[3-(1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;  
 25 El ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-carboxílico;  
 La [2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 El ácido 1-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 1-[3-(8-cloro-6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluorobencenosulfonamida;  
 30 El ácido 2-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida;  
 El ácido 1-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 La N-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 El ácido 2-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 35 El ácido 1-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 1-[3-(6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 1-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[3-(8-cloro-6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 40 El ácido 2-metil-2-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-propiónico;  
 El ácido 2-[3-(6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 2-[2-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-(2-etanosulfonilamino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 4,4-dimetil-2-[2-(piridin-3-sulfonilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 45 El ácido 2-[2-(2-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 La [2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 El ácido 2-[2-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 El ácido 2-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 50 El ácido 2-[2-(4-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-(2-bencenosulfonilamino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-[2-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 La N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluorobencenosulfonamida;  
 La N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida;  
 55 La N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluorobencenosulfonamida;  
 La [2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 La N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 La N-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 60 La [2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;  
 La N-[2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La 3-fluoro-N-[2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La N-[2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 La [2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 65 La [2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;

- La [3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 5 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La [3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;  
 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;  
 La [3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 10 La 4-fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La 2-fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La 3-fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La 4-metil-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 15 La N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 La [3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 La [3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluorobencenosulfonamida;  
 20 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluorobencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 La [3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 La [3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;  
 25 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;  
 La [3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;  
 30 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 La 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-N-metil-bencenosulfonamida;  
 La [3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 35 La 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)-bencenosulfonamida; y  
 La [3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico.

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

- 40 El ácido 2-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 1-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 2-metil-2-[3-(1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-propiónico;  
 El ácido 2-[3-(6-ciano-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 45 El ácido 2-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;  
 El ácido 2-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 1-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[3-(8-cloro-6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 50 El ácido 4,4-dimetil-2-[2-(piridin-3-sulfonilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-[2-(4-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-(2-bencenosulfonilamino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico; y  
 El ácido 2-[2-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico.  
 55

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 abajo, a continuación, R<sup>1</sup> a R<sup>7</sup>, son tal y como se han definido anteriormente, arriba, a menos de que se indique de otro modo.

#### 60 Abreviaciones

d: día o días

g: gramo

65 h : hora u horas

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

Hz: hertz

mg: miligramos

min: minuto o minutos

5 M<sup>a</sup>: mililitro

mmol: milimol

mM: milimol por litro

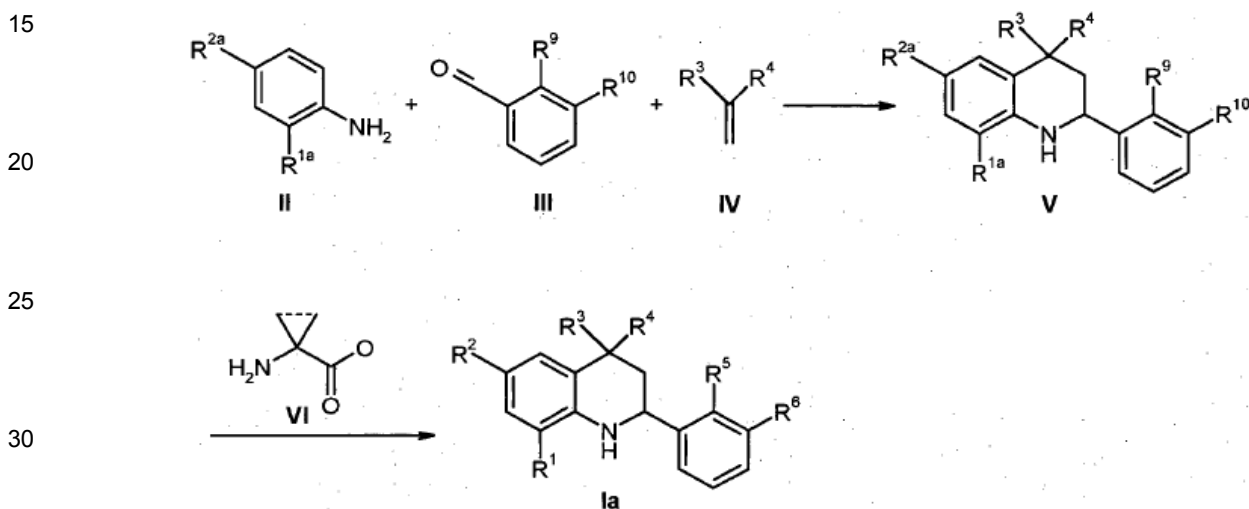
LC/MS: cromatografía líquida / espectrografía de masas

MS: espectrografía de masas

10 ESI: ionización por proyección de electrones

APCI: Ionización química a presión atmosférica

### Esquema 1



35 R<sup>1a</sup>, es hidrógeno, alquilo, halógeno ó alcóxicarbonilo;

R<sup>2a</sup>, es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano ó carboxi;

R<sup>1</sup>, es hidrógeno, alquilo, halógeno o carboxi;

R<sup>2</sup>, es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano ó carboxi;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo;

una de las R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, es carboxilamino, ó carboxicicloalquilamino y,

la otra, es hidrógeno;

una de las R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, es bromo y, la otra, es hidrógeno.

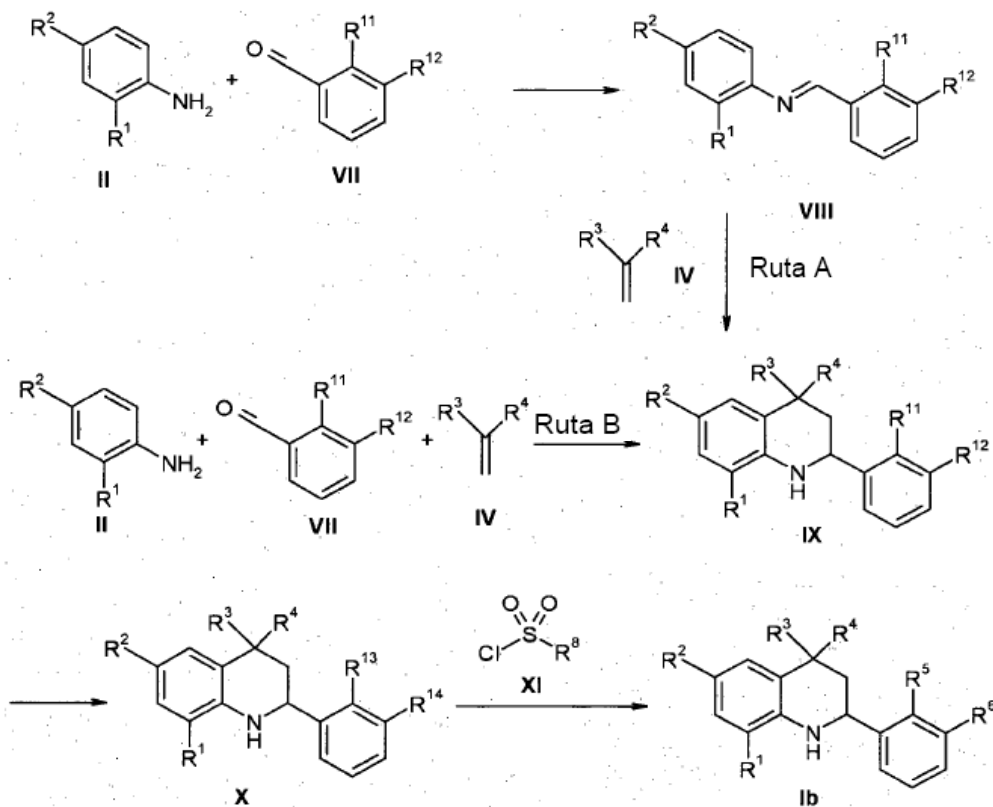
45 El compuesto de la fórmula Ia, puede prepararse en concordancia con el esquema 1. La tetrahydroquinolina V, puede sintetizarse vía la reacción de tres componentes de Aza-Diels-Alder, de la anilina II, el aldehído III y el metilenoalqueno IV. La reacción de acoplamiento de Ullmann entre la tetrahydroquinolina V y el aminoácido, proporciona el compuesto resultante Ia.

50 El compuesto V, puede prepararse mediante la reacción de tres componentes de Aza-Diels-Alder, de la anilina II, el aldehído III y el metilenoalqueno IV. Esta reacción de Aza-Diels-Alder, puede llevarse a cabo en presencia de un ácido de Lewis, tal como el consistente en el trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>), el trifluorometanosulfonato de escandio (III) (Sc(OTf)<sub>3</sub>), el trifluorometanosulfonato de lantano (III) (La(OTf)<sub>3</sub>), el trifluorometanosulfonato de indio (III) (In(OTf)<sub>3</sub>), el tricloruro de indio (InCl<sub>3</sub>), ó el trifluoruro de boro - eterato de dietilo (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O), ó un ácido prótico, tal como el ácido trifluoroacético (TFA) ó el ácido *p*-toluenosulfónico, en un disolvente tal como el consistente en el acetonitrilo, diclorometano, tetrahydrofurano, nitrometano, *N,N*-dimetilformamida, 2,2,2-trifluoroetanol, o una mezcla de entre 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).

60 La reacción de acoplamiento de Ullmann, de la forma que se ha descrito en el esquema 1, puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de yoduro de cobre (I) (CuI), ó trifluorometanosulfonato de cobre (II), y un ligando, tale como e consistente en la 2,2'-bipiridina, la prolina, *N,N*-dimetil glicina, ó el etilenglicol, en presencia de una base apropiada, tal como la trietilamina, el carbonato sódico, el carbonato potásico, el carbonato de cesio, el metóxido sódico, el *tert*-butóxido sódico, 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 ó la *N*-metilpirolidinona, 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 de 15 a 60 minutos, bajo la acción de una irradiación de microondas. De una forma alternativa, las reacciones, pueden llevarse a cabo sin el uso de un microondas, a una temperatura de calentamiento elevada, tal como la correspondiente a un nivel de 130 °C, durante un tiempo de reacción más largo (referencia: Ley, S. V. et al., Angew. Chem. Int. Ed. 42 (2003) 5400).

Esquema 2



R<sup>1</sup>, es hidrógeno, alquilo, ó halógeno;  
 R<sup>2</sup>, es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno ó ciano;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo;  
 una de las R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, es alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino,  
 halofenilsulfonilamino, alquilfenilsulfonamilamino ó  
 piridinilsulfonilamino y, la otra, es hidrógeno;  
 R<sup>8</sup>, es alquilo, fenilo, halofenilo, alquilfenilo ó piridinilo;  
 una de las R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, es NO<sub>2</sub> y, la otra, es hidrógeno;  
 una de las R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, es NH<sub>2</sub> y, la otra, es hidrógeno.

El compuesto de la fórmula **Ib** puede prepararse en concordancia con el esquema 2. La anilina **II** reacciona con el aldehído **VII**, para generar la imina **VIII**. La imina **VIII** reacciona con el metilen-alqueno **IV** para proporcionar la tetrahidroquinolina **IX**. De una forma alternativa, la tetrahidroquinolina **IX** puede sintetizarse vía la reacción de Aza Diels-Alder, de tres componentes, la anilina **II**, el aldehído **VII** y el metilen-alqueno **IV**. La reducción de la tetrahidroquinolina **IX**, seguida por el acoplamiento con el cloruro de sulfinilo **XI**, proporciona el compuesto resultante **Ib**.

En el procedimiento descrito en el Esquema 2, la imina **VIII** puede prepararse mediante una reacción de condensación de la anilina sustituida **II** y el aldehído sustituido **VII**, en un disolvente orgánico, tal como el consistente en el tolueno, el metanol ó el etanol y una mezcla de éstos, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 80 °C y los 140°C, durante un transcurso de tiempo de 2 a 16 horas.

El compuesto **IX** puede prepararse, o bien ya sea mediante la reacción de Aza – Diles – Alder, entre la imina **VIII** y el metilen-alqueno **IV**, o mediante la reacción de tres componentes, de Aza - Diels-Alder, de la anilina **II**, el aldehído **VII** y el metilen-alqueno **IV**. Esta reacción de Diels-Alder, puede llevarse a cabo en presencia de un ácido de Lewis, tal como el trifluorometanosulfonato iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>), el trifluorometanosulfonato de escandio (III) (Sc(OTf)<sub>3</sub>), el trifluorometanosulfonato de lantano (III) (La(OTf)<sub>3</sub>), el trifluorometanosulfonato de indio (III) (In(OTf)<sub>3</sub>), el tricloruro de

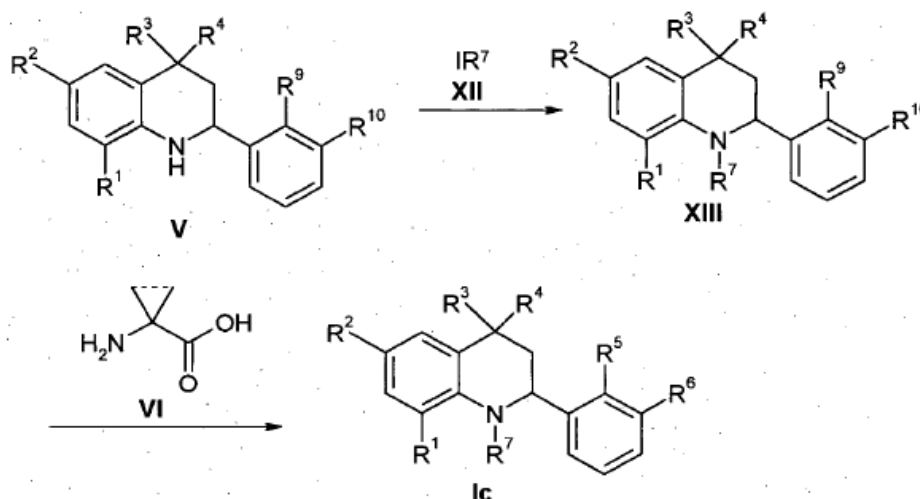


indio ( $\text{InCl}_3$ ), ó el trifluoruro de bario - eterato de dietilo ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ), un ácido prótico, tal como el ácido trifluoroacético (TFA) ó el ácido *p*-toluenosulfónico, en un disolvente, tal como el consistente en el acetonitrilo, el diclorometano, el tetrahidrofurano, el nitrometano, la *N,N*-dimetilformamida, el 2,2,2-trifluoroetanol ó 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., 54 (1998) 5089).

La reducción del compuesto nitro **IX**, al correspondiente derivado de la amina, **X**, puede llevarse a cabo mediante la utilización de procedimientos, los cuales 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, bajo unas condiciones ácidas, mediante la utilización de ácido clorhídrico y cloruro amónico, en una mezcla de etanol y agua, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La conversión de la amina **X** a la correspondiente sulfonamida **Ib** con un cloruro de sulfonilo apropiado **XI**, puede llevarse fácilmente a cabo, mediante la utilización de procedimientos, los cuales se conocen bien, 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 una base, tal como la consistente en la trietilamina, la *N,N*-diisopropiletilamina piridina, el metóxido sódico, el *tert*.-butóxido sódico, el *tert*.-butóxido potásico, el hidruro sódico, ó la dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el consistente en el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano o una mezcla de éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

### Esquema 3



$\text{R}^1$ , es hidrógeno, alquilo, ó halógeno;  
 $\text{R}^2$ , es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno ó ciano;  
 $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo;  
 una de las  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$ , es carboxilamino ó carboxicicloalquilo y, la otra, es hidrógeno;  
 $\text{R}^7$ , es alquilo;  
 una de las  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$ , es Br y, la otra, es hidrógeno.

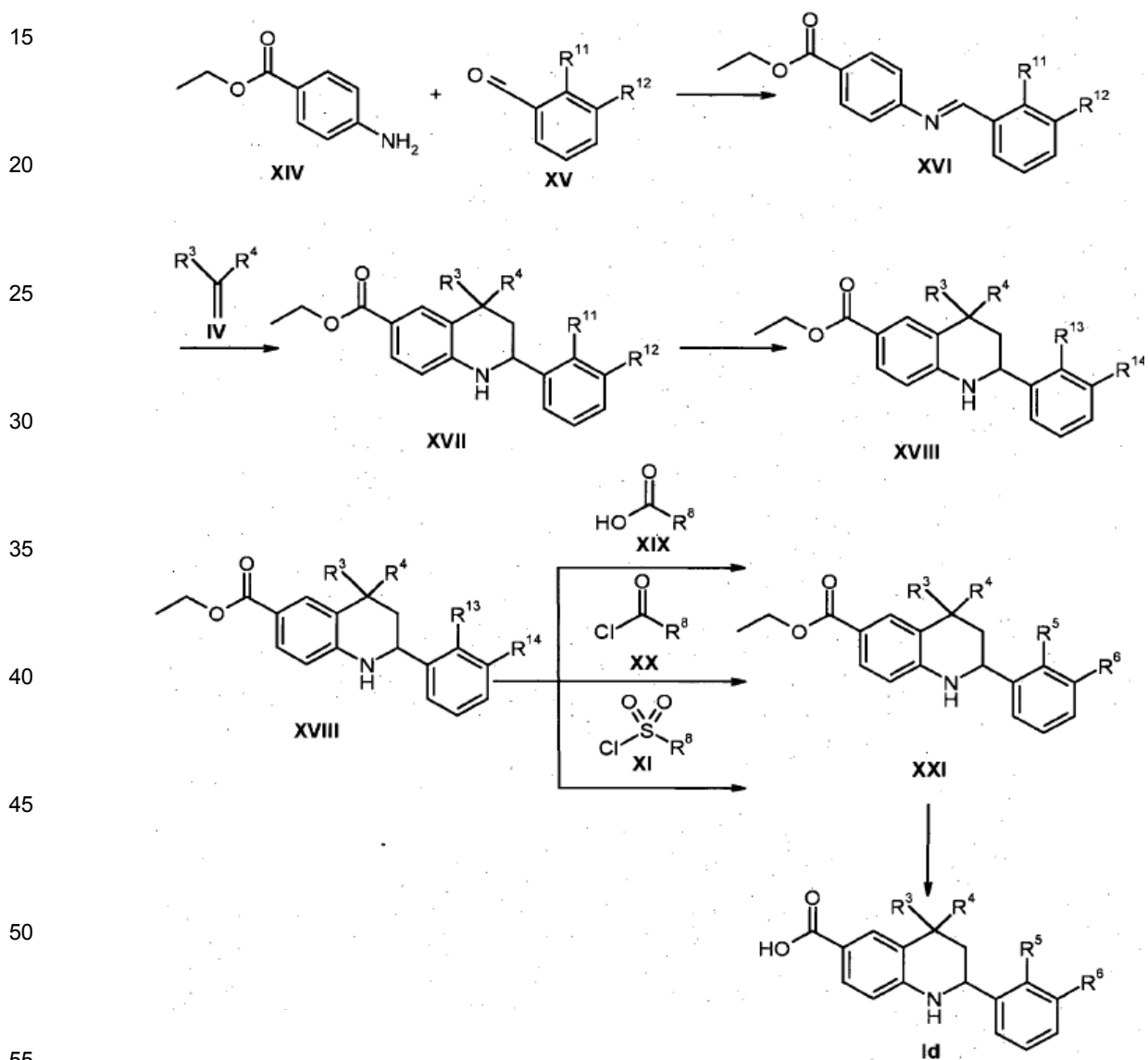
El compuesto de la fórmula **Ic**, puede prepararse en concordancia con Esquema 3. En este procedimiento, el compuesto de la fórmula **V**, puede sintetizarse de la forma que se encuentra ilustrada en el Esquema 1. La alquilación del compuesto **V**, seguido de la reacción de acoplamiento de Ullmann con el aminoácido **VI**, proporciona el compuesto resultante **Ic**.

La alquilación del compuesto de la fórmula **V**, puede realizarse de una forma sencilla, mediante la utilización de procedimientos los cuales son bien 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 presencia de una base, tal como la consistente en la 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 el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano o mezclas de éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La reacción de acoplamiento de Ullmann, de la misma forma que se encuentra descrita el Esquema 3 puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como la consistente en el yoduro de cobre (I) ( $\text{CuI}$ ) ó el

trifluorometanosulfonato de cobre(II), y un ligando, tal como el consistente en la 2,2'-bipiridina, la prolina, la *N,N'*-dimetil glicina ó el etilenglicol, en presencia de una base apropiada, tal como la trietilamina, el carbonato sódico, el carbonato potásico, el carbonato de cesio, el metóxido sódico, el tert.-butóxido sódico, el tert.-butóxido potásico. La reacción, puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado, tal como los consistentes en el 1,4-dioxano, la *N,N*-dimetilformamida, el dimetilsulfóxido ó la *N*-metilpirolidinona, 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 de 15 a 60 minutos, bajo la acción de una irradiación de microondas. De una forma alternativa, las reacciones, puede llevarse a cabo sin el uso de un horno microondas, a una temperatura elevada, tal como la consistente en una temperatura de 130°C, durante un transcurso de tiempo correspondiente a un tiempo de reacción más largo (referencia: Ley, S. V. et al., Angew. Chem. Int. Ed. 42 (2003) 5400).

## Esquema 4



$R^3$  y  $R^4$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo;  
 una de las  $R^5$  y  $R^6$ , es alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, halofenilsulfonilamino, alquilfenilsulfonamilamino, piridinilsulfonilamino, fenilcarbonilamino ó halofenilcarbonilamino; y, la otra, es hidrógeno;  
 $R^8$ , es alquilo, fenilo, halofenilo, alquilfenilo ó piridinilo;  
 una de las  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , es  $\text{NO}_2$  y, la otra, es hidrógeno;  
 una de las  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , es  $\text{NH}_2$  y, la otra, es hidrógeno.

El compuesto de la fórmula **Id**, puede prepararse en concordancia con el Esquema 4. La anilina **XIV**, reacciona con el aldehído **XV**, para generar la imina **XVI**. La imina **XVI**, reacciona con el metilen-alqueno **IV**, para proporcionar la tetrahidroquinolina **XVII**. La reducción de la tetrahidroquinolina **XVII**, seguido del acoplamiento con el ácido carboxílico **XIX**, el cloruro de carbonilo **XX**, ó el cloruro de sulfonilo **XI**, proporciona el compuesto resultante **XXI**. La hidrólisis del éster etílico **XXI**, proporciona el producto resultante **Id**.

En el procedimiento descrito en el Esquema 4, la imina **XVI**, puede prepararse mediante una reacción de condensación de la anilina sustituida **XIV**, y el aldehído sustituido **XV**, en un disolvente orgánico, tal como el consistente en el tolueno, el metanol ó el etanol, y una mezcla de éstos, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 80 °C y los 140 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 a 16 horas.

El compuesto **XVII**, puede prepararse mediante la reacción de Aza Diels-Alder, entre la imina **XVI** y el metilen-alqueno **IV**. Esta reacción de Diels-Alder reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido de Lewis, tal como el consistente en el trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>), el trifluorometanosulfonato de escandio(III) (Sc(OTf)<sub>3</sub>), el trifluorometanosulfonato de lantano (III) (La(OTf)<sub>3</sub>), el trifluorometanosulfonato de indio (III) (In(OTf)<sub>3</sub>), el tricloruro de indio (InCl<sub>3</sub>), trifluoruro de boro - eterato de dietilo (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O), o un ácido prótico, 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 una mezcla de entre 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 reducción del compuesto nitro **XVII**, al correspondiente derivado de amina XVIII, puede llevarse a cabo, mediante la utilización de procedimientos, los cuales se conocen bien, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, bajo unas condiciones ácidas, mediante la utilización de ácido clorhídrico o de cloruro amónico en una mezcla de etanol y de agua, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

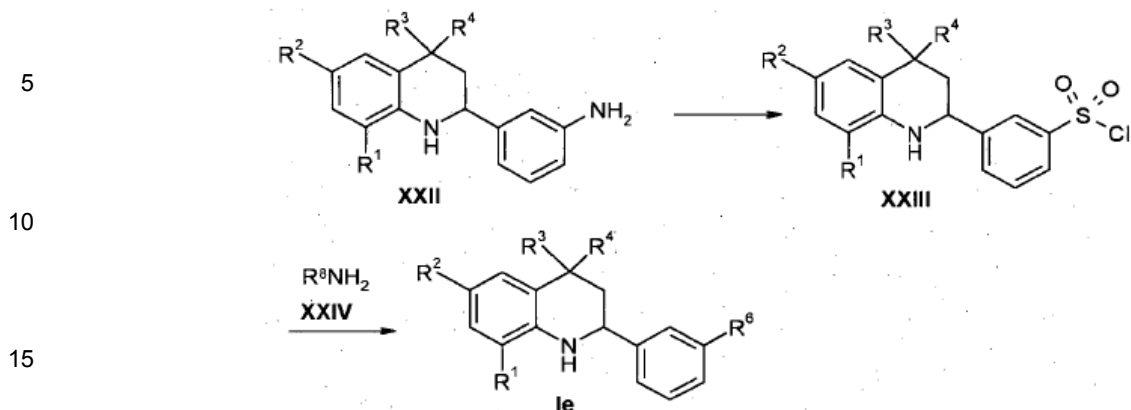
La conversión de la amina **XVIII**, a la correspondiente amida **XXI** con un ácido carboxílico apropiado **XIX**, puede llevarse a cabo de una forma sencilla, mediante la utilización de procedimientos los cuales se conocen bien, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como el consistente en la diciclohexilcarbodiimida (DCC), el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino fosfonio (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), en presencia ó en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt), en presencia de una base, tal como la consistente en la trietilamina ó en la *N,N*-diisopropiletilamina ó la *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción, puede llevarse a cabo en un disolvente, tal como el consistente en el diclorometano ó en la *N,N*-dimetilformamida, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas (referencia: Montalbetti, C. A. G. N. et al., Tetrahedron 61 (2005) 10827).

De una forma alternativa, la conversión de la amina **XVIII**, a la correspondiente amida **XXI**, puede llevarse a cabo de una forma sencilla, procediendo a acoplar la amina **XVIII**, con cloruro de carbonilo apropiado **XX**, en presencia de una base, tal como la consistente en la trietilamina, la *N,N*-diisopropiletilamina piridina ó la dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el consistente en el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano, o una mezcla de éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas. El cloruro de carbonilo, se encuentra comercialmente disponible en el mercado, bien, éste se genera in situ, procediendo a tratar el ácido carboxílico, con el oxiclorigeno de fósforo.

La conversión de la amina **XVIII** a la correspondiente sulfonamida **XXI**, con un cloruro de sulfonilo apropiado **XI**, puede llevarse a cabo, de una forma sencilla, mediante la utilización de procedimientos los cuales se conocen bien, 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 una base, tal como la consistente en la trietilamina, la *N,N*-diisopropiletilamina piridina, el metóxido sódico, el tert.-butóxido sódico, el tert.-butóxido potásico, el hidruro sódico, ó la dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el consistente en el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano, ó una mezcla de éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La hidrólisis de los ésteres etílicos **XXI**, a los productos resultantes **Id**, puede llevarse a 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 ó mezcla de entre éstos, a la temperatura ambiente, o a reflujo, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

Esquema 5



20 R<sup>1</sup>, es hidrógeno, alquilo ó halógeno;  
 R<sup>2</sup>, es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno ó ciano;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo;  
 R<sup>6</sup>, es alquilaminosulfonilo, fenilaminosulfonilo, ó halofenilaminosulfonilo;  
 R<sup>8</sup>, es alquilo, fenilo, ó halofenilo.

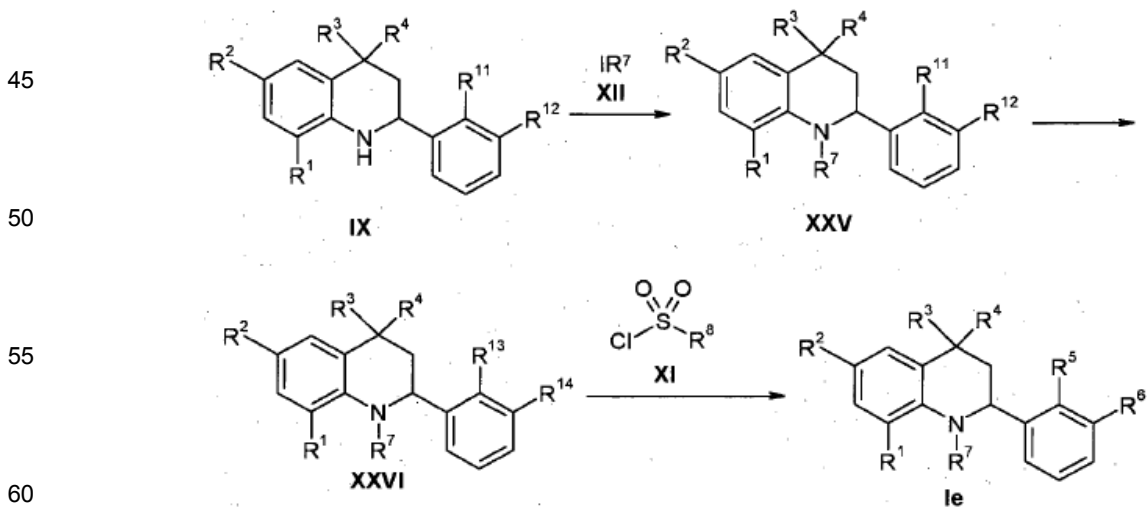
25 El compuesto de la fórmulas Ie, puede prepararse en concordancia con el Esquema 5. La amina de partida XXII, puede prepararse en concordancia con el Esquema 2. La conversión de la amina XXII a al cloruro de sulfonilo, seguido de la formación de sulfonamida, proporciona el compuesto resultante Ie.

30 La conversión de la amina XXII, al cloruro de sulfonilo XXIII, puede llevarse a cabo, de una forma sencilla, procediendo a tratar la solución de la sal de the diazonio en acético ácido y ácido clorhídrico, con una solución de de dióxido de azufre, en ácido acético, ácido en presencia de cloruro cúprico. La solución de sal de diazonio, puede generarse procediendo a tratar la amina XXII, con una solución de nitrito sódico, en ácido acético y ácido clorhídrico.

35 La conversión del cloruro de sulfonilo XXIII, a la sulfonamida resultante, con una amina apropiada XXIV, puede llevarse a cabo de una forma sencilla, mediante la utilización de procedimientos los cuales se conocen bien, 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 una base, tal como la consistente en la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina piridina, el metóxido sódico, el tert.-butóxido sódico, el tert.-butóxido potásico, el hidruro sódico, ó la dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el consistente en el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano o una mezcla de éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

40

Esquema 6



65 R<sup>1</sup>, es hidrógeno, alquilo, ó halógeno;  
 R<sup>2</sup>, es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno ó ciano;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo;

una de las R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, es alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, halofenilsulfonilamino, alquilfenilsulfonilamino ó piridinilsulfonilamino;  
 R<sup>7</sup>, es alquilo;  
 R<sup>8</sup>, es alquilo, fenilo, halofenilo, alquilfenilo ó piridinilo;  
 una de las R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, es NO<sub>2</sub> y, la otra, es hidrógeno;  
 una de las R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, es NH<sub>2</sub> y, la otra, es hidrógeno.

El compuesto de la fórmula **Ie**, puede prepararse en concordancia con el Esquema 6. En este procedimiento, el compuesto de la fórmula **IX**, puede sintetizarse de la forma que se encuentra ilustrada en el Esquema 2. La alquilación del compuesto **IX**, proporciona **XXV**. La reducción de la tetrahydroquinolina **XXV**, seguido del acoplamiento con el cloruro de sulfonilo **XI**, proporciona el compuesto resultante **Ie**.

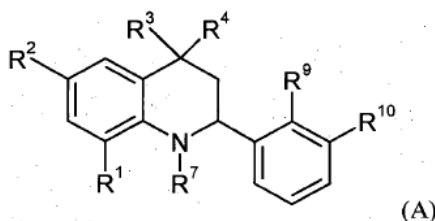
La alquilación of compuesto de la fórmula **IX**, puede llevarse a cabo de una forma sencilla, mediante la utilización de procedimientos los cuales son bien conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en presencia de una base tal como la consistente en la trietilamina, la piridina, el metóxido sódico, el tert.-butóxido sódico, el tert.-butóxido potásico, el hidruro sódico ó la dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el consistente en el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahydrofurano o mezclas de éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La reducción del compuesto nitro **XXV** al correspondiente derivado de amina **XXVI**, puede llevarse a cabo, mediante la utilización de procedimientos, los cuales se conocen bien, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La reacción se lleva a cabo, de una forma típica, bajo unas condiciones ácidas, mediante la utilización de ácido clorhídrico ó cloruro amónico, en una mezcla de etanol y de agua, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

La conversión de la amina **XXVI** a la correspondiente sulfonamida **Ie**, con el cloruro de sulfonilo apropiado **XI**, puede llevarse a cabo, de una forma sencilla, mediante la utilización de procedimientos los cuales se conocen bien, 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 una base, tal como la consistente en la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina piridina, el metóxido sódico, el tert.-butóxido sódico, el tert.-butóxido potásico, el hidruro sódico ó la dimetil-piridin-4-il-amina, en un disolvente inerte apropiado, tal como el consistente en el diclorometano, el acetonitrilo, el 1,4-dioxano, el tetrahydrofurano o una mezcla de éstos, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varias horas.

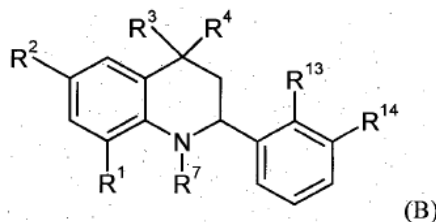
La presente invención, se refiere, así mismo, además, a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), el cual comprende las siguientes etapas:

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



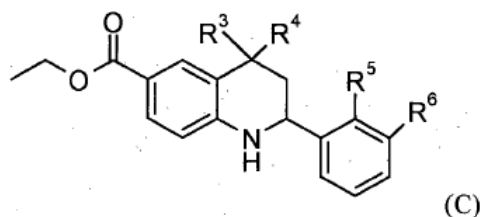
en presencia del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico, ó del ácido 2-amino-2-metil-propiónico, en presencia de una fuente de cobre, un ligando y una base;

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



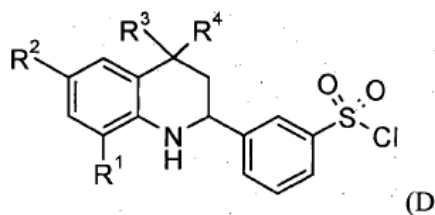
en presencia de ClSO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, y una base;

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



en presencia de una base;

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



en presencia de R<sub>8</sub>NH<sub>2</sub> y una base;

en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, se definen de la misma forma que se describen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; R<sup>8</sup>, es alquilo, fenilo, halofenilo, alquilfenilo ó piridinilo; una de la R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es bromo y, la otra de ellas, es hidrógeno; una de las R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, es -NH<sub>2</sub> y la otra de ellas, es hidrógeno.

En la etapa (a), la fuente de cobre, puede ser, por ejemplo yoduro de cobre (I) (CuI) ó trifluorometanosulfonato de cobre (II); el ligando, puede ser, por ejemplo, la 2,2'-bipiridina, la prolina, la N,N'-dimetil glicina ó el etilenglicol; y la base, puede ser, por ejemplo, la trietilamina, el carbonato sódico, el carbonato potásico, el carbonato de cesio, el metóxido sódico, el *tert.*-butóxido sódico ó el *tert.*-butóxido potásico.

En la etapa (b), la base, puede ser, por ejemplo, la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina piridina, el metóxido sódico, el *tert.*-butóxido sódico, el *tert.*-butóxido potásico, el hidruro sódico ó la dimetil-piridin-4-il-amina.

En la etapa (c), la base, puede ser, por ejemplo, el hidróxido de litio, el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico.

En la etapa (d), la base, puede ser, por ejemplo, la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina piridina, el metóxido sódico, el *tert.*-butóxido sódico, el *tert.*-butóxido potásico, el hidruro sódico, ó la dimetil-piridin-4-il-amina.

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

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

El compuesto de la fórmula (I) puede utilizarse para la preparación de medicamentos, los cuales son de utilidad en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, las cuales se encuentran relacionadas con la regulación de la AMPK.

El compuesto de la fórmula (I) puede utilizarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la obesidad, de la dislipidemia, de la hiperglicemia, de la diabetes del tipo 1 ó del tipo 2, de una forma particular, de la diabetes del tipo 2.

Tales tipos de medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, tal como, por ejemplo, en forma de tabletas, en forma de tabletas recubiertas, en forma de grageas, en forma de cápsulas de gelatina dura o de gelatina blanda, en forma de soluciones, o en forma de suspensiones. La administración de tales tipos de medicamentos, en forma de preparaciones farmacéuticas, puede también no obstante efectuarse rectalmente, tal como, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, como por ejemplo, en forma de soluciones de inyecciones, con una cantidad efectiva de un compuesto tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba.

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

La composición farmacéutica, puede contener conservantes, solubilizantes, agentes humectantes o hidratantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes (aromas), sales para la variación de la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Las composiciones farmacéuticas, pueden también contener otras substancias terapéuticamente valiosas.

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

La invención, se ilustrará mediante los ejemplos que se facilitan abajo, a continuación. A menos de que se especifique de otro modo, todas las reacciones, las condiciones de reacción, las abreviaciones y los símbolos, tienen los significados los cuales son bien conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica de 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 combinado de cromatografía flash (de evaporación instantánea) del tipo "Cromatografía flash (de evaporación instantánea) combinada del tipo combi-ISCO instrument". Gel de sílice del tipo Brand y con un tamaño de partícula: KP-SIL de 60 Å, tamaño de partícula: 40 – 60 µm: ii) N° de registro CA: Gel de sílice: 63231 – 67 – 4, tamaño de partícula: 47 – 60 micrómetros, gel de sílice; iii) ZCX procedente de la firma Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, con un poro de : 200 - 300 ó de 300 - 400.

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

Los espectros del tipo LC / MS, se obtuvieron mediante la utilización de una plataforma del tipo "MicroMass Platform LC (Waters™ alliance 2795-ZQ2000). Las condiciones estándar de LC / MS, eran del siguiente modo (tiempo de carrera: 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;

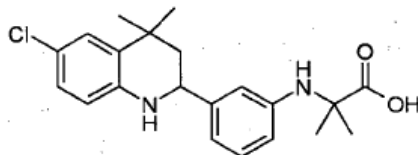
Condición neutral: A: H<sub>2</sub>O; B: acetonitrilo.

Espectro de masas (MS): de una forma generalizada, únicamente se reportan los iones los cuales indican la masa progenitora original y, a menos de que se indique de otro modo, la masa iónica citada, es la masa iónica positiva – (M + H)<sup>+</sup>.

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

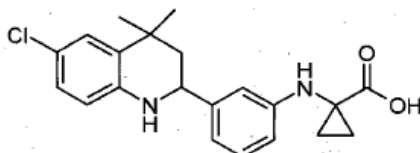
Los espectros de NMR, se obtuvieron mediante la utilización de un dispositivo del tipo "Bruke Avance 400 MHz".

Todas las reacciones que involucraban reactivos sensibles al aire, se llevaron a cabo en atmósfera de argón. Los reactivos, se utilizaron de la forma que éstos se habían recibido de los proveedores comerciales, sin ninguna purificación adicional, a menos de que se anote de otro modo.

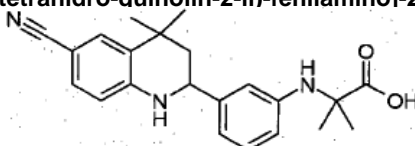
**Ejemplo 1****Ácido 2-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico**

A una solución agitada de 4-clorofenilamina (10,0 g, 78,4 mmol) y 3-bromobenzaldehído (9,2 ml, 78,4mmol) en acetonitrilo (150 ml), se le añadieron isobuteno (21,0 ml, 313,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ) (5,8 g, 9,5 mmol). La mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 85 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante Cromatografía flash (de evaporación instantánea) combinada del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, 0 - 10% acetato de etilo éter de petróleo) para proporcionar la 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (11,0 g, 40,0%) como un sólido de color amarillo claro: LC/MS m/e, observados ( $\text{ESI}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  350,0 y 352,0.

Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (200 mg, 0,57 mmol), yoduro de cobre (I) (33 mg, 0,17 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (235 mg, 2,29 mmol) y carbonato potásico (240 mg, 1,7 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución saturada de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 2-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (127 mg, 60,0%) como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado ( $\text{ESI}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  373,0.

**Ejemplo 2****Ácido 1-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico**

Una solución de 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (200 mg, 0,57 mmol), yoduro de cobre (I) (33 mg, 0,17 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (235 mg, 2,29 mmol) y carbonato potásico (240 mg, 1,7 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml) se agitó, a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 1-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico (84,3 mg, 40,0%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado ( $\text{ESI}^+$ )  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  371,1.

**Ejemplo 3****Ácido 2-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico**

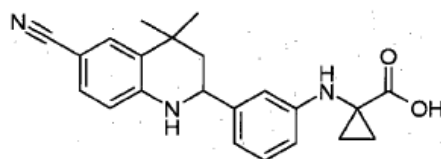


A una solución agitada de 4-aminobenzonitrilo (10,0 g, 84,7 mmol) y 3-bromobenzaldehído (10 ml, 84,7 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadieron isobuteno (21,0 ml, 313,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (5,8 g, 9,5 mmol). La mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) combinada del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, 0 - 10% acetato de etilo éter de petróleo) para proporcionar el 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonitrilo (11,6 g, 40,0%), como un sólido de color amarillo claro: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 341,0 & 343,0.

Una solución de 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (341 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (235 mg, 4,0 mmol) y carbonato potásico (420 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (4,0 ml) se agitó, a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 2-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (120,1 mg, 33,1%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 364,1.

#### Ejemplo 4

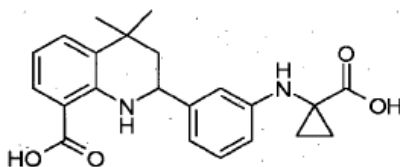
##### Ácido 1-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico



Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (341 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (235 mg, 4,0 mmol) y carbonato potásico (420 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (4,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 1-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico (101,4 mg, 28,1%) como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 362,2.

#### Ejemplo 5

##### Ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-carboxílico

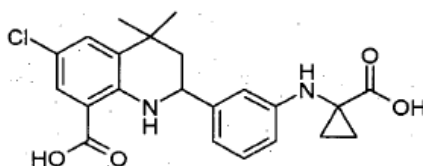


A una solución agitada del éster metílico del ácido 2-amino-benzóico (11,3 g, 78,4 mmol) y 3-bromobenzaldehído (9,2 ml, 78,4 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadieron isobuteno (21,0 ml, 313,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (5,8 g, 9,5 mmol). La mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) combinada del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, acetato de etilo, éter de petróleo, a un factor de relación del 10 - 50%), para proporcionar el éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-carboxílico (11,7 g, 40,0%), como un sólido de color amarillo claro: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 374,0 & 376,0.

Se procedió a agitar una solución de éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-carboxílico (374 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57 mg, 0,3 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (309 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución saturada de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-carboxílico (228 mg, 60,0%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 381,0.

### Ejemplo 6

#### Ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-carboxílico

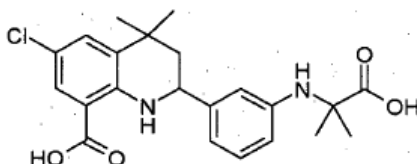


A una solución agitada de 2-amino-5-cloro-benzóico éster metílico del ácido (14,5 g, 78,4 mmol) y 3-bromobenzaldehído (9,2 ml, 78,4 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadieron isobuteno (21,0 ml, 313,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (5,8 g, 9,5 mmol). La mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 85 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea, combinada, del tipo "ISCO-combi" (gradiente de elución, acetato de etilo y éter de petróleo, en un factor de relación del 10 - 30%), para proporcionar el éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-carboxílico (6,7 g, 21,2%), como un aceite de tonalidad amarillo claro: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 408,0 & 410,0.

Se procedió a agitar una solución de éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-carboxílico (408,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución saturada de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-carboxílico (130,4 mg, 31,5%) como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 415,1.

### Ejemplo 7

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

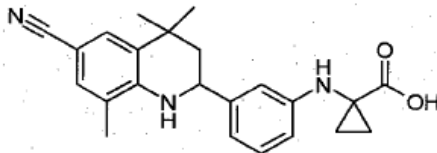


Se procedió a agitar una solución de éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-carboxílico (408,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol), en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, a la temperatura ambiente y, ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución saturada de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea),

automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico en agua al 0,1%) proporcionó el ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-carboxílico (78,6 mg, 18,9%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 417,1.

### Ejemplo 8

#### Ácido 1-[3-(6-ciano-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico

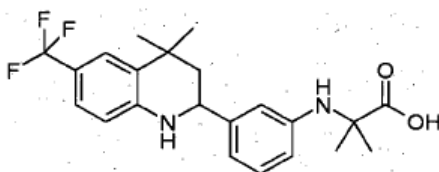


A una solución agitada de 4-amino-3-metil-benzonitrilo (10,3 g, 78,4 mmol) y 3-bromobenzaldehído (9,2 ml, 78,4 mmol) en acetonitrilo (150 ml), se le añadieron isobuteno (21,0 ml, 313,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (5,8 g, 9,5 mmol). La mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 85 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), combinada, del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, acetato de etilo, éter de petróleo al 10-30%) para proporcionar el 2-(3-bromo-fenil)-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (7,3 g, 26,1%), como un aceite de tonalidad amarillo claro: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 355,0 & 357,0.

Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (355,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol), en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 1-[3-(6-ciano-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico (79,8 mg, 21,3%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 376,2.

### Ejemplo 9

#### Ácido 2-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico



A una solución agitada de 4-trifluorometil-fenilamina (12,6 g, 78,4 mmol) y 3-bromobenzaldehído (9,2 ml, 78,4 mmol) en acetonitrilo (150 ml), se le añadieron isobuteno (21,0 ml, 313,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (5,8 g, 9,5 mmol). La mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 85 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), combinada, del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, acetato de etilo y éter de petróleo al 20-40%), para proporcionar la 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (12,1 g, 40%), como un aceite de tonalidad amarillo claro: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 383,9 & 385,9.

Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (384,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol), en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y un solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters

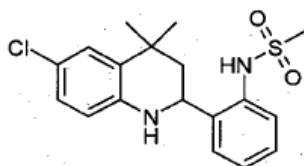
(columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico en agua al 0,1%), proporcionó el ácido 2-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (85,6 mg, 21,1%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 407,1.

5

### Ejemplo 10

#### N-[2-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida

10



15

A una suspensión agitada de 4-cloro-fenilamina (10,2g, 80 mmol), 2-nitrobenzaldehído (12,1 g, 80 mmol) y 2-metilpropeno (2 5ml, preenfriada a una temperatura de - 78°C) en acetonitrilo, se le añadió trifluorometanosulfonato de iterbio (1,3 g, 2,1 mmol) mediante la aplicación de un baño de aceite. 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 de reacción, se enfrió a una temperatura de 0 °C. La mezcla, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico. los extractos, se lavaron con salmera, y a continuación, éstos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna, para proporcionar la 6-cloro-4,4-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (7,8 g, 30,8%). LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 317,1.

20

25

A una solución agitada de 6-cloro-4,4-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (7,7 g, 24,3 mmol) en etanol y ácido clorhídrico al 10%, se le añadió hierro en polvo (7,0 g, 125,4 mmol). La mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 90 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, el sólido insoluble, se separó mediante filtrado y, el filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y éste se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna, para proporcionar la 2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)anilina (2,5 g, rendimiento productivo 35,7%) LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 287,2.

30

35

A una solución agitada de 2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)anilina (100 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de metanosulfonilo (40 mg, 0,35 ml), mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 365,2.

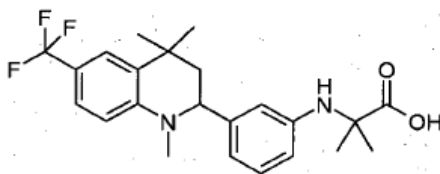
40

### Ejemplo 11

45

#### Ácido 2-metil-2-[3-(1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-propiónico

50



55

A una solución agitada de 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (5,0 g, 13,06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml), se le añadió una dispersión de hidruro sódico en aceite mineral al 60% (1,1 g, 26,1 mmol) en porciones, a una temperatura de 0 °C. 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 yodometano (2,5 ml, 39,2 mmol), a la mezcla anterior, mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0 °C. La solución se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, ésta se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, de una tonalidad de color amarillenta, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), combinada, del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, acetato de etilo / hexano a un factor de

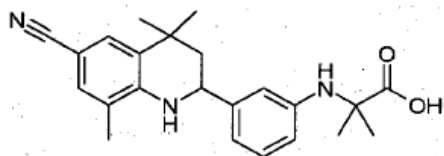
60

relación del 10%), para proporcionar la 2-(3-bromo-fenil)-1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (3,6 g, 70%), como un aceite de una tonalidad de color amarilla: MS observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 397,9 & 399,9.

Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (398,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetil sulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 2-metil-2-[3-(1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-propiónico (126,4 mg, 30,1%) como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 421,3.

### Ejemplo 12

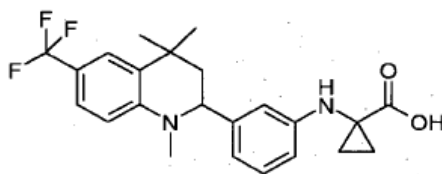
#### Ácido 2-[3-(6-ciano-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico



Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (355,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizada, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 2-[3-(6-ciano-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (86,7 mg, 23%) como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 378,1.

### Ejemplo 13

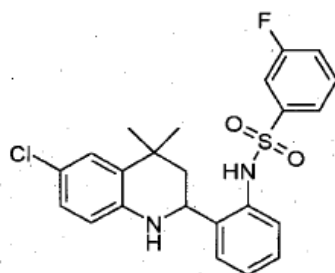
#### Ácido 1-[3-(1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico



Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (398,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 1-[3-(1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico (167,6 mg, 40%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 419,2.

### Ejemplo 14

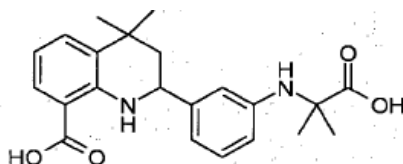
#### N-[2-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida



A una solución agitada de 2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (100 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (68 mg, 0,35 mmol), en un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M-H)] 443,2.

#### Ejemplo 15

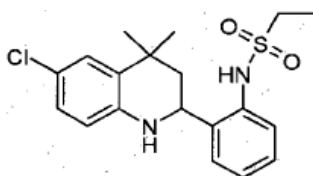
#### Ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-carboxílico



Se procedió a agitar una solución de éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-carboxílico (374 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (309 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-carboxílico (95,3 mg, 25,1%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 383,1.

#### Ejemplo 16

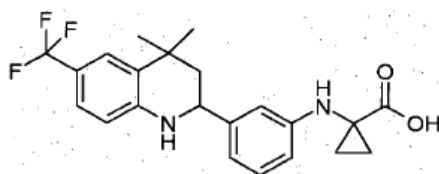
#### [2-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico



A una solución agitada de 2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (100 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de etanosulfonilo (45 mg, 0,35 mmol) mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la [2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 379,20.

#### Ejemplo 17

#### Ácido 1-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico

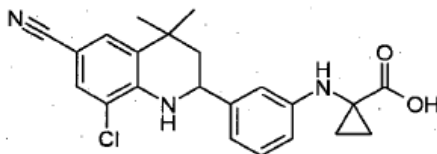


5  
10  
15  
20

Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (384,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 1-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico (85,6 mg, 23,1%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 405,2.

### 20 Ejemplo 18

#### Ácido 1-[3-(8-cloro-6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico



25  
30  
35

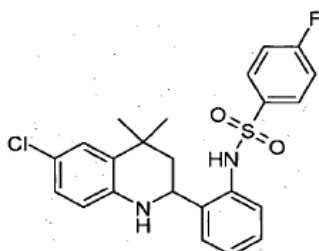
A una solución agitada de 4-amino-3-cloro-benzonitrilo (8,0 g, 52,4 mmol) y 3-bromobenzaldehído (6,2 ml, 52,4 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadieron isobuteno (14,7 ml, 209,7 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (4,0 g, 6,3 mmol). La mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), combinada, del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, 10 - 50% acetato de etilo éter de petróleo) para proporcionar 2-(3-bromo-fenil)-8-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (7,8 g, 40,0%), como un sólido de color amarillo claro: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 374,9 & 376,9.

40  
45  
50

Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-8-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (374,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), 1-amino-ciclopropanocarboxílico ácido (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución saturada de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 1-[3-(8-cloro-6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico (118,8 mg, 30,1%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 396,1.

### 55 Ejemplo 19

#### N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida

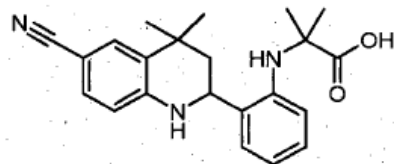


65

A una solución agitada de 2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (100 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (68 mg, 0,35 mmol) en un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC para proporcionar la N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 445,2.

### Ejemplo 20

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

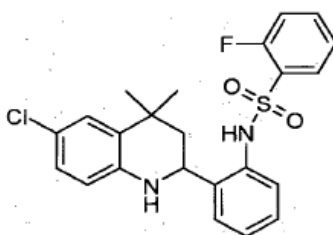


A una solución agitada de 4-aminobenzonitrilo (10,0 g, 84,7 mmol) y 2-bromobenzaldehído (10 ml, 84,7 mmol) en acetonitrilo (150 ml), se le añadieron isobuteno (21,0 ml, 313,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (5,8 g, 9,5 mmol). La mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), combinada, del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, acetato de etilo, éter de petróleo 0 - 10%), para proporcionar el 2-(2-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonitrilo (11,6 g, 40,0%), como un sólido de color amarillo claro: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 341,0 & 343,0.

Se procedió a agitar una solución de 2-(2-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (341 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (235 mg, 4,0 mmol) y carbonato potásico (420 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (4,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación, mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ masa y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 2-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)fenilamino]-2-metil-propiónico (120,1 mg, 33,1%) como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 364,2.

### Ejemplo 21

#### N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida

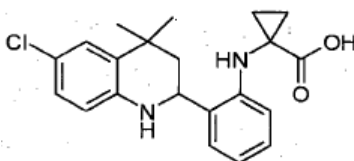


A una solución agitada de 2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (100 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro 2-fluorobencenosulfonilo (68 mg, 0,35 mmol) en un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 445,1.

### Ejemplo 22

#### Ácido 1-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico





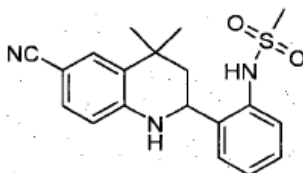
5

10 A una solución agitada de 4-clorofenilamina (10,0 g, 78,4 mmol) y 2-bromobenzaldehído (9,2 ml, 78,4 mmol) en acetonitrilo (150 ml), se le añadieron isobuteno (21,0 ml, 313,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (5,8 g, 9,5 mmol). La mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y a continuación, ésta se secó sobre anhídrido sulfato sódico. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), combinada, del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, 0-10% acetato de etilo éter de petróleo), para proporcionar la 2-(2-(2-bromo-fenil)-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (11,0 g, 40,0%), como un sólido de color amarillo claro: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 350,0 & 352,0.

20 Se procedió a agitar una solución de 2-(2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (200 mg, 0,57 mmol), yoduro de cobre (I) (33 mg, 0,17 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (235 mg, 2,29 mmol) y carbonato potásico (240 mg, 1,7 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ masa y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 2-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (127 mg, 60,0%) como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 371,1.

### 30 Ejemplo 23

#### N-[2-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida



35

40

45 Se procedió a calentar, la mezcla de 4-aminobenzonitrilo (20 g, 0,17 mol) y 2-nitrobenzaldehído (28,2 g, 0,17 mol) en etanol anhidro, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se lavó con éter dietílico, para proporcionar el 4-(2-nitrobenzildenamino)benzonitrilo, como un sólido de color amarillo (33,7 g, rendimiento productivo, 79,3%) LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 252,10.

50 A una suspensión de 4-(2-nitrobenzildenamino)benzonitrilo (20 g) y trifluoruroeterato de boro, a una temperatura de 90°C, en un tubo sellado, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna e gel de sílice, para proporcionar el 4,4-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonitrilo como un sólido de color blanco (12 g, rendimiento productivo 48,9%) LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 308,2.

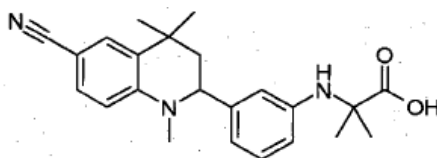
55 A una suspensión de de 4,4-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonitrilo (2 g, 6,54 mmol) en cloruro amónico, acuoso, saturado y etanol, se añadió hierro en polvo, a la temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla resultante, se agitó a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y, ésta, se filtró a través de un tampón de celite. El disolvente, de etanol, en el en el filtrado, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, y la fase acuosa, se extrajo con acetato de etilo. Se procedió a concentrar la fase orgánica combinada, para proporcionar el 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonitrilo, como un sólido de color blanco (1 g, rendimiento productivo 56%). El producto, se utilizó, para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 228,2.

65 A una solución de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonitrilo (100 mg, 0,36 mmol) y piridina (0,12 ml, 1,44 mmol) en diclorometano anhidro, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (41,3 mg, 0,36 mmol), mediante la aplicación de un baño de aceite. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó

a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico, anhidro, concentrado. El residuo, se purificó mediante HPLC preparada, para proporcionar la N-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida, como un sólido de color blanco. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 356,20.

#### Ejemplo 24

##### Ácido 2-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico

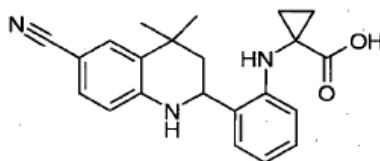


A una solución agitada de 2-(3-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (4,2 g, 12,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml), se le añadió una dispersión de hidruro sódico en aceite mineral, al 60% (1,5 g, 37,2 mmol) en porciones, a una temperatura de 0 °C. La mezcla, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, se procedió a añadir yodometano (2,4 ml, 37,2 mmol), a la mezcla anterior de arriba, mediante procedimiento de goteo, a una temperatura de 0 °C. La solución, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, de una tonalidad de color amarillenta, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) combinada del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, acetato etilo / hexano, en una proporción del 10%), para proporcionar el 2-(3-bromo-fenil)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (1,1 g, 70%) como un aceite de tonalidad de color amarilla: MS observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 355,0 & 357,0.

Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (354,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y, ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 2-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (113,4 mg, 30,1%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 378,2.

#### Ejemplo 25

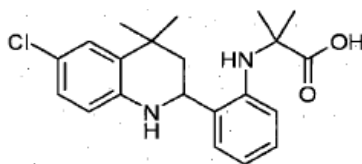
##### Ácido 1-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico



Se procedió a agitar una solución de 2-(2-bromo-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (341 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (235 mg, 4,0 mmol) y carbonato potásico (420 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (4,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ de masa y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 1-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-, quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico ácido (101,4 mg, 28,1%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 362,2.

#### Ejemplo 26

##### Ácido 2-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico

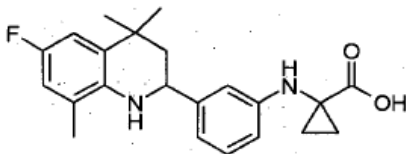


5

Se procedió a agitar una solución de 2-(2-bromo-fenil)-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (200 mg, 0,57 mmol), yoduro de cobre (I) (33 mg, 0,17 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (235 mg, 2,29 mmol) y carbonato potásico (240 mg, 1,7 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml) se agitó, a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ de masa y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 2-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (127 mg, 60,0%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 373,1.

## 20 Ejemplo 27

### Ácido 1-[3-(6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico



25

A una solución agitada de 4-fluoro-2-metil-fenilamina (8,0 g, 64,0 mmol) y 3-bromobenzaldehído (7,5 ml, 64,0 mmol) en acetonitrilo (150 ml), se le añadieron isobuteno (18,7 ml, 256,7 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (4,7 g, 7,7 mmol). La mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 85 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), combinada, del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, acetato de etilo, éter de petróleo, al 10 - 50%) para proporcionar la 2-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (8,8 g, 40,0%), como un sólido de color amarillo claro: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 348,0 & 350,0.

40

Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (348,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío.

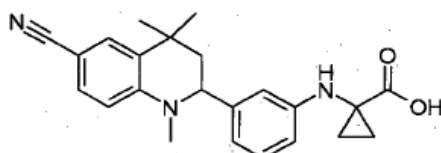
45

La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 1-[3-(6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico (104,8 mg, 30,1%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 369,2.

50

## 55 Ejemplo 28

### Ácido 1-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico



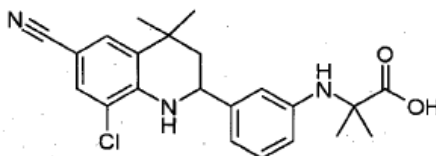
60

65

Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (354,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml, x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 1-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico (113,4 mg, 30,1%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 376,3.

### Ejemplo 29

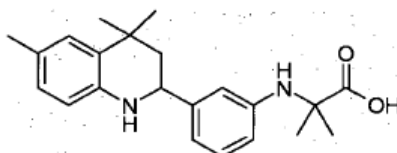
#### Ácido 2-[3-(8-cloro-6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico



Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-8-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (374,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ, de masa, y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua), proporcionó el ácido 2-[3-(8-cloro-6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metilpropiónico (118,8 mg, 30%) como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 398,2.

### Ejemplo 30

#### Ácido 2-metil-2-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-propiónico



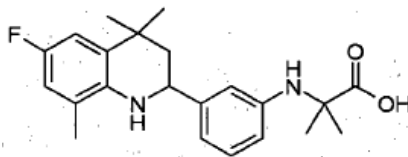
A una solución agitada de 4-metil-fenilamina (6,8 g, 64,0 mmol) y 3-bromobenzaldehído (7,5 ml, 64,0 mmol) en acetonitrilo (150 ml,) se le añadieron isobuteno (18,7 ml, 256,7 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (Yb(OTf)<sub>3</sub>) (4,7 g, 7,7 mmol). La mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 85 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) y a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), combinada, del tipo combi-ISCO (gradiente de elución, acetato de etilo éter de petróleo en una proporción del 10-50%) para proporcionar la 2-(3-bromo-fenil)-4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (8,5 g, 40,0%), como un sólido de color amarillo claro: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 330,0 & 332,0.

Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (329,0 mg, 1,0 mmol), cobre(I) yoduro (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml) se agitó, a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ de masa y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) 2-metil-2-[3-proporcionó el ácido (4,4,6-trimetil-1,2,3,4-

tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-propiónico (104,8 mg, 29%), como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 353,1.

### Ejemplo 31

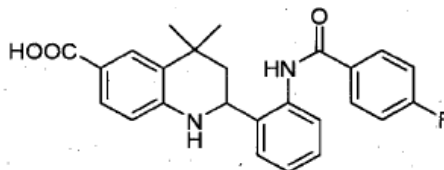
#### Ácido 2-[3-(6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico



Se procedió a agitar una solución de 2-(3-bromo-fenil)-6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (348,0 mg, 1,0 mmol), yoduro de cobre (I) (57,0 mg, 0,3 mmol), ácido 2-amino-2-metil-propiónico (309,0 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2,0 ml), a una temperatura de 120 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta, se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. La purificación mediante el sistema flash (de evaporación instantánea), automatizado, de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ de masa y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido sódico al 0,1% en agua) proporcionó el ácido 2-[3-(6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico (104,8 mg, 30,1% ) como un sólido de color blanco: LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 371,2.

### Ejemplo 32

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



A una solución de 4-aminobenzoato de etilo (5,0 g, 30,3 mmol) en etanol, se le añadió 2-nitrobenzaldehído (5,03, 33,3mmol), a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La LC-MS, mostró el hecho de que, el éster, casi se consumió. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo se lavó, mediante éter dietílico, para proporcionar el 4-(2-nitrobenzilidenamino)benzoato de etilo, como un sólido de color amarillo (7,8 g, rendimiento productivo 86,4%). LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 299,2.

A una solución de 4-(2-nitrobenzilidenamino)benzoato de etilo (18,67 g, 62,6 mmol) en acetonitrilo, se le añadió 2-metilpropeno (80 ml, preenfriado a una temperatura de -78°C) y trifluoruroterato de boro(1 ml) mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 90 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, en un tubo sellado. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea), para proporcionar el 4,4-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo, como un sólido de color amarillo (13,4 g, rendimiento productivo 60,4%). LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 355,1.

A una suspensión agitada de 4,4-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (13,0 g, 36,7 mmol) en etanol, se le añadió hierro en polvo (8,2 g, 146,7 mmol) y cloruro amónico, acuoso, saturado, a la temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. El sólido insoluble, se separó mediante filtrado y, el filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío y, el residuo, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar el 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo, como un sólido de color amarillo (5,4 g, rendimiento productivo 45,4%). LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 325,1.

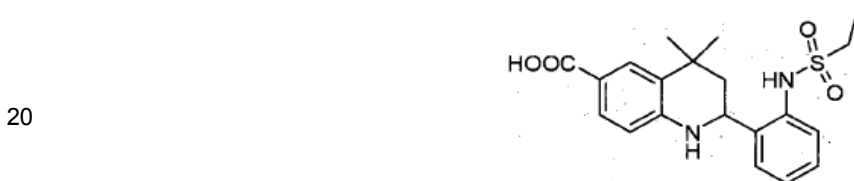
A una solución agitada de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (120 mg, 0,62 mmol), mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta

se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se utilizó en la siguiente etapa. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 447,2.

5 A una solución agitada de 2-(2-(4-fluorobenzamido)fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de etilo (aproximadamente 0,62 mmol) en etanol, se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (129 mg, 3,08 mmol) e hidróxido sódico (50 mg, 1,23 mmol) en agua, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo se diluyó con agua, éste se ajustó a un valor pH = 3 ~ 4, mediante ácido clorhídrico acuoso 1M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante HPLC, para proporcionar el ácido 2-[2-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 419,10.

### Ejemplo 33

#### 15 Ácido 2-(2-etanosulfonilamino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico

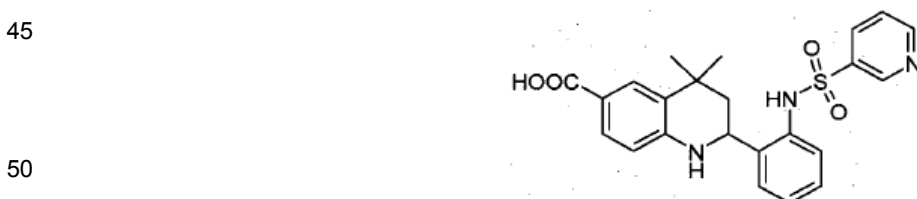


25 A una solución agitada de etil 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano, se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de etanosulfonilo (80 mg, 0,62 mmol) en un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, ésta, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se utilizó en la siguiente etapa. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 417,1.

30 A una solución agitada de 2-(2-(etilsulfonamido)fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de etilo (crudo, 0,62 mmol) en etanol, se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (129 mg, 3,08 mmol) e hidróxido sódico (50 mg, 1,23 mmol) en agua (1,5 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 85 °C, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se diluyó con agua, se procedió a ajustar el valor pH a un nivel de pH = 3 ~ 4, mediante ácido clorhídrico acuoso 1M, y éste, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar el ácido 2-(2-etanosulfonilamino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 389,0.

### 40 Ejemplo 34

#### 45 Ácido 4,4-dimetil-2-[2-(piridin-3-sulfonilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico



55 A una solución agitada de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de piridin-3-sulfonilo (120 mg, 0,62 mmol) mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se utilizó en la siguiente etapa. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 466,2.

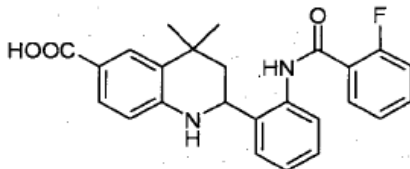
60 A una solución agitada de 4,4-dimetil-2-(2-(piridin-3-sulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de etilo (crudo, 0,62 mmol), en etanol, se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (129 mg, 3,08 mmol) e hidróxido sódico (50 mg, 1,23 mmol) en agua (1,5 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 85 °C durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo se diluyó con agua, se ajustó a un valor pH = 3 ~ 4, mediante ácido clorhídrico acuoso

1M, y éste se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar el ácido 4,4-dimetil-2-[2-(piridin-3-sulfonilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 438,20.

5

**Ejemplo 35****Ácido 2-[2-(2-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**

10



15

A una solución agitada de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió la piridina (0,6 ml) y cloruro de 2-fluorobenzoilo (120 mg, 0,62 mmol) mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. A continuación, se procedió a lavar la mezcla de reacción con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se utilizó para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 447,2.

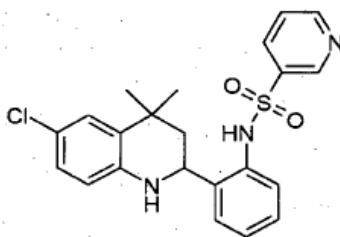
20

25 A una solución agitada de 2-(2-(2-fluorobenzamido)fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (crudo, 0,62 mmol) en etanol, se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (129 mg, 3,08 mmol) e hidróxido sódico (50 mg, 1,23 mmol) en agua (1,5 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 85 °C, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo se diluyó con agua, se ajustó a un valor pH =3 ~ 4, mediante ácido clorhídrico acuoso 1M, y éste, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar el ácido 2-[2-(2-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 419,30.

30

**Ejemplo 36****[2-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico**

40



45

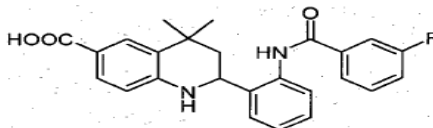
A una solución agitada de 2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (100 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de piridin-3-sulfonilo (112 mg, 0,35 mmol), mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar la [2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 427,90.

50

55

**Ejemplo 37****Ácido 2-[2-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico**

60



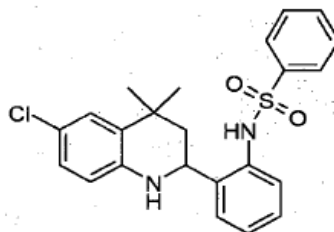
65

5 A una solución agitada de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de 3-fluorobenceno (120 mg, 0,62 mmol), mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se utilizó para la siguiente etapa. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 447,1.

10 A una solución agitada de 2-(2-(3-fluorobenzamido)fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (crudo 0,62 mmol) en etanol, se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (129 mg, 3,08 mmol) e hidróxido sódico (50 mg, 1,23 mmol) en agua (1,5 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 85 °C, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se diluyó con agua, y se ajustó a un pH correspondiente a un valor  
15 pH =3 ~ 4, mediante a la utilización de ácido clorhídrico acuoso 1M, y éste se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar el ácido 2-[2-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>-</sup>) [(M-H)] 417,30.

### 20 Ejemplo 38

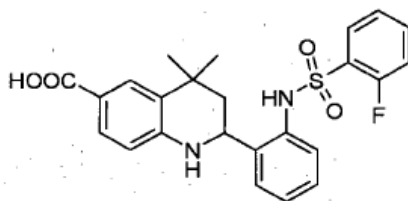
#### N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida



A una solución agitada de 2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (100 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió trietilamina (100 mg) y cloruro de bencenosulfonilo (60,2 mg, 0,35 mmol), en un  
35 baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 427,20.

### 40 Ejemplo 39

#### Ácido 2-[2-(2-Fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico



A una solución agitada de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (120 mg, 0,62 mmol) mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se utilizó en la siguiente etapa. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 483,2.

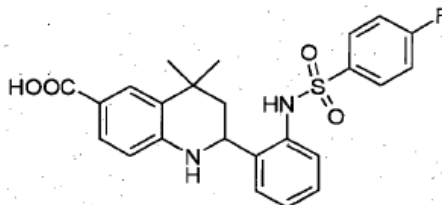
60 A una solución agitada de 2-(2-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (crudo 0,62 mmol) en etanol, se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (129 mg, 3,08 mmol) e hidróxido sódico (50 mg, 1,23 mmol), en agua (1,5 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 85 °C, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se diluyó con agua, se ajustó a un valor pH =3 ~ 4, mediante la  
65



utilización de ácido clorhídrico acuoso 1M, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar el ácido 2-[2-(2-fluorobencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 455,20.

#### Ejemplo 40

#### Ácido 2-[2-(4-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico

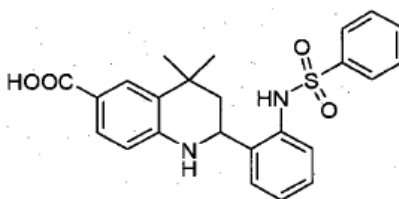


A una solución agitada de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano, (5 ml) se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (120 mg, 0,62 mmol) mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica, combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se utilizó en la siguiente etapa. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 483,2.

A una solución agitada de 2-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (crudo 0,62 mmol) en etanol, se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (129 mg, 3,08 mmol) e hidróxido sódico (50 mg, 1,23 mmol) en agua (1,5 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 85 °C, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se diluyó con agua, éste se ajustó a un valor pH =3 ~ 4, mediante la utilización de ácido clorhídrico acuoso 1M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar el ácido 2-[2-(4-fluorobencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 455,20.

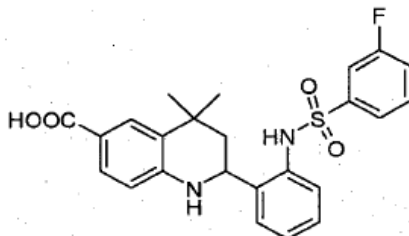
#### Ejemplo 41

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



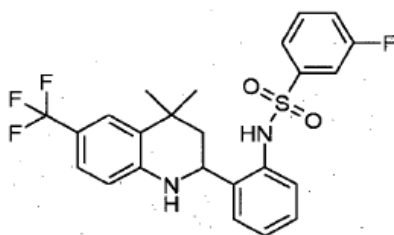
A una solución agitada de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de bencenosulfonilo (120 mg, 0,62 mmol), en un baño de hielo. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo se utilizó en la siguiente etapa. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 465,2.

A una solución agitada de 4,4-dimetil-2-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (crudo 0,62 mmol) en etanol, se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (129 mg, 3,08 mmol) e hidróxido sódico (50 mg, 1,23 mmol) en agua (1,5 ml), a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 85 °C, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se diluyó con agua, éste se ajustó a un valor pH =3 ~ 4, mediante la utilización de ácido clorhídrico acuoso 1M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar el ácido 2-(2-bencenosulfonilamino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 437,30.

**Ejemplo 42****Ácido 2-[2-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico**

15 A una solución agitada de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió piridina (0,6 ml) y cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (120 mg, 0,62 mmol), mediante la aplicación de un baño de aceite. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. A continuación, mezcla de reacción, se lavó con agua. La capa acuosa, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, se sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se utilizó para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 483,2.

25 A una solución agitada de 2-(2-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (crudo 0,62 mmol) en etanol, se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (129 mg, 3,08 mmol) e hidróxido sódico (50 mg, 1,23 mmol) en agua (1,5 ml), a la temperatura ambiente y, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 85 °C, durante el transcurso de toda la noche. El residuo, se diluyó con agua, y éste se ajustó a un valor pH =3 ~ 4, mediante la utilización de ácido clorhídrico acuoso 1M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera, ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar el ácido 2-[2-(3-fluorobencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 455,20.

**Ejemplo 43****N-[2-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida**

40 Se procedió a calentar una mezcla de 4-(trifluorometil)anilina (5 g) y 2-nitrobenzaldehído (5,2 g), en etanol anhidro, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3 horas; a continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a una temperatura de ambiente. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se lavó con éter dietílico y éter de petróleo, para proporcionar la N-(2-nitrobenciliden)-4-(trifluorometil)anilina, como un sólido de color amarillo (6,6 g, rendimiento productivo 72,3%). LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 295,1.

50 A una suspensión de N-(2-nitrobenciliden)-4-(trifluorometil)anilina (2,7 g, 9,18 mmol) y trifluorurooeterato de boro (289 ml) en acetonitrilo anhidro, se le añadió isobuteno (16 ml, preenfriado a una temperatura de -78 °C), en un baño de aceite. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a una temperatura de 90 °C, en un tubo sellado, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para proporcionar la 4,4-dimetil-2-(2-nitrofenil)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2,56 g, rendimiento productivo 80%). LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 351,1.

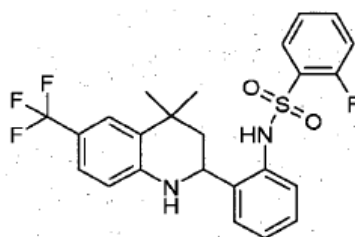
60 A una suspensión de 4,4-dimetil-2-(2-nitrofenil)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2,56 g, 7,3 mmol) en cloruro amónico acuoso, saturado, (20 ml) y etanol (30 ml), se le añadió hierro en polvo (1,2 g, 21,0 mmol), a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta se filtró a través de un tampón de celite. El disolvente, de etanol, en el filtrado, se

eliminó, bajo la acción de presión reducida y, la fase acuosa, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó, y ésta se concentró, para proporcionar la 2-(4,4-diinetil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina. El producto, se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 321,1.

A una solución de 2-(4,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (150 mg, 0,47 mmol) y piridina (148 mg, 1,44 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml), se le añadió una solución de cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (92 mg, 0,36 mmol), mediante la aplicación de un baño de aceite. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 478,90.

#### Ejemplo 44

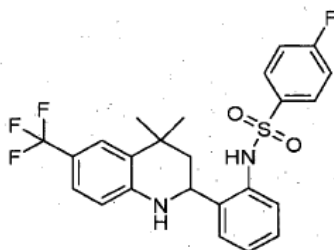
##### N-[2-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida



A una solución de 2-(4,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (100 mg, 0,36 mmol) y piridina (114 mg, 1,44 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml), se le añadió cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (70,1 mg, 0,36 mmol), mediante la aplicación de un baño de aceite. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la N-(2-(4,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 478,90.

#### Ejemplo 45

##### N-[2-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida

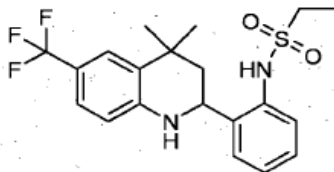


A una solución de 2-(4,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (100 mg, 0,36 mmol) y piridina (114 mg, 1,44 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml), se le añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (70,1 mg, 0,36 mmol), mediante la aplicación de un baño de aceite. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 478,9.

#### Ejemplo 46

##### [2-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico

5

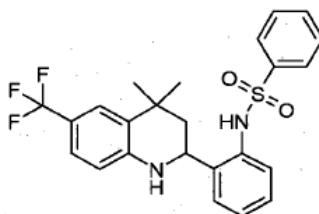


10 A una solución de 2-(4,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (150 mg) y piridina (200 ml) en  
 15 diclorometano (3 ml), se le añadió etanosulfonilcloruro (44 ml), mediante la aplicación de un baño de aceite, bajo una  
 atmósfera de nitrógeno. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura  
 ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta se extrajo  
 con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró. El  
 residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la [2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-  
 il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 412,9.

**Ejemplo 47**

20 **N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

25

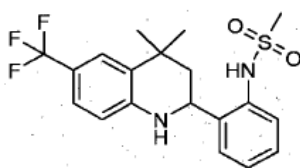


30 A una solución de 2-(4,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (150 mg) y piridina (3 ml), se le  
 añadió cloruro de bencenosulfonilo (60 ml), mediante la aplicación de un baño de aceite, bajo una atmósfera de  
 nitrógeno. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente,  
 durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta, se extrajo con  
 35 acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró. El residuo,  
 se purificó mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-  
 fenil]-bencenosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>-</sup>) [(M-H)<sup>-</sup>] 459,3.

**Ejemplo 48**

40 **N-[2-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida**

45



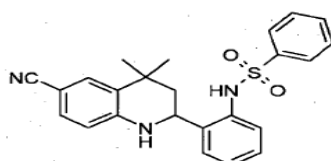
A una solución de 2-(4,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (150 mg) y piridina (1 ml) en  
 50 diclorometano anhidro (3 ml), se le añadió cloruro de etanosulfonilo (36 ml), mediante la aplicación de un baño de  
 aceite, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de haber procedido a la adición,, la mezcla resultante, se agitó a  
 la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua y,  
 ésta, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se  
 concentró. El residuo, se purificó, mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-  
 tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] 399,6.

55

**Ejemplo 49**

60 **N-[2-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

65

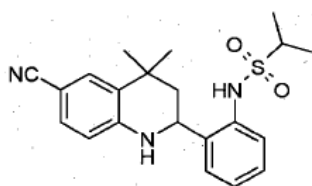


65

A una solución de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonitrilo (500 mg, 1,8 mmol) en piridina (3 ml), se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (230 ml, 1,8 mmol), mediante la aplicación de un baño de aceite, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 418,2.

#### 10 Ejemplo 50

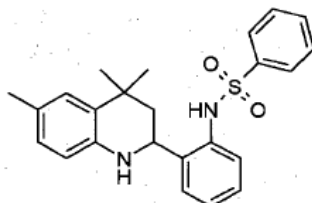
##### [2-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico



A una solución de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonitrilo (500 mg, 1,8 mmol) en piridina (3 ml), se le añadió cloruro de propano-2-sulfonilo (201 ml, 1,8 mmol), mediante la aplicación de un baño de aceite, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y ésta se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la [2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 384,3.

#### 30 Ejemplo 51

##### N-[2-(4,4,6-Trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida



Se procedió a calentar, a reflujo, la mezcla de p-toluidina (10 g) y 2-nitrobenzaldehído (14,1 g) en etanol anhidro, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se lavó con éter dietílico y éter de petróleo, para proporcionar la 4-metil-N-(2-nitrobenziliden)anilina, como un sólido de color amarillo (17,3 g, rendimiento productivo 77,2%). LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 241,2.

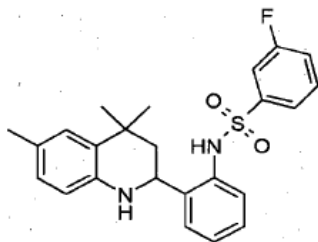
A una suspensión de 4-metil-N-(2-nitrobenziliden)anilina (10 g) y trifluoruroeterato de boro (3 ml) en acetonitrilo anhidro, se le añadió isobuteno (70 ml, preenfriado a una temperatura de -78 °C), mediante la aplicación de un baño de aceite. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 90 °C, en un tubo sellado, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El residuo se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para proporcionar 4,4,6-trimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 10,5 g, rendimiento productivo 85,4%). LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 297,2.

A una suspensión de 4,4,6-trimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (12,3 g, 40 mmol), en cloruro amónico acuoso saturado y etanol (100 ml), se le añadió hierro en polvo (9,3 g, 160 mmol), a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a reflujo, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta se filtró, a través de un tampón de celite. El disolvente, de etanol, en el filtrado, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, la fase acuosa, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó, y ésta se concentró, para proporcionar la 2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (9,7 g). El producto, se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 267,1.

A una solución de 2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)anilina (150 mg, 0,56 mmol) y piridina (0,5 ml) en diclorometano (2 ml), se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (72 ml), mediante la aplicación de un baño de aceite, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se procedió a eliminar el disolvente, bajo la aplicación de presión reducida y, el residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 407,3.

#### 10 Ejemplo 52

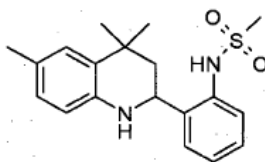
##### 3-Fluoro-N-[2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida



A una solución de 2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)anilina (150 mg, 0,56 mmol) y piridina (0,5 ml) en diclorometano anhidro (2 ml), se le añadió cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (70,1 mg, 0,36 mmol), en un baño de aceite, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se secó, sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, ésta se concentró. El residuo, se purificó, mediante HPLC, para proporcionar la 3-fluoro-N-[2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 425,3.

#### 30 Ejemplo 53

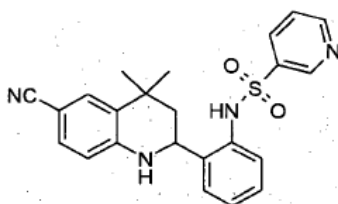
##### N-[2-(4,4,6-Trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida



A una solución de 2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)anilina (150 mg, 0,56 mmol) y piridina (0,5 ml) en diclorometano anhidro (2 ml), se le añadió cloruro de etanosulfonilo (44 ml), mediante la aplicación de un baño de aceite, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y, a continuación, ésta se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la N-[2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]metanosulfonamida. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 345,2.

#### 50 Ejemplo 54

##### [2-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico

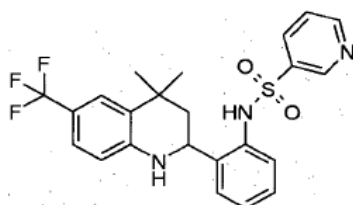


A una solución de 2-(2-aminofenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carbonitrilo (500 mg, 1,8 mmol) en piridina (3 ml), se le añadió cloruro de piridin-3-sulfonilo (385 mg), mediante la aplicación de un baño de aceite, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó, a la temperatura

ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y, a continuación, ésta se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la [2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 419,3.

#### Ejemplo 55

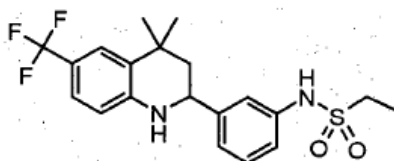
##### [2-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico



A una solución de 2-(4,4-dimetil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)anilina (150 mg, 0,47 mmol) en piridina (2 ml), se le añadió cloruro de piridin-3-sulfonilo (100 mg), mediante la aplicación de un baño de aceite, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de haber procedido a la adición, la mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con agua, y ésta, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y, a continuación, ésta se concentró. El residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar la [2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico. LC/MS m/e observado (ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] 462,3.

#### Ejemplo 56

##### [3-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico



Se procedió a calentar una mezcla de 4-trifluorometil-fenilamina (10,0 g, 62,06 mmol) y 3-nitrobenzaldehído (9,3 g, 62,06 mmol) en tolueno, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, con una trampa de Dean-stark. Después de la evaporación del tolueno, la mezcla de reacción, se calentó, durante un transcurso de tiempo adicional de 1 hora, a esta temperatura, para proporcionar 18,3 g de la [1-(3-nitro-fenil)-met-(E)-iliden]-(4-trifluorometilfenil)-amina. La mezcla, se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

Se procedió a agitar una mezcla de [1-(3-nitro-fenil)-met-(E)-iliden]-(4-trifluorometil-fenil)-amina (18,2 g de crudo, 62,1 mmol), isobuteno (52 ml, 620,6 mmol) y trifluoruroeterato de boro (1,6 ml, 12,4 mmol) en acetonitrilo, en un hervidor hidrogenado, durante un transcurso de tiempo de dos días, a la temperatura ambiente. La solución, se evaporó, bajo la acción del vacío y, el residuo, se cristalizó, procediendo a tratar con acetato de etilo, para proporcionar 5,9 g de la 4,4-dimetil-2-(3-nitro-fenil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (rendimiento productivo : 27,1%).

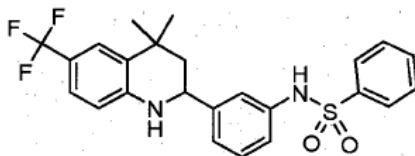
Se procedió a mantener, a reflujo, una mezcla de 4,4-dimetil-2-(3-nitro-fenil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (2,99 g, 8,53 mmol) y hierro en polvo (11,95 g, 0,21 mol) en etanol / agua / cloruro de hidrógeno concentrado (24 ml / 6 ml / 0,08 ml), durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla, se filtró y, el licor madre, se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar la 2,6 g de la 3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamina de un sólido de tonalidad de color amarillenta (2,6 g, rendimiento productivo : 95,6%).

A una solución agitada de 3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,47 mmol) en piridina (74 mg, 0,94 mmol) y diclorometano (2 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de cloruro de etanosulfonilo (90 mg, 0,70 mol) en diclorometano (1 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla, se interrumpió, extinguiéndola con (5 ml) y ésta, se extrajo con diclorometano (5 ml 3 2). Las fases orgánicas combinadas, se secaron sulfato sódico anhidro, y se evaporaron. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna, sobre

gel de sílice, para proporcionar la [3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico (143 mg, 74,1%), como un sólido de color blanco. MS (ESI+APCI) M+1=413,1.

#### Ejemplo 57

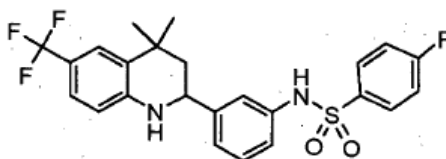
#### N-[3-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida



A una solución agitada de 3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (100 mg, 0,31 mmol) en piridina (49 mg, 0,62 mmol) y diclorometano (1,5 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de cloruro de bencenosulfonilo (66 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla (de la reacción), se interrumpió, extinguiéndola con agua (5 ml) y ésta, se extrajo con diclorometano (5 ml<sup>32</sup>). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para proporcionar la N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (113 mg, 79,3%), como un sólido de color blanco. MS (ESI+APCI) M+1=461,1.

#### Ejemplo 58

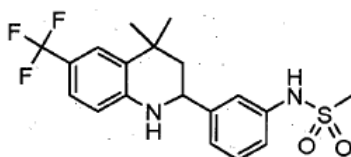
#### N-[3-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida



A una solución agitada de 3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (100 mg, 0,31 mmol) en piridina (49 mg, 0,62 mmol) y diclorometano (1,5 ml), a una temperatura de 0 °C se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (73 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla, se interrumpió, extinguiéndola con agua (5 ml) y ésta, se extrajo con diclorometano (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar la N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida (121 mg, 81,3%), como un sólido de color blanco. MS (ESI+APCI) M+1=479,1.

#### Ejemplo 59

#### N-[3-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida



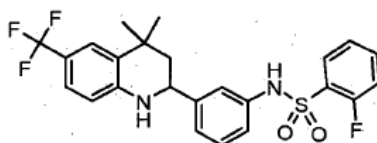
A una solución agitada de 3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,49 mmol) en piridina (74 mg, 0,94 mmol) y diclorometano (1,5 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de cloruro de etanosulfonilo (80 mg, 0,70 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla (en reacción), se interrumpió, extinguiéndola con agua (5 ml) y ésta, se extrajo con diclorometano (5 ml<sup>32</sup>). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para proporcionar la N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida (120 mg, 64,5%), como un sólido de color blanco. MS (ESI+APCI) M+1=399,1.

#### Ejemplo 60



**N-[3-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida**

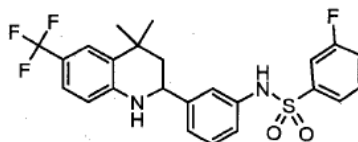
5



10 A una solución agitada de 3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (100 mg, 0,31 mmol) en piridina (49 mg, 0,62 mmol) y diclorometano (1,5 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo una solución de cloruro de 2-fluoro-bencenosulfonilo (73 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla se agitó, a la temperatura de ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla (en reacción), se interrumpió, extinguiéndola con agua (5 ml) y ésta, se extrajo con diclorometano (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para proporcionar la N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (97 mg, 65,1%) como un sólido de color blanco. MS (ESI+APCI) M+1=479,1.

**Ejemplo 61****N-[3-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida**

25



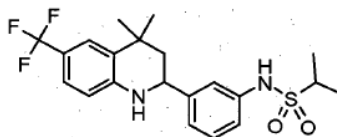
30 A una solución agitada de 3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (100 mg, 0,31 mmol) en piridina (49 mg, 0,62 mmol) y diclorometano (1,5 ml) a una temperatura de 0 °C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de cloruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo (73 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla, se agitó, a temperatura de ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla (de la reacción), se interrumpió, extinguiéndola con agua (5 ml) y, ésta, se extrajo con diclorometano (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, éstas, se evaporaron. El residuo se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para proporcionar la N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (141 mg, 94,6%) como un sólido de color blanco. MS (ESI+APCI) M+1=479,1.

**Ejemplo 62**

40

**[3-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico**

45



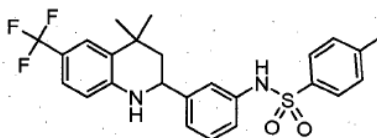
50 A una solución agitada de 3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,47 mmol) en piridina (0,23 ml, 2,81 mmol) y diclorometano (1,5 ml) a una temperatura de 0 °C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de cloruro de propano-2-sulfonilo (200 mg, 1,40 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla (de la reacción), se interrumpió, extinguiéndola con agua (5 ml) y, ésta, se extrajo con diclorometano (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna, sobre gel de sílice, para proporcionar la [3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico (155 mg, 77,8%) como un sólido de color blanco. MS (ESI+APCI) M+1=427,2.

**Ejemplo 63**

60

**N-[3-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida**

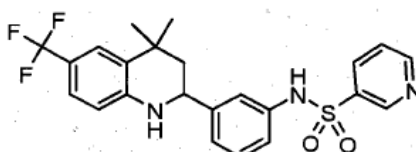
65



A una solución agitada de 3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (100 mg, 0,31 mmol) en piridina (49 mg, 0,62 mmol) y diclorometano (1,5 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (71 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura de ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla (de la reacción), se interrumpió, extinguiéndola con agua (5 ml) y ésta, se extrajo con diclorometano (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, éstas, se evaporaron. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para proporcionar la N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida (122 mg, 77,2%) como un sólido de color blanco. MS (ESI+APCI) M+1=475,2.

#### Ejemplo 64

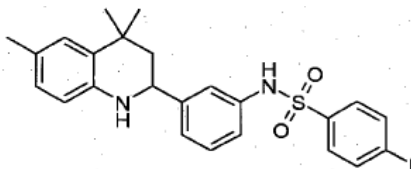
##### [3-(4,4-Dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico



A una solución agitada de 3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,47 mmol) en piridina (0,74 mg, 0,94 mmol) y diclorometano (3 ml), a una temperatura de 0 °C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de cloruro de piridin-3-sulfonilo (100 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La cromatografía de capa fina y la LC-MS, indicaron el hecho de que, la 3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenilamina, se había consumido de una forma completa. La mezcla (de la reacción), se interrumpió, extinguiéndola con agua (5 ml) y ésta, se extrajo con diclorometano (5 ml x ). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, éstas, se evaporaron. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para proporcionar [3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico (170 mg, 78,7%) como un sólido de color blanco. MS (ESI+APCI) M+1 = 442,3.

#### Ejemplo 65

##### 4-Fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida



A una solución agitada de p-tolilamina (21,43 g, 0,2 mol) en etanol (300 ml), se le añadió 3-nitro-benzaldehído (30,22 g, 0,2 mol). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. Después de haber procedido al filtrado, el sólido, de color amarillo, se secó, bajo la acción de una lámpara de infrarrojos y, el filtrado, se concentró, y éste se trató, de nuevo, con etanol. El sólido precipitado, filtró, par proporcionar 44,5 g de la [1-(3-nitro-fenil)-met-(E)-iliden]-p-tolil-amina (Rendimiento productivo : 93%).

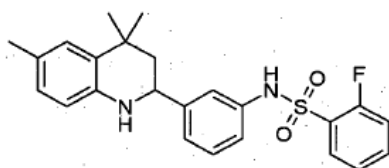
Se procedió a cargar una autoclave de 2000 ml de capacidad, con [1-(3-nitro-fenil)-met-(E)-liden]-p-tolilamina (44,5 g, 0,185 mmol), acetonitrilo (500 ml), y trifluoruroeterato de boro (30 ml). La mezcla, se enfrió con nitrógeno líquido y, a continuación, se procedió a añadir isobuteno, de una forma muy rápida. La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 60 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción, se lavó con salmuera, y agua, y ésta, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró. El residuo, se lavó con acetato de etilo y procediendo a un proceso de filtrado, se obtuvo la 4,4,6-trimetil-2-(3-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina deseada (53 g).

A una solución agitada de 4,4,6-trimetil-2-(3-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (10 g) en etanol / agua (150 ml/30 ml), se le añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y hierro en polvo (20 g, 356 mmol). A continuación, la mezcla resultante, se calentó, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió a filtrar el hierro en polvo, y se procedió a un lavado con etanol. Se procedió a concentrar el filtrado y éste, se diluyó con agua. La mezcla, se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera saturada, y la salmuera, se extrajo con acetato de etilo. Se procedió a secar las capas orgánicas, sobre sulfato sódico anhidro, y éstas se concentraron. El residuo se trató con éter y hexano, para proporcionar 4,5 g de la 3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina, como un sólido de color marrón (Rendimiento productivo : 50%).

A una mezcla agitada de 3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,56 mmol) y piridina (90 mg, 1,14 mmol) en diclorometano (6 ml), se le añadió cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (120 mg, 0,62 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano, ésta se lavó con agua (dos veces), y con salmuera saturada, y después, se secó sobre sulfato magnésico. Se procedió a eliminar el sulfato magnésico, mediante proceso de filtrado y, después de la evaporación, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 10 : 1), para proporcionar 100 mg de la 4-fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida, como un sólido de color amarillo (Rendimiento productivo : 42%). MS(ESI+APCI) M+1=425,2.

#### Ejemplo 66

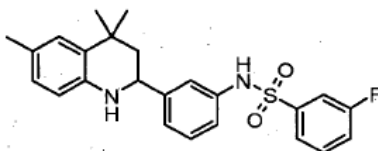
#### 2-Fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida



A una mezcla agitada de 3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamina (135 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añadió piridina (60 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (2 ml) y cloruro de 2-fluoro-bencenosulfonilo (108 mg, 0,56 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (dos veces), y con salmuera saturada, y a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. Posteriormente, se procedió a eliminar el sulfato magnésico, se eliminó, mediante proceso de filtrado, y después de la evaporación, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 15 : 1), para proporcionar 100 mg de la 2-fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida, como un sólido de color amarillo (Rendimiento productivo : 47%). MS(ESI+APCI) M+1=425,2.

#### Ejemplo 67

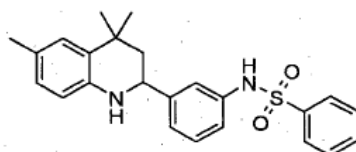
#### 3-Fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida



A una mezcla agitada de 3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamina (135 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añadió piridina (60 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (2 ml) y cloruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo (108 mg, 0,56 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se diluyó, con diclorometano, se lavó con agua (dos veces), y con salmuera saturada y, después, ésta se secó, sobre sulfato magnésico. El sulfato magnésico, se eliminó, mediante proceso de filtrado y, después de la evaporación, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 12 : 1), para proporcionar 80 mg de la 3-fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida, como un sólido de color amarillo (Rendimiento productivo : 38%). MS(ESI+APCI) M+1=425,2.

#### Ejemplo 68

#### N-[3-(4,4,6-Trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida

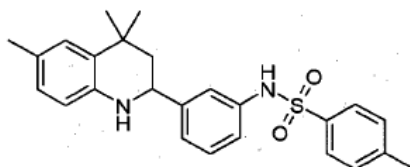


A una mezcla agitada de 3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamina (135 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añadió piridina (60 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (2 ml) y cloruro de bencenosulfonilo (108 mg, 0,56 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla resultante, se agitó, durante un

transcurso de tiempo de 20 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (dos veces), y con salmuera saturada y, ésta, se secó sobre sulfato magnésico. Se procedió a eliminar el sulfato magnésico, mediante proceso de filtrado, y después de la evaporación, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 15 : 1), para proporcionar 120 mg de la N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida, como un sólido de color amarillo (Rendimiento productivo : 59%). MS(ESI+APCI) M+1=407,1.

#### Ejemplo 69

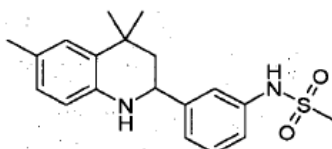
#### 4-Metil-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida



A una mezcla agitada de 3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (135 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añadió piridina (60 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (2 ml) y cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (108 mg, 0,56 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (dos veces), y con salmuera saturada y, después, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El sulfato magnésico, se eliminó, mediante proceso de filtrado, y después de la evaporación, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 15 : 1), para proporcionar 67 mg de 4-metil-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida, como un sólido de color amarillo (Rendimiento productivo : 32%). MS(ESI+APCI) M+1=421,2.

#### Ejemplo 70

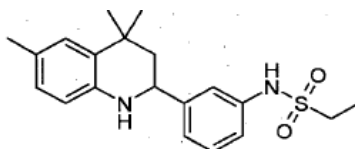
#### N-[3-(4,4,6-Trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida



A una mezcla agitada de 3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió piridina (79 mg, 1,01 mmol) en diclorometano (2 ml) y cloruro de etanosulfonilo (96 mg, 0,84 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (dos veces), y con salmuera saturada, y ésta, se secó sobre sulfato magnésico. El sulfato magnésico, se eliminó, mediante proceso de filtrado, y después de la evaporación, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 10 : 1), para proporcionar 63 mg de la N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida, como un sólido de color amarillo (Rendimiento productivo : 33%). MS(ESI+APCI) M+1=345,2.

#### Ejemplo 71

#### [3-(4,4,6-Trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico

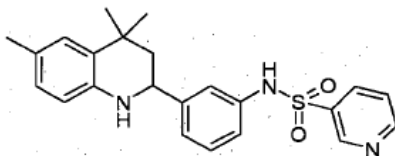


A una mezcla agitada de 3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió piridina (79 mg, 1,01 mmol) en diclorometano (2 ml) y cloruro de etanosulfonilo (108 mg, 0,84 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (dos veces), y con salmuera saturada, y, después, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El sulfato magnésico, se eliminó, mediante proceso de filtrado, y después de la evaporación, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 10 : 1), para proporcionar 75 mg de [3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-

tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico, como un sólido de color amarillo (Rendimiento productivo : 37%). MS(ESI+APCI) M+1=359,2.

### Ejemplo 72

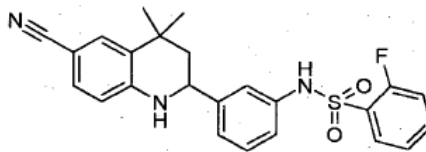
#### [3-(4,4,6-Trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico



Se procedió a añadir cloruro de piridin-3-sulfonilo (96 mg, 0,54 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una mezcla de 3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (120 mg, 0,45 mmol) y piridina (60 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (5 ml). A continuación, la mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción, se lavó, con agua, y ésta, se secó sobre sulfato magnésico. Se procedió a filtrar la mezcla y, a continuación, ésta se concentró, para proporcionar el producto crudo. A continuación, éste se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 4 : 1), para proporcionar [3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico, como un sólido, de tonalidad blanquecina (25 mg, rendimiento productivo : 13,7%). MS (ESI+APCI) M+1 = 408,2.

### Ejemplo 73

#### N-[3-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida

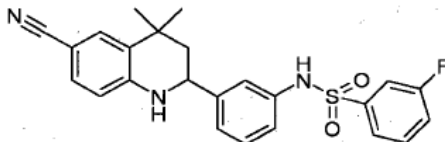


Una mezcla de 4-amino-benzonitrilo (23,6 g, 0,2 mmol) en tolueno (200 ml) se trató con una solución de 3-nitrobenzaldehído (30,2 g, 0,2 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla resultante, se dejó, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. El tolueno, se eliminó, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante recristalización en etanol, para proporcionar el 4-[[1-(3-nitro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino]-benzonitrilo, como un sólido de color amarillo (50 g, rendimiento productivo en %: 95,0%).

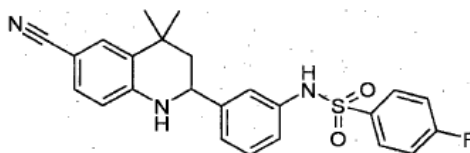
En un reactor de pequeña capacidad, se procedió a añadir isobuteno (100 ml, 1,19 mol), a una mezcla de trifluoruro de boro (12 ml, 0,96 mmol) y 4-[[1-(3-nitro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino]-benzonitrilo (30 g, 0,12 mol) en acetonitrilo seco (300 ml), sellado. La mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, a una temperatura de 30°C, durante un transcurso de tiempo de 10 horas. La mezcla de reacción, se lavó con salmuera y, ésta, se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, se procedió al filtrado de la mezcla y, ésta, se concentró, para proporcionar el producto crudo (30 g). El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5 : 1), para proporcionar el 4,4-dimetil-2-(3-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carbonitrilo, como un sólido de color amarillo (10,2 g, rendimiento productivo : 27,8%).

En un matraz de fondo redondeado, se añadió hierro en polvo (9,13 g, 162,7 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0,16 ml), a una mezcla de 4,4-dimetil-2-(3-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (5 g, 16,3 mmol) en etanol (50 ml) y agua (12 ml). La mezcla resultante, se agitó, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1,5 h. La mezcla, se filtró y, la torta de filtrado, se lavó, varias veces, mediante etanol. El etanol, se eliminó, bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) y, la capa orgánica, se separó. La capa orgánica, se lavó, mediante salmuera, dos veces y, ésta, se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, se procedió a lavado y al concentrado de ésta, para proporcionar el 2-(3-amino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo, como un sólido de color amarillo (4,2 g, rendimiento productivo : 85%). MS (ESI+APCI) 278,2.

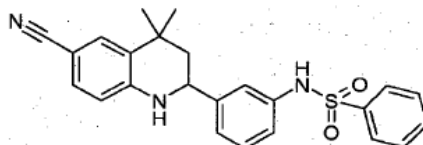
Se procedió a añadir, en un matraz de fondo redondeado, mediante procedimiento de goteo, cloruro de 2-fluoro-bencenosulfonilo (116 mg, 0,59 mmol), a una mezcla de 2-(3-amino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carbonitrilo (150 mg, 0,54 mmol) y piridina (65 mg, 0,81 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó con agua y, ésta, se secó sobre sulfato magnésico. A continuación, se procedió a su filtrado y, ésta, se concentró, para proporcionar el producto crudo. Subsiguientemente, se procedió a su purificación, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5 : 1), para proporcionar la N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida, como un sólido, de tonalidad blanquecina (100 mg, rendimiento productivo : 42,4%). MS (ESI+APCI) M+1 = 436,1.

**Ejemplo 74****N-[3-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida**

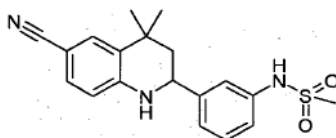
Se procedió a añadir cloruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo (116 mg, 0,59 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una mezcla de 2-(3-amino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (150 mg, 0,54 mmol) y piridina (65 mg, 0,81 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó, mediante agua, y se sobre sulfato magnésico. A continuación, ésta se filtró y se concentró, para proporcionar el producto crudo. Éste se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5 : 1), para proporcionar la N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida, como un sólido, de tonalidad blanquecina (102 mg, rendimiento productivo : 42,5%). MS (ESI+APCI) M+1 = 436,1.

**Ejemplo 75****N-[3-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluorobencenosulfonamida**

Se procedió a añadir cloruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo (91 mg, 0,46 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una mezcla de 2-(3-amino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (100 mg, 0,36 mmol) y piridina (45 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó, mediante agua, y ésta se secó, sobre sulfato magnésico. A continuación, ésta se filtró y se concentró, para proporcionar el producto crudo. Subsiguientemente, éste se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5 : 1), para proporcionar la N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluorobencenosulfonamida, como un sólido, de tonalidad blanquecina (60 mg, rendimiento productivo : 38,2%). MS (ESI+APCI) M+1 = 436,2.

**Ejemplo 76****N-[3-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

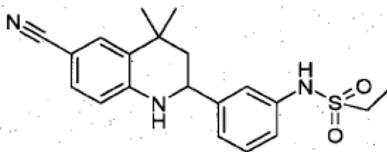
En un matraz de fondo redondeado, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (83 mg, 0,54 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una mezcla de 2-(3-amino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carbonitrilo (100 mg, 0,36 mmol) y piridina (45 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó con agua y, ésta, se secó sobre sulfato magnésico. A continuación, se procedió a su filtrado y su concentración, para proporcionar el producto crudo. Subsiguientemente, éste se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5 : 1), para proporcionar la N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida, como un sólido, de tonalidad blanquecina (70 mg, rendimiento productivo : 46,5 %). MS (ESI+APCI) M+1 = 418,2.

**Ejemplo 77****N-[3-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida**

Se procedió a añadir cloruro de etanosulfonilo (93 mg, 0,81 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una mezcla de 2-(3-amino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (150 mg, 0,54 mmol) y piridina (77 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó, mediante agua, y ésta, se secó sobre sulfato magnésico. A continuación, ésta se filtró y se concentró, para proporcionar el producto crudo. Subsiguientemente, éste se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5 : 1), para proporcionar la N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida, como un sólido, de tonalidad blanquecina (100 mg, Rendimiento productivo : 52,1%). MS (ESI+APCI) M+1 =356,2.

#### Ejemplo 78

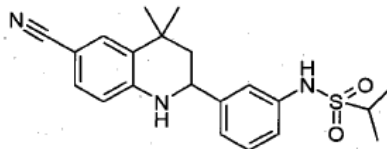
##### [3-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico



Se procedió a añadir cloruro de etanosulfonilo (104 mg, 0,81 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una mezcla de 2-(3-amino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (150 mg, 0,54 mmol) y piridina (77 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó, mediante agua y, ésta, se secó sobre sulfato magnésico. A continuación, ésta se filtró y se concentró, para proporcionar el producto crudo. Subsiguientemente, éste se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5 : 1), para proporcionar la [3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico, como un sólido, de tonalidad blanquecina (120 mg, rendimiento productivo : 60,0 %). MS (ESI+APCI) M+1 =370,2.

#### Ejemplo 79

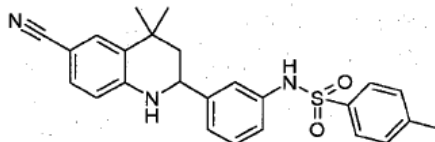
##### [3-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico



Se procedió a añadir cloruro de propano-2-sulfonilo (231 mg, 1,62 mmol), mediante procedimiento de goteo a una mezcla de 2-(3-amino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (150 mg, 0,54 mmol) y piridina (342 mg, 4,32 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 7 días. A continuación, la mezcla de reacción, se lavó, mediante agua, y ésta, se secó sobre sulfato magnésico. Subsiguientemente, ésta se filtró y se concentró, para proporcionar el producto crudo. A continuación, éste se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5 : 1), para proporcionar la [3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico, como un sólido, de tonalidad blanquecina (97 mg, rendimiento productivo : 46,8 %). MS (ESI+APCI) M+1 =384,2.

#### Ejemplo 80

##### N-[3-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida

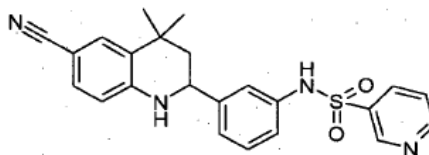


Se procedió a añadir cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (103 mg, 0,54 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una mezcla de 2-(3-amino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (100 mg, 0,36 mmol) y piridina (51 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó, mediante agua y, ésta, se secó sobre sulfato magnésico. A continuación, se procedió al filtrado y la concentración de la mezcla, para proporcionar el producto crudo. Subsiguientemente, éste se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5 : 1), para proporcionar la N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metil-

bencenosulfonamida, como un sólido, de tonalidad blanquecina (60 mg, rendimiento productivo : 38,6%). MS (ESI+APCI) M+1 =432,2.

### Ejemplo 81

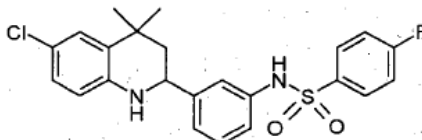
#### [3-(6-Ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico



Se procedió a añadir cloruro de piridin-3-sulfonilo (144 mg, 0,81 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una mezcla de 2-(3-amino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (150 mg, 0,54 mmol) y piridina (77 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante, se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se lavó, mediante agua, y ésta se secó sobre sulfato magnésico. Posteriormente, ésta se secó y concentró, para proporcionar el producto crudo. A continuación, éste se purificó, mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 3 : 1), para proporcionar la [3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico, como un sólido, de tonalidad blanquecina (100 mg, rendimiento productivo : 44,2%). MS (ESI+APCI) M+1 =419,1.

### Ejemplo 82

#### N-[3-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida



A una mezcla de 4-cloro-fenilamina (12,8 g 100 mmol) y 3-nitro-benzaldehído (15,1 g, 100 mmol), se le añadieron 100 ml de tolueno. La solución resultante, se calentó a reflujo, mediante una trampa de Dean-Stark, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Se procedió a eliminar el tolueno y, el residuo, se recolectó, para proporcionar la (4-cloro-fenil)-[1-(3-nitro-fenil)-met-(E)-iliden]-amina, como un sólido de color amarillo (26,5 g, rendimiento productivo : 95 %).

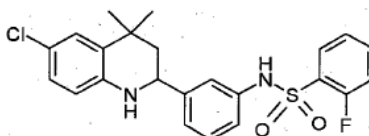
Se procedió a añadir, a una autoclave, (4-cloro-fenil)-[1-(3-nitro-fenil)-met-(E)-iliden]-amina (10,0 g, 36,5 mmol), isobuteno (31 ml, 365,4 mmol, 10 g), trifluoruroeterato de boro 1,98 ml, 7,31 mmol) y acetonitrilo (40 ml), y la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 72 horas. A continuación, se procedió a añadir salmuera y, la capa orgánica, se separó, se secó y ésta se concentró, para proporcionar la 6-cloro-4,4-dimetil-2-(3-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, como un sólido de color amarillo (8,7 g, rendimiento productivo : 73%).

Se procedió a calentar, a reflujo, una mezcla de hierro en polvo (43,0 g, 762 mmol), etanol / agua (3:1, 720 ml) y 6-cloro-4,4-dimetil-2-(3-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (24,1 g, 76 mmol), durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, el hierro en polvo, se filtró y, el disolvente, se eliminó, para proporcionar la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamina, como un sólido de color amarillo (20,9 g, rendimiento productivo : 90%).

Se procedió a disolver la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,53 mmol) y cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (98 mg, 0,63 mmol), en piridina (5 ml). La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó y, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna, mediante la utilización de éter de petróleo / acetato de etilo = 5 : 1, como eluyente, para proporcionar la N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida (135 mg, rendimiento productivo : 46 %) como un sólido de color amarillo. MS (ESI+APCI) M+1=445,1.

### Ejemplo 83

#### N-[3-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida

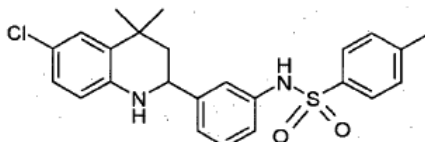




Se procedió a disolver la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,53 mmol) y el cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (92 mg, 0,63 mmol), en piridina (5 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó, y el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna, mediante la utilización de éter de petróleo / acetato de etilo = 5 : 1, como eluyente, para proporcionar la N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida (113 mg, rendimiento productivo : 44%) como un sólido de color amarillo. MS (ESI+APCI) M+1 = 445,1.

#### Ejemplo 84

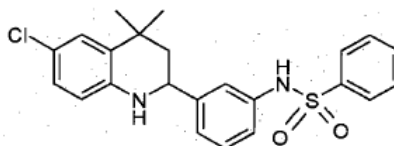
##### N-[3-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metilbencenosulfonamida



Se procedió a disolver la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,53 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (103 mg, 0,63 mmol), en piridina (5 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura de ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó y, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna, mediante la utilización de éter de petróleo / acetato de etilo = 5 : 1, como eluyente, para proporcionar la N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenil]-4-metilbencenosulfonamida (133 mg, rendimiento productivo : 46 %), como un sólido de color amarillo. MS (ESI+APCI) M+1=441,1.

#### Ejemplo 85

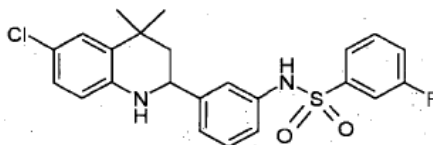
##### N-[3-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil] bencenosulfonamida



Se procedió a disolver la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,53 mmol) y el cloruro de bencenosulfonilo (92 mg, 0,63 mmol), en piridina (5 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó y, el residuo, se purificó, sobre cromatografía de columna, mediante la utilización de éter de petróleo / acetato de etilo = 5 : 1, como eluyente, para proporcionar la N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (110 mg, rendimiento productivo : 44%) como un sólido de color amarillo. MS (ESI+APCI)M+1=427,1.

#### Ejemplo 86

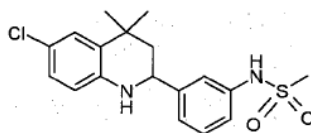
##### N-[3-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluorobencenosulfonamida



Se procedió a disolver la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,53 mmol) y el cloruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo (92 mg, 0,63 mmol) en piridina (5 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó y, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna, mediante la utilización de éter de petróleo / acetato de etilo = 5 : 1, como eluyente, para proporcionar la N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (122 mg; rendimiento productivo : 41%) como un sólido de color amarillo. MS(ESI+APCI)M+1 = 445,1.

#### Ejemplo 87

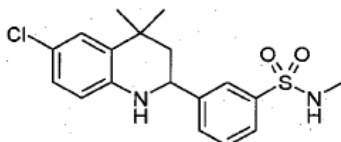
##### N-[3-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida



Se procedió a disolver la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,53 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (60 mg, 0,63 mmol), en piridina (5 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó y, el residuo, se purificó, sobre cromatografía de columna, mediante la utilización de éter de petróleo / acetato de etilo = 5 : 1, como eluyente, para proporcionar la N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida (149 mg, rendimiento productivo : 55 %), como un sólido de color amarillo. MS (ESI+APCI) M+1=445.

### Ejemplo 88

#### 3-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-N-metil-bencenosulfonamida

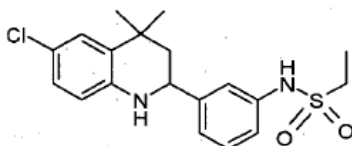


Se procedió a hacer burbujear dióxido de azufre, en el interior de un matraz, con ácido acético (10 ml) y cloruro cúprico (62 mg 0,63 mmol), hasta que, la solución de color verde, se convirtiera a un color azul. A continuación, la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (600 mg 2,09 mmol), se disolvió en una solución de ácido acético (27 ml) y ácido clorhídrico (3 ml), y se procedió a enfriar la solución resultante, a una temperatura de - 10 °C, y a añadir una solución de nitrato sódico (213 mg, 3,09 mmol) en agua (2 ml) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos. A continuación, se procedió a añadir, mediante procedimiento de goteo, la solución de dióxido de azufre, a la solución de la sal de diazonio, y se procedió a agitar, a una temperatura de - 10 °C. Después de haberse procedido a la adición, la solución, se calentó, a la temperatura ambiente, y se dejó en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. A continuación, la mezcla, se vertió sobre 100 ml agua y ésta, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con bicarbonato sódico, y éstas se secaron. La eliminación del disolvente, proporcionó el de cloruro 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-bencenosulfonilo, como un sólido de color amarillo (crudo, 98 mg).

El cloruro de 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-bencenosulfonilo (234 mg, 0,63 mmol), se disolvió en diclorometano (5 ml). A la mezcla, se le añadió piridina (5 ml). La solución resultante, se enfrió, a una temperatura de 0 °C, y se añadió clorhidrato de metilamina (64 mg, 0,95 mmol). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se eliminó y, el residuo, se purificó sobre cromatografía de capa fina, mediante la utilización de éter de petróleo / acetato de etilo = 3 : 1, como eluyente, para proporcionar la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-N-metil-bencenosulfonamida, como un sólido de color blanco (100 mg, rendimiento productivo : 40%). MS (ESI+APCI) M+1=395,1.

### Ejemplo 89

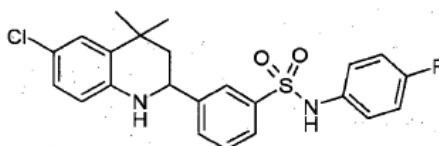
#### [3-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico



Se procedió a disolver la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,53 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (67 mg, 0,63 mmol), en piridina (5 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó y, el residuo, se purificó, sobre cromatografía de columna, mediante la utilización de éter de petróleo / acetato de etilo = 5 : 1, como eluyente, para proporcionar la [3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico (142 mg, rendimiento productivo : 54%) como un sólido de color amarillo. MS (ESI+APCI) M+1=445,1.

### Ejemplo 90

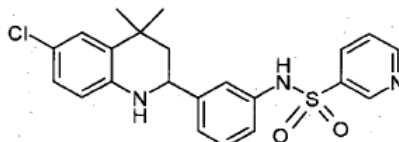
#### 3-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)-bencenosulfonamida



Se procedió a disolver el cloruro de 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-bencenosulfonilo (204 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (5 ml). A continuación, se añadió piridina (5 ml), a la mezcla, y ésta se enfrió, a una temperatura de 0 °C. Posteriormente, se añadió 4-fluoro-fenilamina (61 mg, 0,55 mmol). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se eliminó y, el residuo, se purificó sobre la cromatografía de capa fina, mediante la utilización de éter de petróleo / acetato de etilo = 3 : 1, como eluyente, para proporcionar la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)-benceno-sulfonamida, como un sólido de color blanco (89 mg, 37% de rendimiento productivo). MS (ESI+APCI) M+1=445,1.

#### Ejemplo 91

##### [3-(6-Cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico



Se procedió a disolver la 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamina (150 mg, 0,53 mmol) y cloruro de piridin-3-sulfonilo (102 mg, 0,63 mmol) en piridina (5 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó y, el residuo, se purificó sobre cromatografía de columna, mediante la utilización de éter de petróleo / acetato de etilo = 5 : 1, como eluyente, para proporcionar la [3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico (73 mg, rendimiento productivo : 39 %), como un sólido de color amarillo. MS (ESI+APCI) M+1 = 357,2.

#### Ejemplo 92

##### Ensayo de ADP del tipo Quest™ para activadores de AMPK

Este procedimiento, evalúa la actividad de la proteína quinasa activada por AMPK (AMPK), mediante la detección de la acumulación del producto de ADP, utilizando un equipo de ensayo, a modo de kit, del tipo "ADP Quest kit" y determinando los valores de E<sub>30</sub>, de los pequeños activadores moleculares AMPK. El equipo a modo de kit del tipo "ADP Quest kit" (DiscoverX, Fremont, CA), se almacena a una temperatura de - 20 °C, antes de proceder a su uso. Antes del experimento, debe procederse a la descongelación del kit de ensayo (incluyendo el tampón de ensayo, la solución de estándar de ADP, el reactivo A y el reactivo B), y a equilibrar, a la temperatura ambiente. Deben dispensarse los reactivos del "ADP Quest", convirtiéndolos en alícuotos de un solo uso, y almacenarse éstos a una temperatura de - 20 °C. Las concentraciones del compuesto son, de una forma típica, las correspondientes a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0 µM hasta 100 µM, a un valor de dilución de 2 veces (es decir multiplicado por 2). Las concentraciones de AMP, son las correspondientes a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0,98 µM hasta 1 mM, como control de referencia. En un ensayo, se procede a descongelar el y a equilibrar el tampón de ensayo, el reactivo A y el reactivo B, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, previamente al uso. Se mezclan el ATP, el sustrato de péptidos SAMS y el compuesto, y se emplazan en el interior de una placa de ensayo de 384 hoyos. Se añaden en reactivo A y el B, en base al protocolo del kit de ensayo. Se incuba la placa, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, después de la adición de la mezcla, seguido de la adición de la proteína AMPK (Invitrogen, CA), para iniciar la reacción de fosforilación de la AMPK. Al mismo tiempo, las reacciones con el activador AMP de la AMPK, en ausencia de enzima, se incluyen como control blanco o testigo. La señal fluorescente de la reacción, se controla y se registra, en "Envisión", en modo cinético, con la amplitud de onda de excitación de 530 nm, y una longitud de onda de emisión de 590 nm. El valor de E<sub>30</sub>, definido como el factor de multiplicación de la activación de la AMPK a un péptido SAMS fosforilado, con un activador y sin éste, a una concentración de 30 µM, se calcula y se analiza, mediante la utilización un Prisma 5.0.

Los resultados obtenidos, se encuentran recopilados en la tabla que se facilita abajo, a continuación.

Número de Ejemplo	E30
Ejemplo 1	3,30
Ejemplo 2	2,63
Ejemplo 3	2,88
Ejemplo 4	2,43
Ejemplo 5	2,44
Ejemplo 6	2,72
Ejemplo 7	2,27
Ejemplo 8	1,68
Ejemplo 9	2,34
Ejemplo 10	1,70
Ejemplo 11	2,48
Ejemplo 12	2,37
Ejemplo 13	2,08
Ejemplo 14	1,78
Ejemplo 15	1,88
Ejemplo 16	1,89
Ejemplo 17	1,91
Ejemplo 18	1,79
Ejemplo 19	1,64
Ejemplo 20	1,57
Ejemplo 21	1,75
Ejemplo 22	1,40
Ejemplo 23	1,14
Ejemplo 24	3,22
Ejemplo 25	2,02
Ejemplo 26	1,26
Ejemplo 28	2,46
Ejemplo 29	2,70
Ejemplo 31	2,16
Ejemplo 32	1,31
Ejemplo 33	2,13
Ejemplo 34	2,39
Ejemplo 35	1,23
Ejemplo 36	1,34
Ejemplo 37	1,20
Ejemplo 39	2,69
Ejemplo 40	3,01
Ejemplo 41	2,63
Ejemplo 42	2,41
Ejemplo 43	1,14
Ejemplo 44	1,15
Ejemplo 45	1,15
Ejemplo 46	1,20
Ejemplo 50	1,19
Ejemplo 58	1,34

**Ejemplo A**

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

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

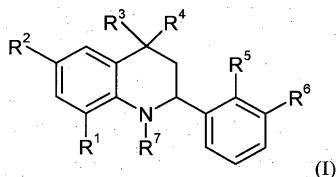
## ES 2 527 194 T3

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

	<u>Por cápsula</u>
5	
Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
10 Talco	4,5 mg
Estearato magnésico	<u>0,5 mg</u>
Total	220,0 mg

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I)



en donde,

R<sup>1</sup>, es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano ó carboxi;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano ó carboxi;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son, de una forma independiente, alquilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan, de una forma independiente, entre hidrógeno, carboxialquilamino, carboxicicloalquilamino, alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, halofenilsulfonilamino, alquilfenilsulfonilamino, fenilcarbonilamino, halofenilcarbonilamino, piridinilsulfonilamino, alquilaminosulfonilo y halofenilaminosulfonilo;

con la condición de que, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, no sean ambas hidrógeno al mismo tiempo;

R<sup>7</sup>, es hidrógeno ó alquilo;

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

en donde,

"alquilo", solo o en combinación, es un grupo alquilo, saturado, de cadena lineal o de cadena ramificada, el cual contiene de 1 a 8 átomos de carbono; y

"cicloalquilo", solo o en combinación, es un anillo de carbono, saturado, el cual contiene de 3 a 7 átomos de carbono.

2.- Un compuesto, según la reivindicación 1, en donde, R<sup>1</sup>, es hidrógeno, alquilo, halógeno ó carboxi.

3.- Un compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en donde, R<sup>1</sup>, es hidrógeno, metilo ó cloro.

4.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3, en R<sup>2</sup>, es haloalquilo, halógeno, ciano ó carboxi.

5.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, R<sup>2</sup>, es trifluorometilo, cloro, ciano ó carboxi.

6.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, son ambas metilo, al mismo tiempo.

7.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno, alquilsulfonilamino, halofenilsulfonilamino, carboxialquilamino, carboxicicloalquilamino, halofenilcarbonilamino, piridinilsulfonilamino ó fenilsulfonilamino.

8.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno, carboxialquilamino, halofenilsulfonilamino, piridinilsulfonilamino ó fenilsulfonilamino.

9.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, R<sup>5</sup>, es hidrógeno, carboxiisopropilamino, fenilsulfonilamino, fluorofenilsulfonilamino ó piridinilsulfonilamino.

10.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, R<sup>6</sup>, es hidrógeno, carboxialquilamino, carboxicicloalquilamino, alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, halofenilsulfonilamino, alquilfenilsulfonilamino, halofenilaminosulfonilo, piridinilsulfonilamino ó alquilaminosulfonilo.

11.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde, R<sup>6</sup>, es hidrógeno, carboxialquilamino ó carboxicicloalquilamino.

12.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde, R<sup>6</sup>, es hidrógeno, carboxiisopropilamino ó carboxiciclopropilamino.

13.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde, R<sup>7</sup>, es hidrógeno ó metilo.

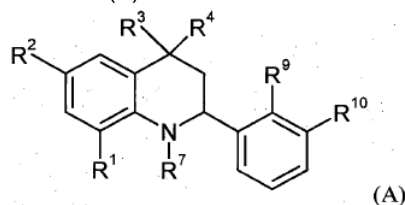
14.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, seleccionado de entre  
El ácido 2-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
El ácido 1-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
El ácido 2-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;

- El ácido 1-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-carboxílico;  
 El ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-carboxílico;  
 El ácido 2-[3-(1-carboxi-ciclopropilamino)-fenil]-6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-carboxílico;  
 5 El ácido 1-[3-(6-ciano-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 El ácido 2-metil-2-[3-(1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-propiónico;  
 El ácido 2-[3-(6-ciano-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 10 El ácido 1-[3-(1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;  
 El ácido 2-[3-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-carboxílico;  
 La [2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 El ácido 1-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 15 El ácido 1-[3-(8-cloro-6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluorobencenosulfonamida;  
 El ácido 2-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida;  
 El ácido 1-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 20 La N-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 El ácido 2-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 1-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 1-[3-(6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 25 El ácido 1-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[3-(8-cloro-6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 2-metil-2-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-propiónico;  
 El ácido 2-[3-(6-fluoro-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 2-[2-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 30 El ácido 2-(2-etanosulfonilamino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 4,4-dimetil-2-[2-(piridin-3-sulfonilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-[2-(2-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 La [2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 El ácido 2-[2-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 35 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 El ácido 2-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-[2-(4-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-(2-bencenosulfonilamino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-[2-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-carboxílico;  
 40 La N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluorobencenosulfonamida;  
 La N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida;  
 La N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluorobencenosulfonamida;  
 La [2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 La N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 45 La N-[2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 La N-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La [2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;  
 8La N-[2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La 3-fluoro-N-[2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 50 La N-[2-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 La [2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 La [2-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 La [3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 55 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La [3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;  
 60 La N-[3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;  
 La [3-(4,4-dimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 La 4-fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La 2-fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La 3-fluoro-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 65 La N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;

- La 4-metil-N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 La [3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 La [3-(4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 5 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluorobencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluorobencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 10 La [3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 La [3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;  
 La N-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;  
 La [3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;  
 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;  
 15 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;  
 La N-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;  
 20 La 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-N-metil-bencenosulfonamida;  
 La [3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 La 3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)-bencenosulfonamida; y  
 La [3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico.
- 25 15.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, seleccionado de entre  
 El ácido 2-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 1-[3-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 El ácido 2-[3-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 2-metil-2-[3-(1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-propiónico;  
 30 El ácido 2-[3-(6-ciano-4,4,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 2-[2-(6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 La N-[2-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;  
 El ácido 2-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 1-[3-(6-ciano-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-ciclopropanocarboxílico;  
 35 El ácido 2-[3-(8-cloro-6-ciano-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il)-fenilamino]-2-metil-propiónico;  
 El ácido 4,4-dimetil-2-[2-(piridin-3-sulfonilamino)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-[2-(4-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico;  
 El ácido 2-(2-bencenosulfonilamino-fenil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico; y  
 40 El ácido 2-[2-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico.

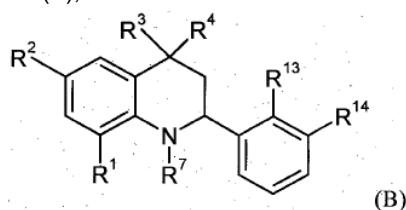
16.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, el cual comprende las siguientes etapas:

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



55 en presencia del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico, ó del ácido 2-amino-2-metil-propiónico, en presencia de una fuente de cobre, un ligando y una base;

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

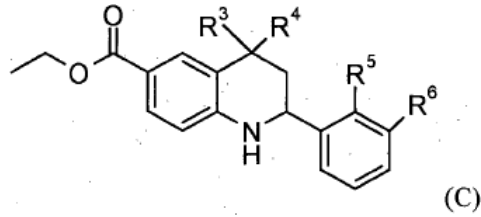




en presencia de  $\text{ClSO}_2\text{R}_8$ , y una base;

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

5



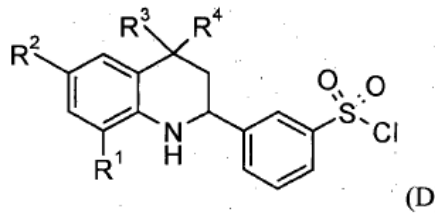
10

en presencia de una base;

15

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

20



25

en presencia de  $\text{R}_8\text{NH}_2$  y una base;

30

en donde,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , se definen de la misma forma que se describen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13;  $\text{R}^8$ , es alquilo, fenilo, halofenilo, alquilfenilo ó piridinilo; una de la  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  es bromo y, la otra de ellas, es hidrógeno; una de las  $\text{R}^{13}$  y  $\text{R}^{14}$ , es  $-\text{NH}_2$  y la otra de ellas, es hidrógeno.

35

17.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

18.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en el tratamiento y la profilaxis de la obesidad, la hiperglicemia y la diabetes del tipo 2.

40

19.- Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un portador terapéuticamente inerte.