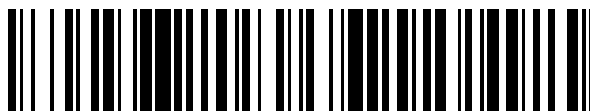


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 706**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/44** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 405/10** (2006.01)

**C07D 409/10** (2006.01)

**A61K 31/4706** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2010 E 10771771 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2496558**

54 Título: **Derivados de tetrahydroquinolinas como inhibidores de bromodominio**

30 Prioridad:

**05.11.2009 GB 0919434**

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

**09.06.2016**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
Corporation Service Company, 2711 Centerville  
Road, Suite 400  
Wilmington DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**DEMONT, EMMANUEL HUBERT y  
GOSMINI, ROMAIN LUC MARIE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 573 706 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 tetrahydroquinolinas como inhibidores de bromodominio

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 Los genomas de los organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Las cadenas largas de ADN bicatenario se envuelven alrededor de un octómero de proteínas histonas (que más por lo general comprenden dos copias de las histonas H2A, H2B H3 y H4) para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime adicionalmente por la agregación y el plegamiento de los nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Es posible una gama de diferentes estados de condensación y lo ceñido de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. La estructura de la cromatina desempeña un papel crítico en la regulación de la transcripción génica, que no puede producirse eficientemente a partir de la cromatina muy condensada. La estructura de la cromatina es controlada por una serie de modificaciones post traduccionales de las proteínas histonas, en particular las histonas H3 y H4 y más habitualmente dentro de las colas de las histonas que se extienden más allá de la estructura del nucleosoma del núcleo. Estas modificaciones incluyen la acetilación, la metilación, la fosforilación, la ubiquitinación, la SUMOilación. Estas marcas epigenéticas se escriben y se borran por enzimas específicas, que ubican las etiquetas en residuos específicos dentro de la cola de la histona, formando de este modo un código epigenético, que después es interpretado por la célula para permitir la regulación específica de genes de la estructura de la cromatina y de este modo la transcripción.

15 La acetilación de histonas se asocia más por lo general a la activación de la transcripción génica, ya que la modificación relaja la interacción del ADN y el octómero de histona cambiando la electrostática. Además de este cambio físico, las proteínas específicas se unen a residuos de lisina acetilados dentro de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios pequeños bien diferenciados (~110 aminoácidos) dentro de las proteínas que se unen a residuos de lisina acetilados habitualmente pero no exclusivamente en el contexto de las histonas. Existe una familia de aproximadamente 50 proteínas que se sabe que contienen bromodominios y tienen una gama de funciones dentro de la célula.

20 La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t), que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción. Se notifica que BRD2 y BRD3 se asocian a las histonas a lo largo de genes transcritos activamente y que pueden estar implicadas en la facilitación de la elongación transcripcional (Leroy y col., *Mol. Cell.* 2008 30(1): 51-60), mientras que BRD4 parece estar implicada en el reclutamiento del complejo pTEF-β hacia genes inducibles, que da como resultado la fosforilación de la ARN polimerasa y el aumento del rendimiento de la transcripción (Hargreaves y col., *Cell*, 2009 138(1): 129-145). También se ha notificado que BRD4 o BRD3 pueden fusionarse con NUT (proteína nuclear en los testículos) formando nuevos oncogenes de fusión, BRD4-NUT o BRD3-NUT, en una forma altamente maligna de neoplasia epitelial (French y col. *Cancer Research*, 2003, 63, 304-307 y French y col. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22 (20), 4135-4139). Los datos sugieren que las proteínas de fusión BRD-NUT contribuyen a la carcinogénesis (*Oncogene*, 2008, 27, 2237-2242). BRD-t se expresa únicamente en los testículos y los ovarios. Se ha notificado que todos los miembros de la familia tienen alguna función en el control o la ejecución de aspectos del ciclo celular y se ha demostrado que permanecen en complejo con los cromosomas durante la división celular - lo que señala un papel en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas para unir sus genomas a la cromatina de la célula huésped, como parte del proceso de replicación viral (You y col., *Cell*, 2004 117(3): 349-60).

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

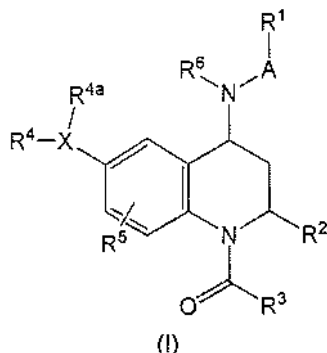
30 La solicitud de patente WO2009/084693 desvela una serie de derivados de tienotriazolodiazepina que se dice que inhiben la unión entre una histona acetilada y una proteína que contiene un bromodominio que se dice que son útiles como agentes antineoplásicos.

35 Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que inhiben la unión de los bromodominios con sus proteínas acetiladas afines, más particularmente una clase de compuestos que inhiben la unión de los bromodominios de la familia BET a residuos de lisina acetilados. Dichos compuestos se denominarán en lo sucesivo en el presente documento "inhibidores de bromodominio".

40 El documento EP1435356 desvela derivados de quinolina como antagonistas de CRTH2 útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunológicas.

**Sumario de la invención**

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



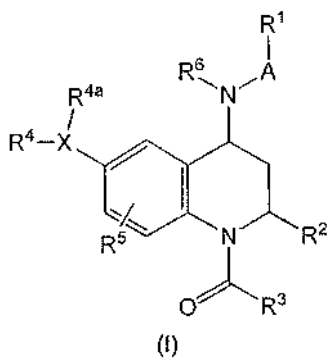
5 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

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

**Descripción detallada de la invención**

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



A representa un enlace o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
X representa:

- 20 i) un grupo aromático de 6 a 10 miembros, o  
ii) un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S,

R<sup>1</sup> representa:

- 25 i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y -COR<sup>7</sup>,  
ii) un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y -COR<sup>7</sup>, o  
iii) ciclohexilo;

- 30 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>4</sup> representa:

i) H, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>0-6</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, -alquil C<sub>0-6</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, o

ii) -O<sub>m</sub>-alquilo C<sub>0-6</sub> sustituido con un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros, comprendiendo cada uno 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y en el que dicho heterociclilo o grupo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que cuando el heterociclilo o grupo heteroatómico está unido a través de un heteroátomo y m es 1, entonces el heteroátomo y O no están directamente unidos si la disposición resultante fuera inestable,

R<sup>4a</sup> representa H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o hidroxialquilo C<sub>0-6</sub>;

R<sup>5</sup> representa H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub> o -alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> representa H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilciano C<sub>0-6</sub>, -alquil C<sub>0-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>0-2</sub>-COR<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan independientemente:

i) H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilfenilo C<sub>0-6</sub>, -alquilheteroaromático C<sub>0-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o

ii) R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros en el que dicho heterociclilo o grupo heteroaromático PB64001 (solicitud de patente Europea N.º 10771771) puede comprender 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S;

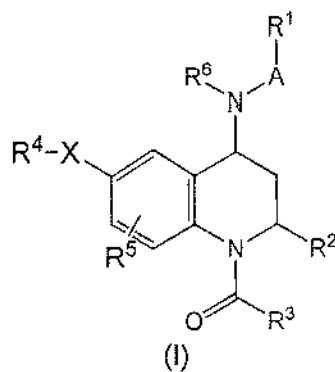
R<sup>10</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente:

(i) H o alquilo C<sub>1-6</sub>; o

(ii) R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros en el que dicho heterociclilo o grupo heteroaromático puede comprender 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S; y m representa 0 o 1; sujeto a la condición de que el compuesto no sea 4-[1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]-2-metil-1H-imidazol.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos



en la que:

A representa un enlace o alquilo C<sub>1-4</sub>;

X representa:

i) un grupo aromático de 6 a 10 miembros,

ii) un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S,

R<sup>1</sup> representa:

i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y -COR<sup>7</sup>,

ii) un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y -COR<sup>7</sup>, o

iii) ciclohexilo;

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> representa:

i) H, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>0-6</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(O)R<sup>10</sup>-alquil C<sub>0-6</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, o

5 ii) -O<sub>m</sub>-alquilo C<sub>0-6</sub> sustituido con un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros, comprendiendo cada uno 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y en el que dicho heterociclilo o grupo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que cuando el heterociclilo o grupo heteroatómico está unido a través de un heteroátomo y m es 1, entonces el heteroátomo y O no están directamente unidos si la disposición resultante fuera inestable,

10 R<sup>5</sup> representa H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub> o -alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> representa H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilciano C<sub>0-6</sub>, -alquil C<sub>0-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>0-2</sub>-COR<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan independientemente:

i) H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilfenilo C<sub>0-6</sub>, -alquilheteroaromático C<sub>0-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o

15 ii) R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros en el que dicho heterociclilo o grupo heteroaromático puede comprender 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S;

R<sup>10</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

20 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

m representa 0 o 1.

En un aspecto de la invención el compuesto de fórmula (I) no es 4-quinolinamina, 1-acetil-7-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-N-(4-metilfenilo).

Los ejemplos representativos de A incluyen un enlace o -CH<sub>2</sub>-, más particularmente un enlace.

25 Cuando X es un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, los ejemplos representativos incluyen indolilo, piridinilo, pirrolilo, tienilo o pirazolilo, tal como pirazolilo o piridinilo. En una realización X se selecciona entre piridinilo, imidazolilo, pirazolilo y triazolilo. Un ejemplo más específico de X es pirazolilo.

En una realización alternativa X representa fenilo.

30 Los ejemplos representativos de sustituyentes opcionales de R<sup>1</sup> cuando R<sup>1</sup> es fenilo incluyen metoxi, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, flúor, cloro, ciano, -CF<sub>3</sub> o metilo, tal como metoxi, flúor, cloro, ciano, -CF<sub>3</sub> o metilo. En una realización de la presente invención, R<sup>1</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido con flúor, cloro, ciano, -CF<sub>3</sub>, metilo -COR<sup>7</sup> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

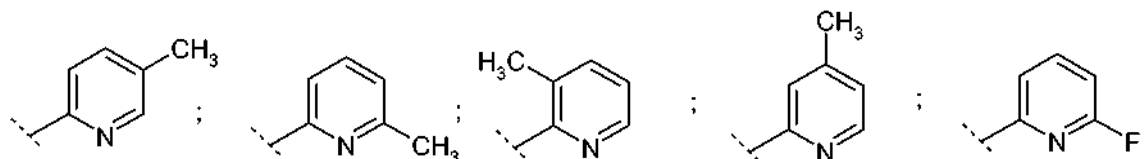
Los sustituyentes del fenilo pueden, por ejemplo, estar en la posición meta o para.

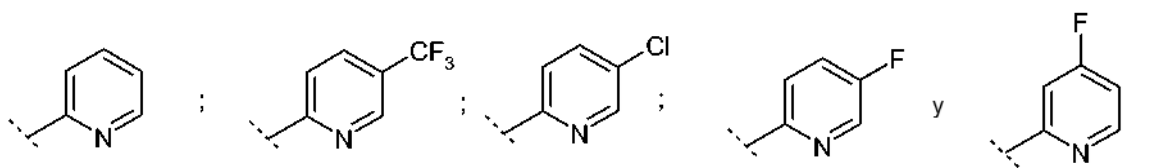
35 En este aspecto general de la invención entonces el fenilo puede, por ejemplo, llevar un solo sustituyente. En una realización, el sustituyente está en la posición para del anillo de fenilo. En un aspecto más específico el sustituyente es cloro, por ejemplo, en la posición para.

Cuando R<sup>1</sup> es un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros los ejemplos representativos incluyen grupos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros tales como piridinilo.

40 Cuando R<sup>1</sup> es un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros los ejemplos representativos de sustituyentes opcionales incluyen metilo, -OCF<sub>3</sub> y ciano.

En una realización de la invención, R<sup>1</sup> representa piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo opcionalmente sustituidos con flúor, cloro, metilo o -CF<sub>3</sub>. En otra realización R<sup>1</sup> representa pirazinilo o pirimidinilo sin sustituir. En una realización adicional R<sup>1</sup> representa piridinilo opcionalmente sustituido seleccionado entre:





Los ejemplos representativos de  $R^2$  incluyen -alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo -alquilo  $C_{1-4}$  tal como metilo.

Los ejemplos representativos de  $R^3$  incluyen metilo.

En una realización  $R^{4a}$  representa H.

- 5 Los ejemplos representativos de  $R^4$  incluyen  $-C(O)NR^8R^9$ , metoxi,  $C(O)R^{10}$  y  $CF_3$ .

En una realización  $R^4$  está en la posición para.

En una realización  $R^4$  se selecciona entre metilo,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ , -alquil  $C_{0-6}-NR^{11}R^{12}$  e -hidroxialquilo  $C_{0-6}$ . En una realización alternativa los ejemplos representativos de  $R^4$  incluyen  $-CH_2$ morfolinilo,  $-CH_2$ piperidinilo,  $-CH_2-N$ -metilpiperizinilo,  $-CH_2$ pirrolidinilo, bencilo y  $-OCH_2CH_2$ pirrolidinilo tal como  $-CH_2$ piperidinilo.

- 10 Los ejemplos representativos de  $R^5$  incluyen H, halógeno, metoxi y metilo, tal como H.

Los ejemplos representativos de  $R^6$  incluyen H y -alquilo  $C_{1-6}$  tal como etilo.

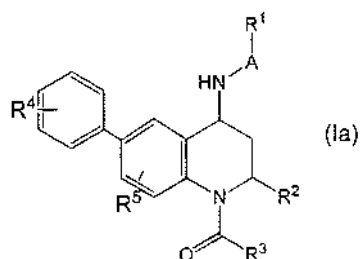
En una realización,  $R^7$  representa hidroxilo o metoxi.

- 15 En una realización,  $R^8$  y  $R^9$  representan independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ . En otra realización,  $R^8$  y  $R^9$  junto con el N al que están unidos, forman un heterociclilo de 6 miembros que comprende 1 heteroátomo adicional seleccionado independientemente entre O y N. Cuando  $R^8$  y  $R^9$  junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros un ejemplo representativo incluye morfolinilo.

En una realización  $R^{10}$  representa hidroxilo o metoxi. En otra realización  $R^{10}$  representa hidroxilo.

- 20 En una realización,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  representan independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ . En otra realización,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el N al que están unidos, forman un heterociclilo de 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O y N, por ejemplo piperazinilo, morfolinilo y piperidinilo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia)



en la que A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

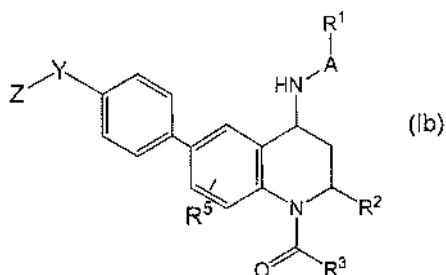
En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (1a) en la que  $R^2$  representa metilo.

- 25 En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (1a) en la que  $R^3$  representa metilo.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (1a) en la que  $R^4$  está en la posición para.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (1a) en la que  $R^5$  representa H.

En una realización adicional la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib)



en la que:

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I),

Y representa -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-, y

5 Z representa hidroxilo, un heterociclilo de 5 o 6 miembros o un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (1b) en la que R<sup>2</sup> representa metilo.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (1b) en la que R<sup>3</sup> representa metilo.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (1b) en la que R<sup>5</sup> representa H.

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

Los compuestos específicos de fórmula (I) incluyen los Ejemplos 1-191 como se describen en el presente documento o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

- 15 ácido 4-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico;  
 ácido 4-{-1-acetil-4-[(4-fluorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico;  
 ácido 4-{-1-acetil-2-metil-4-[(4-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico;  
 ácido 4-{-1-acetil-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico;  
 20 ácido 4-{-1-acetil-2-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico;  
 1-acetil-2-metil-6-[3-(4-morfolinilmetil)fenil]-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinamina;  
 4-{-1-acetil-4-[(4-cianofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoato de metilo;  
 ácido 4-{-1-acetil-4-[(4-cianofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico;  
 1-acetil-2-metil-N-(4-metilfenil)-6-[4-(4-morfolinilcarbonil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 4-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)etil]amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}-N-metilbenzamida;  
 25 2-(4-{-1-acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol;  
 2-(4-{-1-acetil-2-metil-4-[(6-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol;  
 2-(4-{-1-acetil-2-metil-4-[(3-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol;  
 2-(4-{-1-acetil-2-metil-4-[(4-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol;  
 ácido 4-{-1-acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico;  
 30 2-[4-{-1-acetil-2-metil-4-(2-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}-1H-1,2,3-triazol-1-il]etanol;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-N-2-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 (*cis*)-1-acetil-6-(6-amino-3-piridinil)-2-metil-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 (*cis*)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-N-2-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 35 (*cis*)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 (*cis*)-1-acetil-2-metil-N-(5-metil-2-piridinil)-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 (*cis*)-1-acetil-N-(5-cloro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 (*cis*)-1-acetil-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 4-[[*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino]benzoato de metilo;  
 40 (*cis*)-1-acetil-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-N-(6-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-N-(4-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-N-2-pirazinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 45 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-N-2-pirimidinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-N-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-N-(4-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-[(metilamino)etil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 50 1-acetil-2-metil-N-fenil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;

ácido 4-(-1-acetil-2-metil-4-[(4-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)benzoico; y  
 ácido 4-(-1-acetil-2-metil-4-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)benzoico,  
 o una sal de los mismos.

5 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto que es ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal del mismo. En otra realización se proporciona un compuesto que es ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, se proporciona un compuesto que es ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico.

10 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo y 1,1-dimetilpropilo. Sin embargo, cuando un resto se define de manera que el  
 15 alquilo lleva un sustituyente, estará claro para el experto en la materia a partir del contexto que alquilo puede incluir alquileo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub> significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi" como se usa  
 20 en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a los elementos flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halo preferidos son flúor, cloro y bromo.

25 A menos que se indique lo contrario, carbociclilo como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cíclico que contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo y que puede estar saturado (cicloalquilo) o insaturado pero no puede ser aromático. Los ejemplos de grupos carbociclilo saturados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los grupos carbociclilo insaturados pueden contener 2 dobles enlaces o más siempre que el resto permanezca no aromático. Los ejemplos de grupos carbociclilo insaturados incluyen ciclopenteno o ciclohexeno.

30 Los ejemplos de grupos arilo o "Ar" aromáticos incluyen naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, azuleno, azulano, fluoreno, fenilo y naftilo y más específicamente fenilo.

Grupo heteroaromático como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo cíclico aromático que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Esta definición incluye estructuras bicíclicas de las cuales al menos una parte es aromática.

35 Heterociclilo como se usa en la memoria descriptiva se refiere a un grupo cíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y, en el que dicho grupo cíclico está saturado o insaturado, pero que no es aromático. Esta definición incluye estructuras bicíclicas siempre que el resto no sea aromático.

40 Los ejemplos de heterociclilo y grupos heteroaromáticos incluyen: furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, homopiperazinilo, dioxanilo, morfolino, ditianilo, tiomorfolino, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, sulfolanilo, tetrazolilo, triazinilo, azepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, diazepinilo y tiazolinilo. Además, el término heterociclilo pueden incluir grupos heterociclilo condensados, por ejemplo bencimidazolilo, benzoxazolilo,  
 45 imidazopiridinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, oxazolopiridinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinazolinilo, benzotiazolilo, ftalimido, benzofuranilo, benzodiazepinilo, indolilo e isoindolilo.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario.

50 Para evitar dudas, el término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente entre un número de posibles sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Se apreciará que la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en forma de la base libre y en forma de sales de los mismos, por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma de la base libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55



Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son, deseablemente, farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido o base. Para una revisión de las sales adecuadas véase Berge y col., *J. Pharm. Sci.*, 66: 1-19, (1977). Normalmente, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o base deseado según sea apropiado. La sal resultante puede precipitar en la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

Una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una base inorgánica u orgánica adecuada, (por ejemplo, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina o histidina), opcionalmente en un disolvente adecuado, para proporcionar la sal de adición de base que por lo general se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de amonio, las sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, las sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y las sales con bases orgánicas, incluyendo las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

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

Otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, pueden usarse, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) y se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

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

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Pueden usarse disolventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar enlaces de hidrógeno tales como agua, xileno, N-metil pirrolidinona, metanol y etanol para formar solvatos. Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, pero no se limitan a, RMN y microanálisis.

Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del ámbito de la invención.

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

En el presente documento se desvelan profármacos de los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tras la administración al receptor son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito activo o residuo del mismo. Dichos derivados son reconocibles por los expertos en la materia, sin experimentación excesiva. Sin embargo, se hace referencia a los contenidos de *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5ª Edición, Vol. 1: *Principles and Practice*.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) pueden caracterizarse y diferenciarse usando un número de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero no limitadas a, patrones de difracción de rayos X de polvo (DRXP), espectros de infrarrojo (IR), espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis termogravimétrico (ATG) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNES).

Los compuestos descritos en el presente documento contienen átomos quirales de manera que pueden formarse isómeros ópticos, por ejemplo, enantiómeros o diastereoisómeros. En consecuencia, la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) ya sea como isómeros individuales aislados tal como para estar sustancialmente libres del otro isómero (es decir, puros) o como mezclas (es decir, racematos y mezclas racémicas). De forma similar la invención también se extiende a los isómeros conformacionales de los compuestos de fórmula (I) y a cualesquier isómeros geométricos (*cis* y/o *trans*) de dichos compuestos.

Un isómero individual aislado tal como para estar sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) puede aislarse de manera que esté presente menos del 10 %, en particular menos de aproximadamente el 1 %, por ejemplo menos de aproximadamente el 0,1 % del otro isómero. La separación de los isómeros puede conseguirse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en una sola de varias formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención abarca todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) ya sea como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

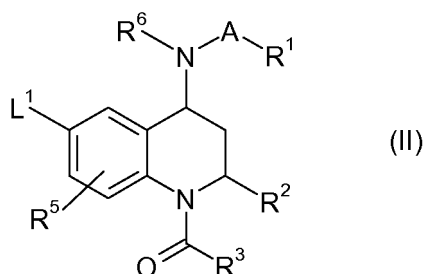
Se apreciará de lo anterior que dentro del ámbito de la invención se incluyen los solvatos, los isómeros y las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden fabricarse mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo la química estándar. Cualquier variable previamente definida continuará teniendo el significado previamente definido a menos que se indique lo contrario. A continuación se exponen procedimientos de síntesis generales ilustrativos y después se preparan compuestos específicos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los Ejemplos de trabajo. Estos procedimientos forman aspectos adicionales de la invención.

10 A lo largo de la memoria descriptiva, las fórmulas generales se designan mediante números romanos (I), (II), (III), (IV) etc.

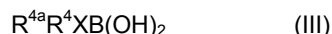
En ciertos casos, los compuestos "finales" de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, los sustituyentes de ácido carboxílico pueden convertirse en ésteres o amidas mediante técnicas habituales.

15 En un procedimiento general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II)



en la que:

20 A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L<sup>1</sup> representa un grupo saliente, por ejemplo, halógeno tal como Br, con,  
4) un derivado de ácido borónico de "R<sup>4a</sup>R<sup>4</sup>X" tal como un compuesto de fórmula (III) a continuación:

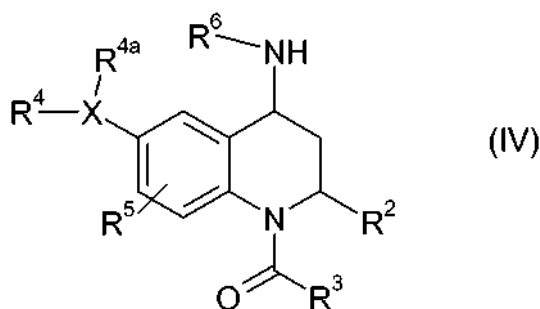


en la que:

R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup> y X son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

25 La reacción puede efectuarse agitando un compuesto de fórmula (II) con el ácido borónico de fórmula (III) en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, una base tal como carbonato de sodio acuoso, tal como carbonato de sodio 2 N y un disolvente adecuado, por ejemplo, DME o tolueno tal como DME, a una temperatura no extrema tal como la temperatura de reflujo, por ejemplo 85 °C, durante un periodo de, por ejemplo, 5 a 24 horas tal como aproximadamente 12 horas.

30 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que A representa un enlace pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



en la que:

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con:

i) un derivado de ácido borónico de R<sup>1</sup> tal como un compuesto de fórmula (V)



en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o  
ii) un compuesto de fórmula (VI)

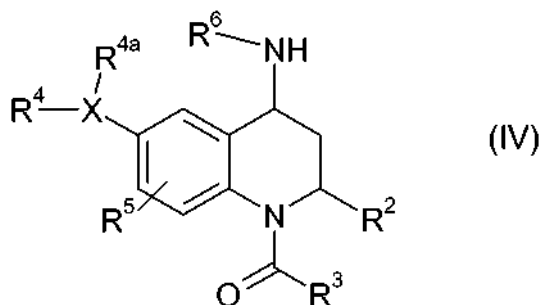


en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L<sup>2</sup> representa un grupo saliente, por ejemplo un halógeno tal como bromo.

La parte i) de la reacción puede efectuarse agitando un compuesto de fórmula (IV) con el ácido borónico de fórmula (V) en presencia de un catalizador adecuado tal como acetato cúprico, una base orgánica tal como trietilamina y un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente polar aprótico tal como DCM, a una temperatura no extrema tal como la temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 48 a 72 hora. Es probable que la reacción sea más eficiente si se usan reactivos anhidros y la reacción se realiza en una atmósfera de nitrógeno.

La parte ii) de la reacción puede efectuarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VI) en presencia de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, una base tal como NaOtBu y un ligando de fosfina adecuado, tal como un ligando de monofosfinobifenilo, por ejemplo 2'-(diclohexilfosfanil)-2-bifenil]dimetilamina o 2'-bifenilil[bis(1,1-dimetiletil)]fosfano y un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno a una temperatura no extrema tal como 80 °C, durante un periodo de aproximadamente 1 a 4 horas tal como aproximadamente 2 horas.

Los compuestos de fórmula (I) en la que A representa alquilo C<sub>1-4</sub> puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) a continuación:



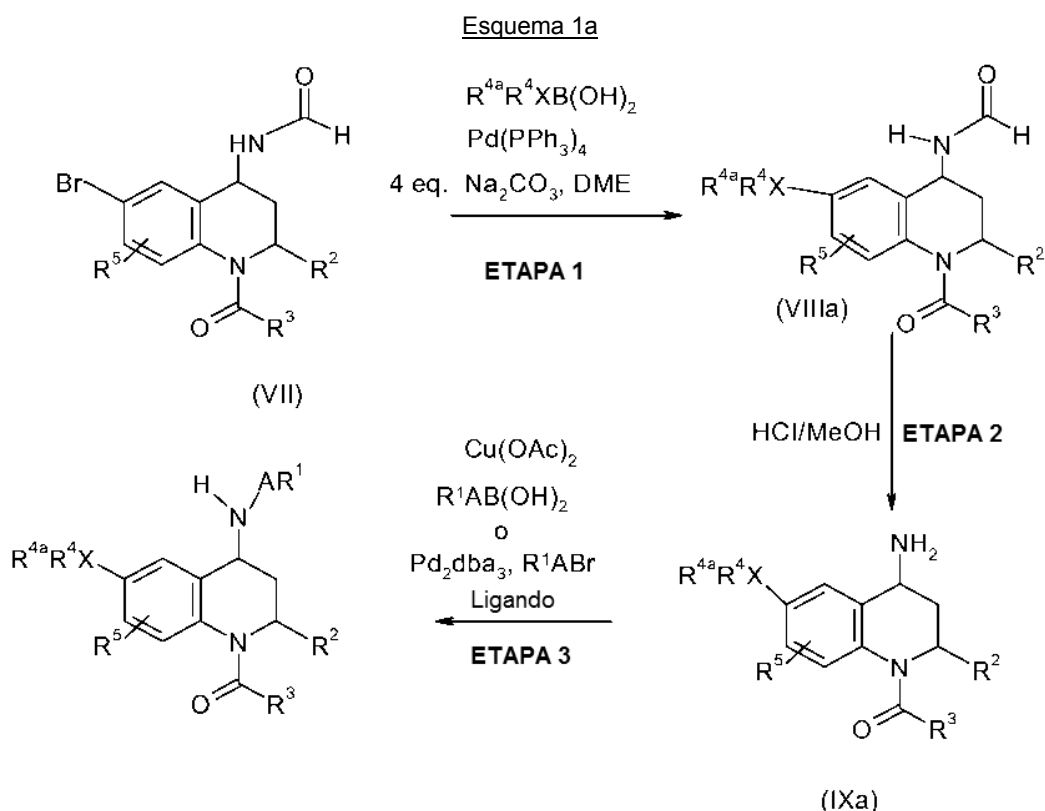
20 en la que:

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un aldehído de la siguiente fórmula:



25 La reacción anterior puede efectuarse en presencia de un agente reductor tal como un hidruro adecuado, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano o THF, tal como 1,2-dicloroetano a, por ejemplo, temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 10 a 15 horas tal como aproximadamente 12 horas.

30 Por tanto, los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> representa H, A es un enlace y X es un grupo aromático o heteroaromático pueden prepararse como se muestra mediante una o más de las vías que se muestran en el esquema 1, 1b y 1c a continuación.



en el que:

- 5 Ligando representa un ligando de monofosfinobifenilo tal como 2'(diclohexilfosfanil)-2-bifenil]dimetilamina o 2'-bifenilil[bis(1,1-dimetiletil)]fosfano.

La etapa 1 del esquema 1a puede efectuarse agitando los reactivos en un disolvente adecuado, por ejemplo DME a una temperatura elevada, por ejemplo por encima de 50 °C, tal como calentando a reflujo a 85 °C durante un periodo de entre 5 y 24 horas, tal como aproximadamente 10 horas.

- 10 La etapa 2 del esquema 1a puede efectuarse agitando a una temperatura elevada tal como la temperatura de reflujo durante menos de 6 horas, tal como durante un periodo de aproximadamente 4 horas.

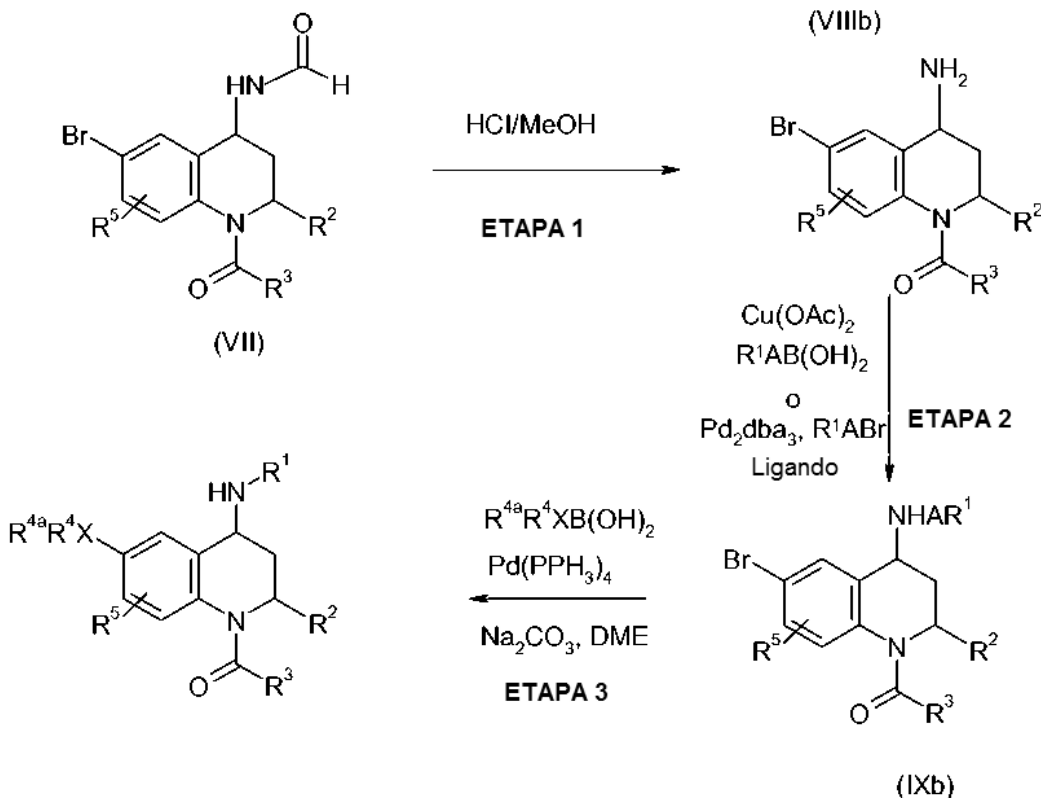
La etapa 3 del esquema 1a puede efectuarse agitando el acetato de cobre (II) y el derivado borónico en un disolvente adecuado tal como DCM a una temperatura no extrema, tal como la temperatura ambiente, durante un periodo prolongado, por ejemplo de aproximadamente 1 semana tal como aproximadamente 5 días.

- 15 Como alternativa, la etapa 3 del esquema 1a anterior puede efectuarse agitando el compuesto de fórmula (IXa) con el ligando y el paladio y el compuesto de bromo en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno a una temperatura elevada, por ejemplo superior a 50 °C, tal como 80 °C, durante menos de 12 horas, tal como durante un periodo de aproximadamente 7 horas.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> representa H, A es un enlace y X es un grupo aromático o heteroaromático pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1b a continuación:

20

Esquema 1b



La etapa 1 del esquema 1b puede efectuarse como se ha descrito para la etapa 2 del esquema 1a anterior.

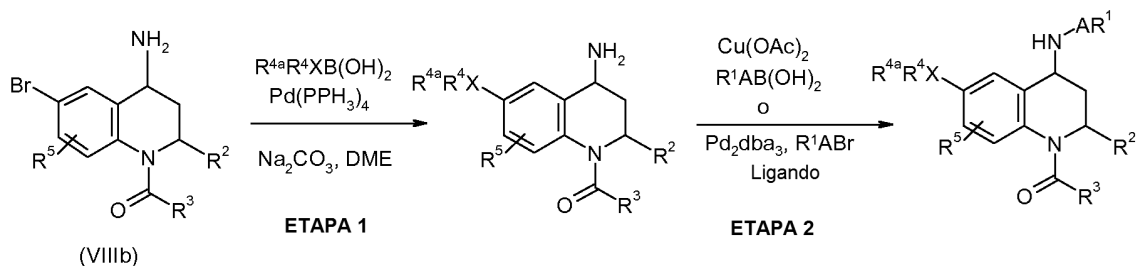
- 5 La etapa 2 del esquema 1b puede efectuarse mediante el tratamiento con el ácido borónico en presencia un catalizador adecuado, tal como acetato cúprico, en un disolvente adecuado tal como DCM, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, a temperatura ambiente durante entre 48 a 72 horas.

El procedimiento alternativo para la etapa 2 se describe como la etapa 3 alternativa del esquema 1a anterior.

La etapa 3 del esquema 1b puede efectuarse como se ha descrito para la etapa 1 del esquema 1a anterior.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> representa H, A es un enlace y X es un grupo aromático o heteroaromático pueden prepararse como se muestra en el esquema 1c a continuación:

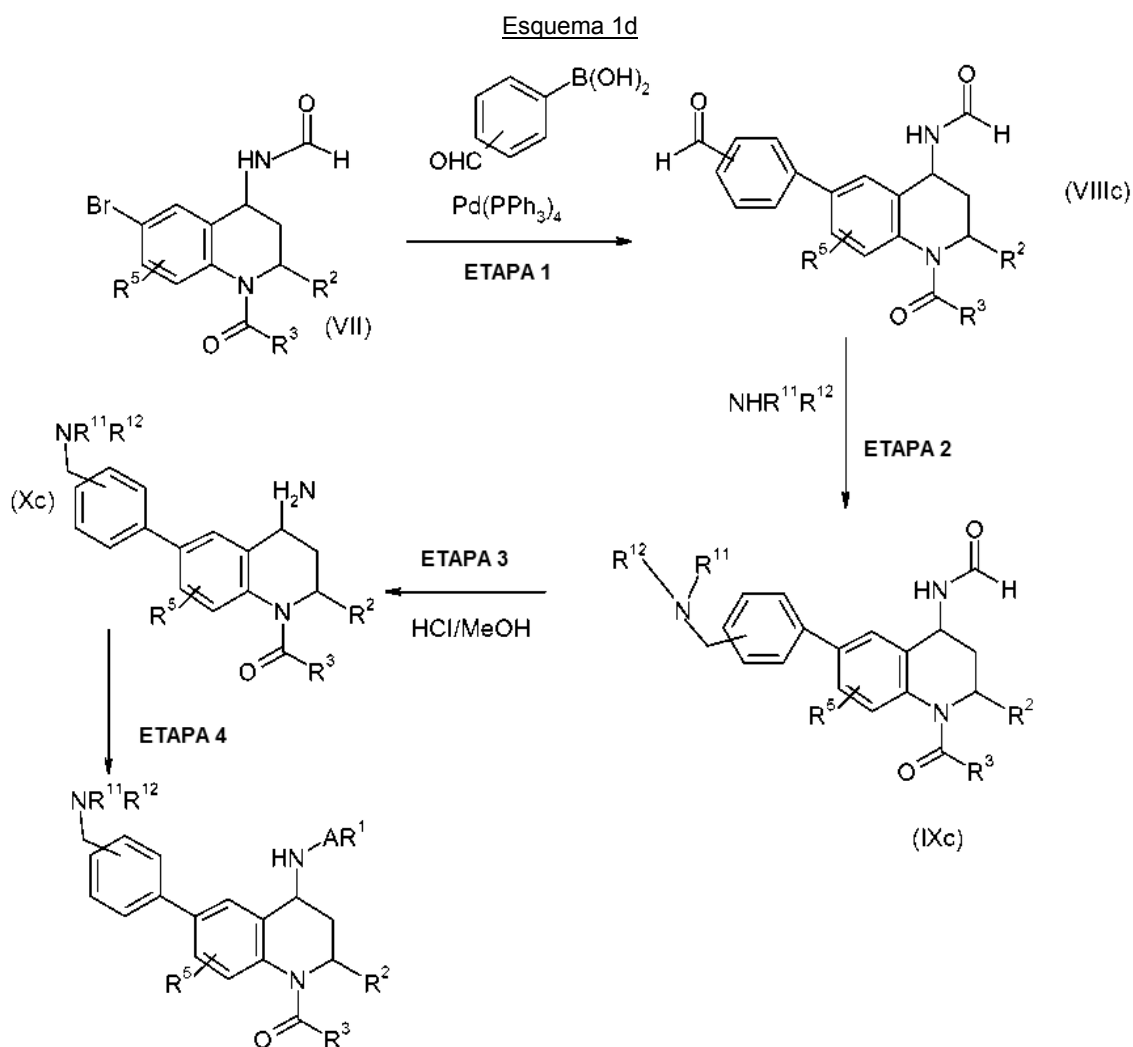
Esquema 1c



La etapa 1 del esquema 1c puede efectuarse como se ha descrito para la etapa 1 del esquema 1a anterior.

La etapa 2 del esquema 1c puede efectuarse como se ha descrito para la etapa 3 del esquema 1a anterior.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) en la que A representa un enlace, R<sup>4</sup> representa -CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y X representa fenilo, pueden prepararse mediante el procedimiento de aminación reductora que se describe en el esquema 1d a continuación:



La etapa 1 del esquema 1d anterior puede realizarse como se ha descrito para la etapa 3 del esquema 1b anterior.

- 5 La etapa 2 del esquema 1d puede efectuarse agitando el compuesto de fórmula (VIIIc) con el reactivo de amina en presencia de un agente reductor tal como un hidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, y una cantidad catalítica de ácido acético en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura no extrema, por ejemplo a temperatura ambiente durante 1 a 4 horas tal como aproximadamente 2 horas.

La etapa 3 del esquema 1d puede realizarse como se ha descrito para la etapa 1 del esquema 1b anterior.

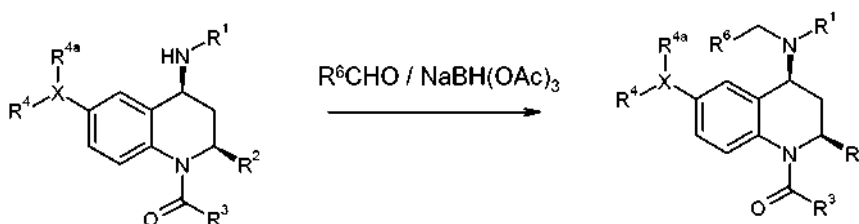
La etapa 4 puede realizarse como se ha descrito para la etapa 2 del esquema 1b anterior.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^4$  representan alquil  $C_{2-6}NR^{11}R^{12}$  pueden prepararse, por ejemplo, empleando un reactivo de ácido borónico modificado, en la etapa 1 del esquema 1d, en la que el aldehído está unido al anillo de fenilo por una cadena de alquilo  $C_{1-5}$ .

- 15 Puede usarse un procedimiento análogo al descrito en el esquema 1d anterior para preparar compuestos de fórmula (I) en la que  $R^4$  representa  $-CH_2NR^{11}R^{12}$  y X representa un grupo heteroaromático, empleando los materiales de partida apropiados.

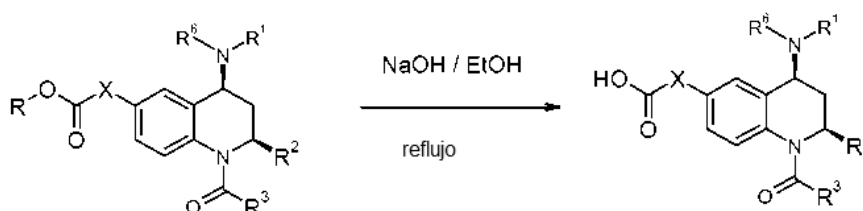
La metodología del Esquema 1d también pueden usarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que  $R^4$  representa  $-\text{alquil } C_{1-6}NR^8R^9$  y  $R^8$  y  $R^9$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) en la que A es un enlace y X es un grupo aromático o heteroaromático pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1e a continuación:

Esquema 1e:

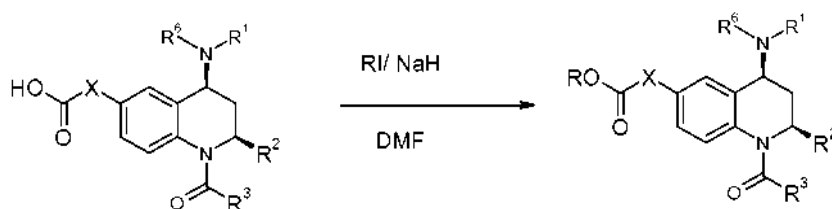
La reacción puede realizarse agitando los compuestos con un aldehído y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo AcOH a temperatura ambiente, durante un periodo de varios días tal como de aproximadamente 2 días.

Los compuestos de fórmula (I) en la que A es un enlace y X es un grupo aromático o heteroaromático pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1f a continuación:

Esquema 1f:

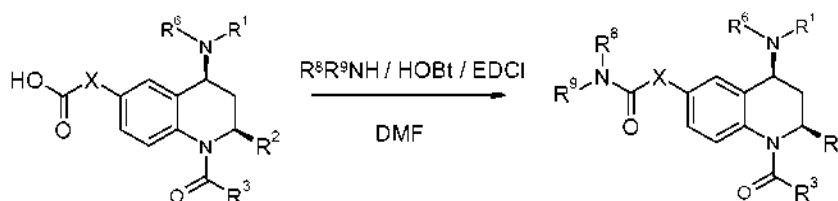
La reacción puede realizarse agitando los derivados de ésteres en un disolvente adecuado, por ejemplo EtOH a una temperatura elevada, por ejemplo por encima de  $50^\circ\text{C}$  tal como calentando a reflujo durante un periodo de entre 0,5 y 12 horas, tales como de aproximadamente 2 horas.

Los compuestos de fórmula (I) en la que A es un enlace, X es un grupo aromático o heteroaromático y  $R^4$  es un grupo carboxílico pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1g a continuación:

15 Esquema 1g:

La reacción puede realizarse agitando los derivados de ácido, una base, por ejemplo hidruro de sodio, y un agente alquilante tal como yoduro de etilo en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF a temperatura ambiente, durante un periodo de entre 5 y 48 horas, tal como de aproximadamente 14 horas.

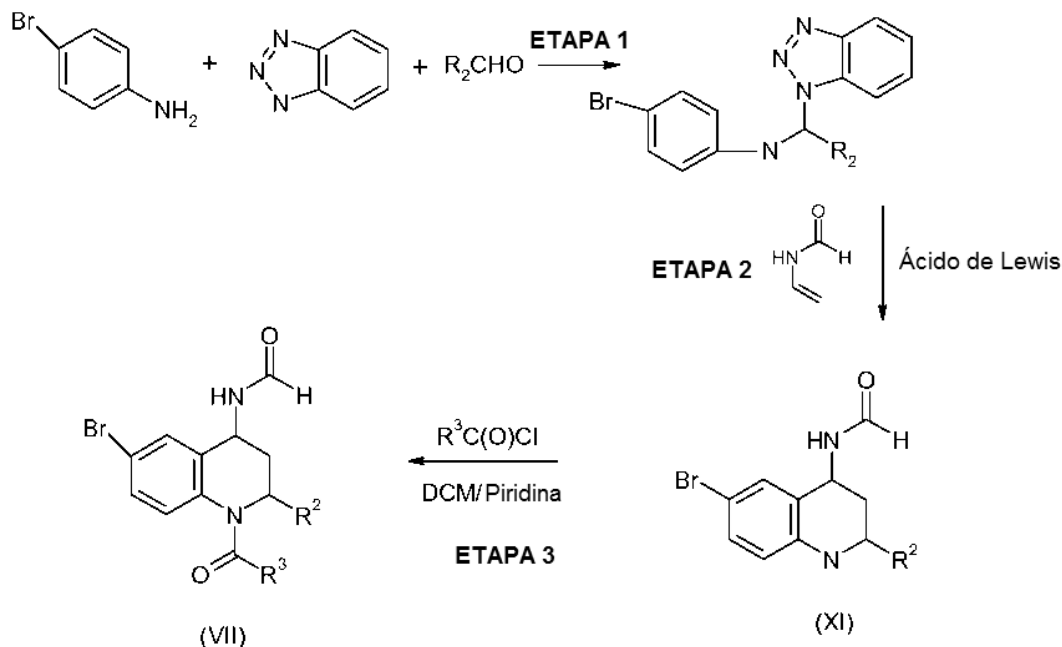
Los compuestos de fórmula (I) en la que A es un enlace y X es un grupo aromático o heteroaromático pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1h a continuación:

Esquema 1h

La reacción puede realizarse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I) en la que  $R^4$  es  $\text{COOH}$ , con  $\text{R}^8\text{R}^9\text{NH}$  en presencia de HOBT, EDCI y  $\text{Et}_3\text{N}$  a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse mediante los procedimientos que se describen en el Esquema 2 a continuación:

Esquema 2



- 5 La etapa 1 del esquema 2 puede efectuarse agitando un reactivo en un disolvente adecuado, tal como tolueno a temperatura ambiente durante un periodo de, por ejemplo 10 a 24 horas tal como de aproximadamente 12 horas.

La etapa 2 puede realizarse en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura reducida, por ejemplo -5 °C, en presencia de un ácido de Lewis, tal como  $BF_3$ ,  $Et_2O$ , durante menos de 4 horas tal como un periodo de aproximadamente 2 horas.

- 10 La etapa 3 del esquema 2 anterior puede realizarse agitando un compuesto de fórmula (XI) con un cloruro de ácido  $R_3COCl$  en presencia de piridina en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura reducida tal como 0 °C, durante menos de 4 horas tal como aproximadamente 2 horas.

- 15 Los compuestos de fórmula (III), (V) y (VI) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse fácilmente mediante procedimientos conocidos, por ejemplo según lo notificado por Suzuki en *Chem. Rev.*, 1995, vol. 95, págs. 2457-2483.

Se encuentran detalles adicionales para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la sección de ejemplos en lo sucesivo en este documento.

- 20 Se apreciará por los expertos en la materia que puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos descritos anteriormente. Los ejemplos de grupos protectores y los medios para su retirada pueden encontrarse en "*Protective Groups in Organic Synthesis*" de T. W. Greene (4ª edición, J. Wiley and Sons, 2006). Los grupos protectores de aminas adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que pueden retirarse mediante hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o de forma reductora (por ejemplo, la hidrogenólisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o la eliminación reductora de un 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de aminas adecuados incluyen trifluoroacetilo ( $-COCF_3$ ) que puede retirarse mediante hidrólisis catalizada por bases.

- 30 Se apreciará que en cualquiera de las vías descritas anteriormente, el orden preciso de las etapas de síntesis mediante las que los diversos grupos y restos se introducen en la molécula puede variarse. Estará dentro de la experiencia del experto en la materia garantizar que los grupos o restos introducidos en una etapa del procedimiento no se vean afectados por transformaciones y reacciones posteriores, y seleccionar el orden de las etapas de síntesis en consecuencia.

Se cree que ciertos compuestos intermedios descritos anteriormente son nuevos y por tanto forman un aspecto adicional más de la invención.



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

5 La presente invención proporciona por tanto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapéutica. En una realización, se proporciona ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapéutica. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente de los mismos pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio.

10 En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio. En otra realización se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una afección crónica autoinmune y/o inflamatoria. En una realización adicional, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.

15 En una realización se proporciona ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio. En otra realización, se proporciona ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una afección crónica autoinmune y/o inflamatoria. En una realización adicional, se proporciona ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.

20 En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección crónica autoinmune y/o inflamatoria. En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

25 En una realización se proporciona el uso del ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio. En otra realización, se proporciona el uso del ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección crónica autoinmune y/o inflamatoria. En una realización adicional, se proporciona el uso del ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

30 Se desvela un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o afección, para la que está indicado un inhibidor de bromodominio en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de una afección crónica autoinmune y/o inflamatoria, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela adicionalmente un procedimiento para el tratamiento del cáncer, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Se desvela un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o afección, para la que está indicado un inhibidor de bromodominio, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de una afección crónica autoinmune y/o inflamatoria, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela adicionalmente un procedimiento para el tratamiento del cáncer, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente

eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado el tratamiento mejorado, la curación, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su ámbito cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

- 5 Se cree que los inhibidores de bromodominio son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación sistémica o tisular, las respuestas inflamatorias a la infección o a la hipoxia, la activación y proliferación celulares, el metabolismo lipídico, la fibrosis y en la prevención y el tratamiento de infecciones virales.

10 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones crónicas autoinmunes e inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la osteoartritis, la gota aguda, la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la neumonitis, la miocarditis, la pericarditis, la miositis, el eccema, la dermatitis, la alopecia, el vitíligo, las enfermedades cutáneas ampollares, la nefritis, la vasculitis, la aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer, la depresión, la retinitis, la uveítis, la escleritis, la hepatitis, la pancreatitis, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante, la enfermedad de Addison, la hipofisitis, la tiroiditis, la diabetes de tipo I y el rechazo agudo de órganos trasplantados.

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

20 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones que involucran respuestas inflamatorias a infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como la sepsis, el síndrome de sepsis, el choque séptico, la endotoxemia, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el síndrome de disfunción multiorgánica, el síndrome de choque tóxico, la lesión pulmonar aguda, el SDA (síndrome de disneico del adulto), la insuficiencia renal aguda, la hepatitis fulminante, las quemaduras, la pancreatitis aguda, los síndromes post-quirúrgicos, la sarcoidosis, las reacciones de Herxheimer, la encefalitis, la mielitis, la meningitis, la malaria y el SRIS asociado a infecciones virales tales como la gripe, el herpes zoster, el herpes simple y el coronavirus.

25 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones asociadas a la lesión por isquemia-reperfusión tales como el infarto de miocardio, la isquemia cerebrovascular (ictus), el síndrome coronario agudo, la lesión por reperfusión renal, el trasplante de órganos, el injerto de derivación de la arteria coronaria, los procedimientos de derivación cardiopulmonar, la embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de extremidades periféricas.

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

35 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis renal, la estenosis post-operatoria, la formación de queloides, la esclerodermia y la fibrosis cardíaca.

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

45 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el hemático, el epitelial incluyendo los carcinomas de pulmón, de mama y de colon, los carcinomas de la línea media, los tumores mesenquimales, hepáticos, renales y neurológicos.

50 En una realización la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio se selecciona entre enfermedades asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como la sepsis, las quemaduras, la pancreatitis, el traumatismo mayor, la hemorragia y la isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se administraría en el punto de diagnóstico para reducir la incidencia de: SRIS, la aparición del choque, el síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de la lesión pulmonar aguda, el SDA, la lesión renal aguda, hepática, cardíaca y gastrointestinal y la mortalidad. En otra realización, el inhibidor de bromodominio se administraría antes de procedimientos quirúrgicos u otros asociados a un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño tisular extenso, SRIS o SDMO (síndrome de disfunción de múltiples órganos). En una realización particular la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio es la sepsis, el síndrome de sepsis, el choque séptico o la endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de la pancreatitis aguda o crónica. En otra realización el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.

- En una realización la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio se selecciona entre las infecciones por herpes simple y sus reactivaciones, el herpes labial, las infecciones por herpes zóster y sus reactivaciones, la varicela, las culebrillas, el virus del papiloma humano, la neoplasia del cuello uterino, las infecciones por adenovirus, incluyendo las enfermedades respiratorias agudas, las infecciones por poxvirus tales como la viruela vacuna y la viruela y el virus de la peste porcina africana. En una realización particular un inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de infecciones cutáneas o del epitelio del cuello uterino por virus del papiloma humano.
- La expresión "enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio", pretende incluir cualquiera o todas las patologías anteriores.
- En una realización, se desvela un procedimiento para inhibir un bromodominio que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Aunque es posible que para su uso en terapéutica, un compuesto de fórmula (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo puedan administrarse como el producto químico en bruto, es habitual presentar el principio activo como una composición farmacéutica.
- La presente invención proporciona por tanto en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se han descrito anteriormente.
- En una realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes o excipiente o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede ser para su uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.
- Dado que los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están destinados para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que se proporciona cada uno preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, con una pureza de al menos el 60 %, más adecuadamente con una pureza de al menos el 75 % y preferentemente con una pureza de al menos el 85 %, especialmente con una pureza de al menos el 98 % (% en peso por peso).
- Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Por tanto, dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria (para la administración más de una vez al día), como se ha indicado anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo.
- Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo la bucal o la sublingual), rectal, por inhalación, intranasal, tópica (incluyendo la bucal, la sublingual o la transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el principio activo con el vehículo o los vehículos o el excipiente o los excipientes.
- En una realización la composición farmacéutica está adaptada para la administración parenteral, en particular para la administración intravenosa.
- En una realización la composición farmacéutica está adaptada para la administración oral.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen las soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la composición en isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado de secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos

o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

5 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, atóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para su incorporación en comprimidos o cápsulas pueden prepararse reduciendo el compuesto a un tamaño fino adecuado (por ejemplo, mediante micronización) y mezclándolo con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

10 Las cápsulas pueden fabricarse preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse sustancias de deslizamiento y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

15 Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, sustancias de deslizamiento, lubricantes, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiendo en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a través de una malla. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar por la máquina de comprimir y el resultado son lingotes formados imperfectamente, rotos en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen a los troqueles formadores de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite de vaselina. Después, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden combinarse con un vehículo inerte líquido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por la etapas de granulación o trituración. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento de sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de pulido de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

20

25

30

35

40 Pueden prepararse líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en una forma farmacéutica unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico atóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo atóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

45 Cuando sea apropiado, las composiciones de dosificación unitarias para la administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación por ejemplo recubriendo o embebiendo material particulado en polímeros, cera o similares.

50 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación liposomales, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

55 Para los tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las composiciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada ya sea parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema aceite-en-agua o una base agua-en-aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formas farmacéuticas para la administración nasal o por inhalación pueden formularse convenientemente en forma de aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

- 5 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para la administración por inhalación, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo esté en una forma de tamaño de partícula reducido por ejemplo, obtenida mediante micronización. El tamaño de partícula de preferencia del compuesto o la sal de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se define por un valor de D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (que por ejemplo se mide usando difracción de láser).
- 10 Las formulaciones de aerosol, por ejemplo para la administración por inhalación, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol pueden presentarse en cantidades individuales o de múltiples dosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o recambio para su uso con un dispositivo o inhalador atomizador. Como alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo de dosificación unitaria tal como un
- 15 inhalador nasal de una sola dosis o un dosificador de aerosol equipado con una válvula dosificadora (inhalador de dosis dosificada) que está destinado a desecharse una vez que los contenidos del recipiente se han agotado.

20 Cuando la forma farmacéutica comprende un dosificador de aerosol, éste contiene preferentemente un propulsor adecuado a presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como un hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas farmacéuticas en aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, cosolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y la homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución también pueden requerir la adición de cosolventes tales como etanol.

25 Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para la administración por inhalación, la composición farmacéutica puede ser una composición inhalable de polvo seco. Una composición de este tipo puede comprender una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferentemente en una forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, en forma micronizada), y opcionalmente un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro

30 aminoácido y/o sales de metales de ácido esteárico tales como estearato de magnesio o calcio. Preferentemente, la composición inhalable de polvo seco comprende una mezcla de polvo seco de lactosa, por ejemplo, monohidrato de lactosa, y el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo. Dichas composiciones pueden administrarse al paciente usando un dispositivo adecuado, tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline, que se describe por ejemplo en el documento GB 2242134 A.

35 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como una formulación líquida para la entrega desde un dosificador de líquido, por ejemplo un dosificador de líquido que tiene una boquilla dosificadora o un orificio dosificador a través del cual se dosifica una dosis medida de la formulación líquida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dosificador de líquido. Dichos dosificadores de líquido están generalmente provistos de un depósito de múltiples dosis medidas

40 de la formulación líquida, siendo las dosis dosificables tras accionamientos secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio de dosificación pueden estar configurados para la inserción en los orificios nasales del usuario para la dosificación por pulverización de la formulación líquida en la cavidad nasal. Un dosificador de líquido del tipo mencionado anteriormente se describe e ilustra en el documento WO2005/044354A1.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y en última instancia quedará a discreción del médico o veterinario. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para la administración oral o parenteral contiene preferentemente de 0,01 a 3000 mg, más preferentemente de 0,5 a 1000 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

50 calculados como la base libre. Cada unidad de dosificación para la administración nasal o por inhalación contiene preferentemente de 0,001 a 50 mg, más preferentemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden administrarse en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg por día o de 0,5 a 1000 mg por día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 a 50 mg por día o de 0,01 a 5 mg por día, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

55 calculada como la base libre. Esta cantidad puede administrarse en una sola dosis por día o más, por lo general en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis por día, de manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo, puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz

del compuesto de fórmula (I) en sí.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden por tanto la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso de al menos otro agente farmacéuticamente activo. Preferentemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro agente farmacéuticamente activo. El compuesto o compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos en una sola composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado esto puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. Por tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro agente farmacéuticamente activo.

Por tanto, en un aspecto, el compuesto de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con, o incluir, uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo seleccionados entre antibióticos, antivirales, glucocorticoesteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta-2.

Se apreciará que cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con otros agentes terapéuticos normalmente administrados por la vía inhalatoria, intravenosa, oral o intranasal, la composición farmacéutica resultante puede administrarse por las mismas vías. Como alternativa, los componentes individuales de la composición pueden administrarse por vías diferentes.

Una realización de la invención abarca las combinaciones que comprenden uno o dos de otros agentes terapéuticos.

Será evidente para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, el otro ingrediente o ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma de sales, por ejemplo como sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. Será evidente también que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden prepararse mediante los procedimientos que se describen a continuación o mediante procedimientos similares. Por tanto los siguientes Intermedios y Ejemplos sirven para ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos, y no deben considerarse como limitantes del ámbito de la invención de ninguna manera.

#### 40 Intermedios y Ejemplos

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la presente invención.

##### Abreviaturas

	TLC	- cromatografía en capa fina
	AcOH	- ácido acético
45	BF <sub>3</sub> ·ET <sub>2</sub> O	- dietileterato de trifluoruro de boro
	BuLi	- butil litio
	DCM	- diclorometano
	DME	- 1,2-dimetoxietano
	DMF	- N,N-dimetilformamida
50	EDCI	- clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
	Et <sub>2</sub> O	- dietil éter
	Et <sub>3</sub> N	- trietilamina
	EtOH	- etanol
	EtOAc	- acetato de etilo
55	HOBt	- 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol
	MeCN	- acetonitrilo
	MeOH	- metanol

	NaOtBu	- terbutilato de sodio
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	- tetraquistrifenilfosfina de paladio
	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	- tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	Py	- piridina
5	T <sub>R</sub>	- tiempo de retención
	THF	- tetrahidrofurano
	TA	- temperatura ambiente

CL/EM se refiere a los análisis mediante HPLC analítica que se realizaron en los siguientes tipos de aparatos:

10 a) En una columna Supelcosil LCABZ + PLUS (3 µm, DI de 3,3°cm × 4,6°mm) eluyendo con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 % y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 95 % y HCO<sub>2</sub>H al 0,05 % en agua (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 minutos 0 % de B, 0,7-4,2 minutos 0 → 100 % de B, 4,2-5,3 minutos 100 % de B, 5,3-5,5 minutos 100 → 0 % de B a un caudal de 3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando el modo de ionización por electronebulización positiva [(EN+ para proporcionar iones moleculares [M+H]<sup>+</sup> y [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>) o de ionización por electronebulización negativa [(EN- para proporcionar iones moleculares [M-H]<sup>-</sup>). Los datos analíticos de este aparato se proporcionan con el siguiente formato: [M+H]<sup>+</sup> o [M-H]<sup>-</sup>.

20 b) En una columna Chromolith Performance RP 18 (DI de 100 × 4,6°mm) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-4 minutos 0 → 100 % de B, 4-5 minutos 100 % de B a un caudal de 5 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass Platform-LC usando el modo de ionización positiva química a presión atmosférica [PA+ para proporcionar iones moleculares MH<sup>+</sup>] o de ionización negativa química a presión atmosférica [AP- para proporcionar iones moleculares (M-H)<sup>-</sup>]. Los datos analíticos de este aparato se proporcionan con el siguiente formato: [M+H]<sup>+</sup> o [M-H]<sup>-</sup> precedido por las siglas IQPA para especificar entre ambos las fuentes de análisis de espectrometría de masas.

25 CL/EMAR: La HPLC analítica se realizó en una columna Uptisphere-HSC (3 µm, DI de 33 × 3°mm) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,5 minutos 5 % de B, 0,5-3,75 minutos 5 → 100 % de B, 3,75-4,5 minutos 100 % de B, 4,5 a 5 minutos 100 → 5 % de B, 5-5,5 minutos 5 % de B a un caudal de 1,3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass LCT usando el modo de ionización por electronebulización positiva [EN+ para proporcionar iones moleculares MH<sup>+</sup>] o de ionización por electronebulización negativa [EN- para proporcionar iones moleculares (M-H)<sup>-</sup>].

30 Cromatografía Biotage<sup>TM</sup> se refiere a la purificación realizada usando un equipo vendido por Dyax Corporation (ya sea Flash 40i o Flash 150i) y cartuchos rellenos previamente con sílice KP-Si<sup>TM</sup>.

35 HPLC autopreparativa dirigida a masas se refiere al procedimiento en el que el material se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en una columna HPLCABZ + 5 µm (DI de 5°cm × 10°mm) con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 % en agua y MeCN al 95 %, agua al 5 % (HCO<sub>2</sub>H al 0,5 %) usando las siguientes condiciones de elución en gradiente: 0-1,0 minutos B al 5 %, 1,0-8,0 minutos 5 → 30 % de B, 8,0-8,9 minutos 30 % de B, 8,9-9,0 minutos 30 → 95 % de B, 9,0-9,9 minutos 95 % de B, 9,9-10 minutos 95 → 0 % de B a un caudal de 8 ml/minuto. El colector de fracciones Gilson 202 se accionó por un espectrómetro de masas VG Platform al detectar la masa de interés.

40 EFS (extracción en fase sólida) se refiere al uso de cartuchos comercializados por International Sorbent Technology Ltd. SCX es una fase estacionaria de ácido bencenosulfónico.

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

CLEM

### c) Procedimiento de formiato

#### 45 Condiciones CL

El análisis por UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (d.i. de 50°mm × 2,1°mm, diámetro de relleno de 1,7 µm) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- 50 A = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua  
B = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	0	100

La detección por UV fue una señal sumada de longitudes de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de EM

EM : Waters ZQ  
 Modo de ionización : electronebulización positiva y negativa de exploración alterna  
 Intervalo de exploración : 100 a 1000 UMA  
 Tiempo de exploración : 0,27 s  
 Retardo entre exploraciones : 0,10 s

5

**d) Procedimiento de HpH**

Condiciones de CL

El análisis por UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (d.i. de 50°mm × 2,1°mm, diámetro de relleno de 1,7 µm) a 40 °C.

10 Los disolventes empleados fueron:

A = Carbonato ácido de amonio 10°mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoniaco  
 B = acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	0	100

La detección por UV fue una señal sumada de longitudes de onda de 210 nm a 350 nm.

15

Condiciones de EM

EM : Waters ZQ  
 Modo de ionización : electronebulización positiva y negativa de exploración alterna  
 Intervalo de exploración : 100 a 1000 UMA  
 Tiempo de exploración : 0,27 s  
 Retardo entre exploraciones : 0,10 s

**Metodología de MDAP**

**e) Procedimiento de formiato**

Condiciones de CL

El análisis mediante HPLC se realizó ya sea en una columna Sunfire C18 (d.i. de 100°mm × 19°mm, diámetro de relleno de 5 µm) o en una columna Sunfire C18 (d.i. de 150°mm × 30°mm, diámetro de relleno de 5 µm) a temperatura ambiente.

20

Los disolventes empleadas fueron:



- A = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua  
 B = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

5 Se desarrolló como un gradiente a lo largo de 15 o 25 min (desarrollo extendido) con un caudal de 20 ml/min (d.i. de 100°mm × 19°mm, diámetro de relleno de 5 µm) o 40 ml/min (d.i. de 150°mm × 30°mm, diámetro de relleno de 5 µm).

La detección por UV fue una señal sumada de longitudes de onda de 210 nm a 350 nm.

<u>Condiciones de EM</u>	
EM	: Waters ZQ
Modo de ionización	: electronebulización positiva y negativa de exploración alterna
Intervalo de exploración	: 100 a 1000 UMA
Tiempo de exploración	: 0,50 s
Retardo entre exploraciones	: 0,20 s

#### f) Procedimiento de HpH

##### 10 Condiciones de CL

El análisis mediante HPLC se realizó ya sea en una columna Xbridge C18 (d.i. de 100°mm × 19°mm, diámetro de relleno de 5 µm) o en una columna Xbridge C18 (d.i. de 150°mm × 30°mm, diámetro de relleno de 5 µm) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleadas fueron:

- 15 A = Bicarbonato de amonio 10°mM en agua, ajustado a pH 10 con solución de amoníaco  
 B = acetonitrilo

Se desarrolló como un gradiente a lo largo de 15 o 25 min (desarrollo extendido) con un caudal de 20 ml/min (d.i. de 100°mm × 19°mm, diámetro de relleno de 5 µm) o 40 ml/min (d.i. de 100°mm × 30°mm, diámetro de relleno de 5 µm).

20 La detección por UV fue una señal sumada de longitudes de onda de 210 nm a 350 nm.

<u>Condiciones de EM</u>	
EM	: Waters ZQ
Modo de ionización	: electronebulización positiva y negativa de exploración alterna
Intervalo de exploración	: 100 a 1000 UMA
Tiempo de exploración	: 0,50 s
Retardo entre exploraciones	: 0,20 s

#### g) Procedimiento de TFA

##### Condiciones de CL

25 El análisis mediante HPLC se realizó ya sea en una columna Sunfire C18 (d.i. de 100°mm × 19°mm, diámetro de relleno de 5 µm) o en una columna Sunfire C18 (d.i. de 150°mm × 30°mm, diámetro de relleno de 5 µm) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleadas fueron:

- 30 A = solución al 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético en agua  
 B = solución al 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

Se desarrolló como un gradiente a lo largo de 15 o 25 min (desarrollo extendido) con un caudal de 20 ml/min (d.i. de 100°mm × 19°mm, diámetro de relleno de 5 µm) o 40 ml/min (d.i. de 150°mm × 30°mm, diámetro de relleno de 5 µm).

La detección por UV fue una señal sumada de longitudes de onda de 210 nm a 350 nm.

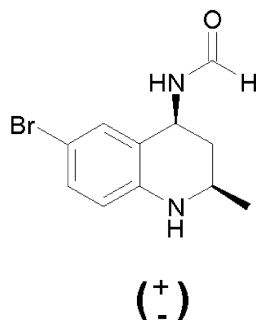
	<u>Condiciones de EM</u>
EM	: Waters ZQ
Modo de ionización	: electronebulización positiva
Intervalo de exploración	: 100 a 1000 UMA
Tiempo de exploración	: 0,50 s
Retardo entre exploraciones	: 0,20 s

5 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, normalmente se proporciona una referencia a un intermedio mediante un número. Esto se proporciona solamente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haber sido preparado necesariamente a partir del lote referido.

Cuando se haga referencia al uso de un procedimiento "similar", como se apreciará por los expertos en la materia, un procedimiento de este tipo puede implicar una variación menor, por ejemplo, la temperatura de reacción, la cantidad de reactivo/disolvente, el tiempo de reacción, las condiciones de tratamiento o las condiciones de purificación cromatográfica.

#### 10 Intermedio 1

(6-Bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)formamida

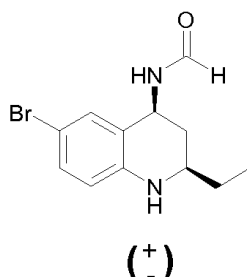


15 Un matraz de cuatro bocas de 3 l en atmósfera de nitrógeno se cargó con N-vinil formamida (66,2 g, 0,946 mol) y THF seco (400 ml). Se añadió  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (239 ml, 1,9 mol) gota a gota a  $-5^\circ\text{C}$  a la mezcla lechosa. Después de 15 minutos se añadió Intermedio 8 (150 g, 0,473 mol) en solución en THF (1 l) a  $-5^\circ\text{C}$ . Después de 2 h, la mezcla se vertió lenta y cuidadosamente en una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 l). Se añadió acetato de etilo (2 l) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se separó y se lavó 1 vez con 200 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 vez con 200 ml de salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron 1 vez con 50 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró progresivamente hasta que apareció un precipitado y la mezcla se enfrió en un baño de hielo durante 2 h. El precipitado se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó 2 veces con 100 ml de  $i\text{Pr}_2\text{O}$  para entregar el compuesto del título en forma de un sólido (71 g, 56 %). CL/EM: IQPA, m/z 269 y 271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $T_R = 2,29$  min; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 0,98 (d, 3 H) 1,24 (c, 1 H) 2,04 (ddd, 1 H) 3,33 (m, 1 H) 5,17 (m, 1 H) 5,45 (m, 1 H) 6,15 (d, 1 H) 6,88 (dd, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 8,11 (s, 1 H)

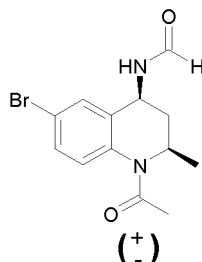
20

#### Intermedio 2

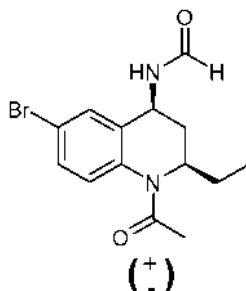
25 (6-Bromo-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)formamida



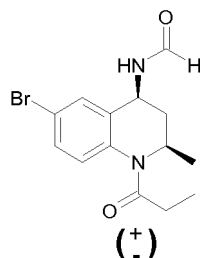
El intermedio 2 se preparó mediante procedimientos similares a los descritos para el intermedio 1 usando el intermedio 9. CL/EM: IQPA, m/z 284,98  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $T_R = 2,6$  min

**Intermedio 3**[1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida

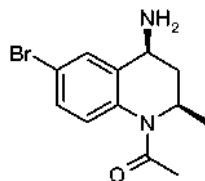
- 5 Se añadió cloruro de acetilo (21 ml, 0,29 mol) gota a gota a 0 °C a una solución de compuesto intermedio 1 (71 g, 0,26 mol) en una mezcla de DCM (1 l) y piridina (350 ml). Después de agitar durante 2 horas a 0 °C la mezcla se vertió en una mezcla de hielo picado (2 kg) y HCl concentrado (450 ml). El producto se extrajo con DCM (1 l), se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración al vacío proporcionó el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (82 g, 100 %). RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (d, 3 H) 1,15 (m, 1 H) 1,95 (s, 3 H) 2,4 (m, 1 H) 4,7 (m, 1 H) 4,85 (m, 1 H) 5,8 (d a, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,25 (d, 1 H) 8,2 (s, 1 H)

10 **Intermedio 4**[1-acetil-6-bromo-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida

El intermedio 4 se preparó mediante procedimientos similares a los descritos para el intermedio 3 usando el intermedio 2. CL/EM: IQPA, m/z 324,94 [M-H]<sup>-</sup>, T<sub>R</sub> = 2,38 min

15 **Intermedio 5**[6-Bromo-2-metil-1-propanoil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida

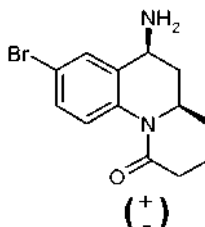
- 20 El Intermedio 5 se preparó mediante procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 3 usando cloruro de propanoilo en lugar de cloruro de acetilo. RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,15 (m, 6H) 1,25 (m, 1 H) 2,3 (m, 1 H) 2,45 (m, 1 H) 2,55 (m, 1 H) 4,9 (m, 1 H) 5,0 (m, 1 H) 5,75 (d a, 1 H) 7,0 (d, 1 H) 7,35 (d, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 8,45 (s, 1 H)

**Intermedio 6**1-Acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

- 5 A una suspensión de Intermedio 3 (4 g, 12,9 mol) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl 6 N (6,5 ml, 38,6<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas y el medio se hizo básico mediante la adición de NaOH 2 N. El MeOH se evaporó a presión reducida y el material orgánico se extrajo con EtOAc (250 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (3,3 g, 91 %); CL/EM: IQPA, m/z 284 [M+H]<sup>+</sup>, T<sub>R</sub> = 2,18 min

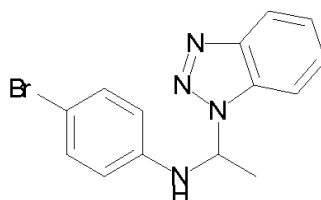
**Intermedio 7**

- 10 6-Bromo-2-metil-1-propanoil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



El Intermedio 7 se preparó mediante procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 6 usando el intermedio 5. RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,1 (m, 7H) 1,75 (s a, 2H) 2,25 (m, 1 H) 2,5 (m, 2 H) 3,7 (dd, 1 H) 4,85 (m, 1 H) 7,0 (d, 1 H) 7,4 (d, 1 H) 7,65 (s, 1 H)

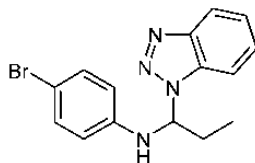
- 15 **Intermedio 8**

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

- 20 A una suspensión de benzotriazol (139 g, 1,16 mol) en tolueno (2 l) en un matraz de cuatro bocas de 3 l en atmósfera de nitrógeno se le añadió a temperatura ambiente una solución de 4-bromoanilina (200 g, 1,16 mol) en tolueno (300 ml). Después, a través de un embudo de adición se añadió gota a gota acetaldehído (64,7 ml, 1,17 mol) en solución en tolueno (200 ml). La mezcla de reacción se volvió progresivamente homogénea y después proporcionó un precipitado. La mezcla resultante se agitó 12 horas en atmósfera de nitrógeno y después se filtró. El precipitado se recristalizó en tolueno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (304g, 82 %).
- 25 RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,1 (m, 3 H) 4,9 (m, 0,66 H) 5,15 (m, 0,33 H) 6,5-6,9 (m, 3 H) 7,2-8,2 (m, 7H)

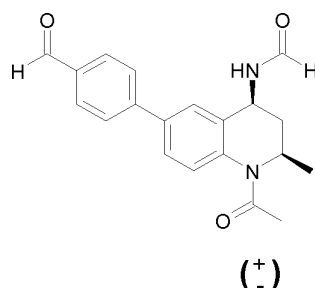
**Intermedio 9**[1-(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-il)propil](4-bromofenil)amina

El Intermedio 9 se preparó mediante procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 8 usando propionaldehído y se aisló en forma de un polvo blanco.



5

PF: 132 °C

**Intermedio 10**[1-Acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida

10 A una solución de Intermedio 3 (82 g, 0,263 mol) en DME (2 l) se le añadió ácido (4-formilfenil)borónico (51,4 g, 0,34 mol) a temperatura ambiente. Se añadieron una solución 2 N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (527 ml, 1,05 mol) y tetraquis de paladio (8,2 g, 10 % p/p) y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. El control del progreso de la reacción se realizó mediante CL/EM (el material de partida y el producto mostraron una R<sub>f</sub> similar en diversas combinaciones de disolventes). Después de 2 horas, la reacción se completó y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua (1 l) y la mezcla oscurecida se diluyó con EtOAc (1 l) y se transfirió a un embudo de separación. Se formó un precipitado oscuro y se aisló mediante filtración tras la separación de la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y entregó el compuesto del título (37,5 g) en forma de un sólido de color amarillo después de la concentración a presión reducida y la precipitación del residuo orgánico en una mezcla DCM/hexano. El sólido oscuro se recogió en una mezcla de DCM/MeOH y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 80/2 para proporcionar el compuesto del título (45 g) en forma de un sólido de color amarillo-marrón.

15

20

Pf: 85,6 °C

25

Los Intermedios 11 a 14 a continuación se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 10 usando el derivado de ácido borónico apropiado y condiciones de precipitación o recristalización adecuadas (véase la Tabla 1):

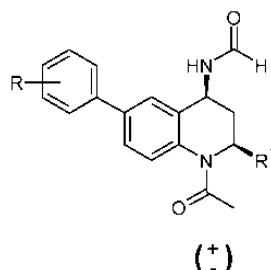


Tabla 1

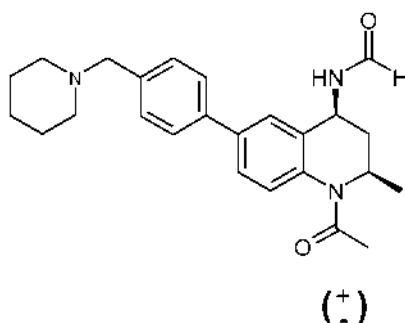
Intermedio	R	R1	A partir del intermedio	Datos físicos
11	<i>meta</i> -CHO	CH <sub>3</sub>	3	CL/EM: m/z 337 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,38 min
12	<i>para</i> -COOMe	CH <sub>3</sub>	3	CL/EM: m/z 337 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,38 min
13	<i>para</i> -OH	CH <sub>3</sub>	3	CL/EM: m/z 325 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,22 min

(continuación)

Intermedio	R	R1	A partir del intermedio	Datos físicos
14	<i>para</i> -OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Teórico: 353,1865 Encontrado: 353,1817 T <sub>R</sub> : 2,41 min

**Intermedio 15 Procedimiento 2**

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



5

A una solución del intermedio 10 (95 g, 0,25 mol) y piperidina (31 g, 0,3 mol) en solución en dicloroetano (2 l) se le añadieron a temperatura ambiente triacetoxiborohidruro de sodio (70 g, 0,33 mol) y ácido acético (33 g). Después de agitar durante 2 horas un control por TLC indicó la finalización de la reacción y la mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se extrajo después de la adición de DCM (500 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. La trituración del residuo en una mezcla de DCM/hexano proporcionó el compuesto del título (109 g, 95,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino; CL/EM: IQPA, m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>, T<sub>R</sub> = 2,22 min;

10

**Intermedio 15 Procedimiento 2**

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

Se disolvió 1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (5 g, 14,86 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml), se mezclaron con ácido acético (1,702 ml, 29,7 mmol) y piperidina (1,762 ml, 17,84 mmol), después se agitaron en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,78 g, 17,84 mmol) a la mezcla de reacción después de este tiempo y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 24 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución saturada acuosa 1:1 de NaHCO<sub>3</sub>/agua (200 ml) y AcOEt (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (50 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna SCX después se eluyó con MeOH y seguido de una solución 2 N de NH<sub>3</sub> en MeOH. Las fases de amoníaco se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar {{(cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}formamida (4,784 g, 11,74 mmol, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Procedimiento A): tiempo de retención 0,61 min, [M+H]<sup>+</sup> = 406,0

15

20

25

Los Intermedios 16 a 18 (véase Tabla 2) se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 10 usando los intermedios indicados en la tabla y la amina apropiada.

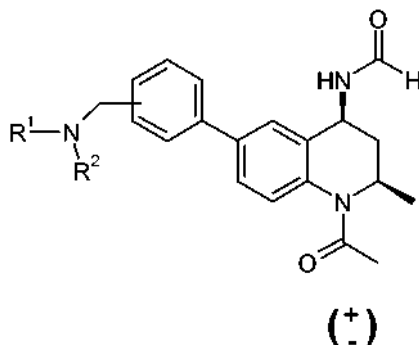
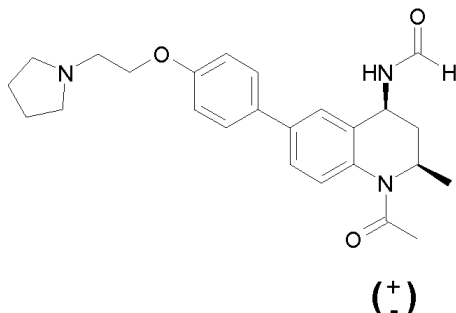


Tabla 2

Intermedio	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
16	4-morfolino	10	CL/EM: m/z 408 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,39 min
17	4-N-metil piperazina	10	CL/EM: m/z 421 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,08 min
18	4-pirrolidina	10	CL/EM: m/z 392 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,00 min
19	3-N-metilpiperazina	11	CL/EM: m/z 421 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 1,91 min
20	3-pirrolidina	11	CL/EM: m/z 392 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 1.85min
21	3-Piperidina	11	CL/EM: m/z 406 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2.24min
22	3-morfolino	11	CL/EM: m/z 408 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2.40min
23	3-NMe <sub>2</sub>	11	CL/EM: m/z 366 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 1.82min

**Intermedio 24**

1-Acetil-2-metil-6-(4-{[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi}fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida



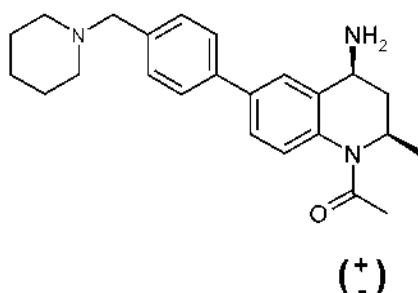
5

A una solución del Intermedio 13 (2,5 g, 7,7<sup>o</sup>mmol) en acetona (100 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> finamente dividido (4,28 g, 31<sup>o</sup>mmol) y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (1,96 g, 11,5<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 48 horas y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (100 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con DCM (0,25 l, 2 veces) se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un producto en bruto (3,2 g, 97 %); CL/EM: IQPA, m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>, T<sub>R</sub> = 2,13 min

10

**Intermedio 25 Procedimiento 1**

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



A una suspensión del Intermedio 15 (109 g, 0,27 mol) en MeOH (1 l) se le añadió HCl 6 N (136 ml, 0,8 mol). La mezcla homogénea resultante se agitó a reflujo durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (1 l) y se lavó con DCM (100 ml). La fase acuosa se basificó con NaHCO<sub>3</sub> y los materiales orgánicos se extrajeron con DCM (0,5 l, 2 veces) se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a sequedad. Después del calentamiento del residuo en DCM (100 ml) y iPr<sub>2</sub>O (1 l) y la filtración se obtuvo el compuesto del título en forma de un precipitado de color blanco (70 g, 70 %); CL/EM: IQPA, m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>, T<sub>R</sub> = 2,19 min.

15

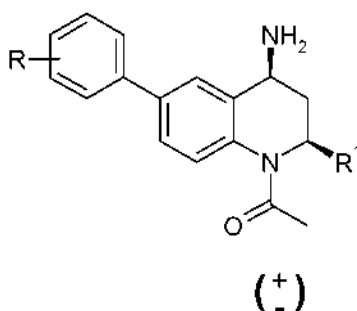
20

**Intermedio 25 Procedimiento 2**(cis)-1-Acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

Se disolvió {1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}formamida (para una preparación véase el Intermedio 15) (4,784 g, 11,80<sup>o</sup>mmol) en etanol (115 ml) y se trató con HCl (5 N en agua, 7,08 ml, 35,4<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 16 h, a temperatura ambiente durante 16 horas, después la mayor parte del etanol se retiró al vacío. El residuo acuoso se basificó a pH 9 con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y después se repartió entre agua (150 ml) y AcOEt (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (100 ml, 5 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (4,36 g, 10,62<sup>o</sup>mmol, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

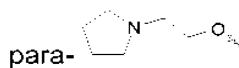
CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,51 min, [M+H]<sup>+</sup> = 378,0

Los intermedios 26 a 36 (véase la Tabla 3) se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el intermedio 25 Procedimiento 1 usando los compuestos intermedios indicados en la tabla.



15

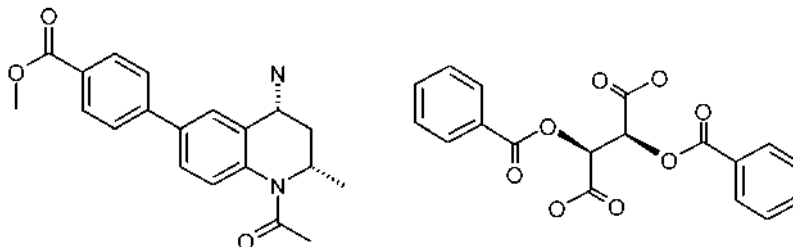
Tabla 3

Int.	R	R1	A partir del intermedio	Datos físicos
26	4-CH <sub>2</sub> -morfolino	CH <sub>3</sub>	16	CL/EM: m/z 380 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,29 min
27	4-CH <sub>2</sub> -N-metil piperazina	CH <sub>3</sub>	17	CL/EM: m/z 393 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,09 min
28	4-CH <sub>2</sub> -pirrolidina	CH <sub>3</sub>	18	CL/EM: m/z 364 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 1,99 min
29	3-CH <sub>2</sub> -N-metilpiperazina	CH <sub>3</sub>	19	CL/EM: m/z 393 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,16 min
30	3-CH <sub>2</sub> -pirrolidina	CH <sub>3</sub>	20	CL/EM: m/z 364 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 1,91 min
31	3-CH <sub>2</sub> -piperidina	CH <sub>3</sub>	21	CL/EM: m/z 378 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,21 min
32	3-CH <sub>2</sub> -morfolino	CH <sub>3</sub>	22	CL/EM: m/z 380 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,34min
33	3-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	23	CL/EM: m/z 338 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 1,87min
34	4-COOMe	CH <sub>3</sub>	12	CL/EM: m/z 339 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,50 min Pf: 250,3 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,05 (d, 3 H) 1,35 (m, 1 H) 2,05 (s, 3 H) 2,75 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 4,25 (m, 1 H) 4,65 (m, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,75 (d, 1 H) 7,8 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H) 8,1 (d, 2 H) 9,05 (s a, 2 H)
35	para- 	CH <sub>3</sub>	24	CL/EM: m/z 394 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 2,15 min
36	4-OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	14	RMN 1H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,9 (t, 3 H) 1,2 (m, 1 H) 1,4 (m, 1 H) 1,55 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,55 (m, 1 H) 3,85 (m, 4 H) 4,80 (m, 1 H) 6,95 (d, 2 H) 7,15 (m, 1 H) 7,45 (dd, 1 H) 7,55 (d, 2H) 7,65 (s, 1 H),



**Intermedio 37**

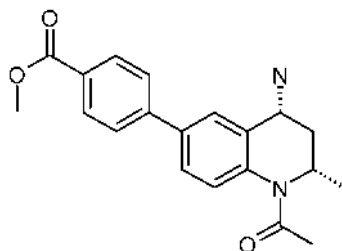
ácido (2S,3S)-2,3-bis[(fenilcarbonilo)oxi]butanodioico - 4-(1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)benzoato de metilo (1:2)



- 5 Una mezcla de la amina racémica Intermedio 34 (185 g) en EtOH (600 ml) y ácido L-(+)-láctico (20 % en agua, 450 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de la concentración a presión reducida se añadió hexano (300 ml) al residuo y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla se dejó sedimentar y la fase de hexano se desechó. La pasta restante se recogió con Et<sub>2</sub>O (300 ml), se calentó a reflujo durante 10 minutos y se dejó sedimentar. La fase de Et<sub>2</sub>O se desechó y la pasta resultante se trató una vez más con hexano (200 ml), se calentó a reflujo y se dejó sedimentar. La fase de hexano se desechó y se añadió EtOAc (2,3 l) a la pasta restante. La mezcla se calentó a reflujo y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se hizo básico con la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el amino libre resultante se extrajo con EtOAc (1000 ml, 3 veces), se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El amino libre resultante (95 g) en solución en THF (950mL) se trató con ácido L(-)-dibenzoiltartárico (50,3 g, 0,14 mol) y se calentó a reflujo 30 minutos. El precipitado resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtró y se lavó con THF (200 ml). Un control mediante HPLC de una alícuota neutralizada indicó un 95,6 % de ee del enantiómero de amina esperado. La recristalización de la sal tartárica en EtOH (1 l) proporcionó el compuesto del título (95 g) en forma de una sal de un solo diastereómero. Pf: 196 °C
- 10
- 15
- 20 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,95 (d, 3 H) 1,15 (m, 1 H) 2,05 (s, 3 H) 2,55 (m, 1 H) 3,85 (s, 3H) 4,0 (m, 1 H) 4,55 (m, 1 H) 5,7 (s, 1 H, CH tartárico) 7,4 (m, 3 H) 7,6 (m, 2 H) 7,85 (m, 3 H), 7,95 (m, 4 H)

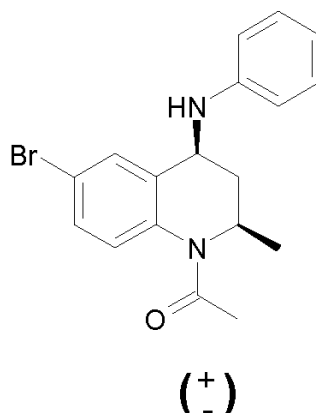
**Intermedio 38**

4-[1-Acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo



- 25 Una mezcla del intermedio 37 (121 g) en DCM (3 l) se hizo básica con la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La amina libre resultante se extrajo con DCM (2 l), se lavó con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para suministrar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (79 g). RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,15 (m, 4 H) 1,7 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,6 (m, 1 H) 3,8 (dd, 1 H), 3,95 (s, 3H) 4,85 (m, 1 H) 7,2 (d, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,7 (d, 2 H), 7,8 (s, 1H) 8,1 (d, 2H)
- 30 [α]<sub>D</sub> = + 333,8 (c = 0,985 g/cl, EtOH).

- El compuesto del título se eluyó a los 18,57 min mediante HPLC como segundo pico usando una columna CHIRACEL OD (250 × 4,6 mm, 10 μm) con hexano/etanol 80/20 como la fase móvil. Se aplicó un caudal de 1 ml/min y se inyectaron 10 μl de muestra preparada con la dilución de 1 mg del compuesto del título en 1 ml de eluyente. La detección del compuesto se realizó con longitudes de onda de UV de 210 y 254 nm. El otro enantiómero salió a los 12,8 min.
- 35

**Intermedio 39 Procedimiento 1**1-Acetil-6-bromo-2-metil-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

- 5 La mezcla resultante de color azul oscuro a turquesa del intermedio 6 (4 g, 14<sup>o</sup>mmol), ácido fenil borónico (5,12 g, 42<sup>o</sup>mmol), acetato cúprico anhidro (3,8 g, 21<sup>o</sup>mmol), trietilamina (5,8 ml, 42<sup>o</sup>mmol) en DCM seco (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48-72 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y se añadió, en caso necesario, un equivalente adicional de ácido fenil borónico y trietilamina y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante más de 12 horas. Esta operación se repitió hasta que la cantidad del producto esperado superó la proporción restante del intermedio de partida. La mezcla resultante se vertió en agua (15 ml) y la fase orgánica se extrajo con DCM (250 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón (1,16 g, 22 %), CL/EM: m/z 360 [M+H]<sup>+</sup>, T<sub>R</sub> = 3,36 min

**Intermedio 39 Procedimiento 2**15 (cis)-1-Acetil-6-bromo-2-metil-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

- 20 Un matraz se cargó con ácido mirístico (100 mg, 0,438<sup>o</sup>mmol), acetato de cobre (II) (29,2 mg, 0,161<sup>o</sup>mmol), ácido fenilborónico (294 mg, 2,410<sup>o</sup>mmol), 2,6-lutidina (0,25 ml, 2,146<sup>o</sup>mmol), y (cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 6) (455 mg, 1,607<sup>o</sup>mmol) después se llenó con tolueno (20 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente al aire durante 72 h y después se repartió entre AcOEt (50 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo por SP4 usando un cartucho de sílice 40 G (gradiente: del 0 al 100 % de AcOEt en hexanos) proporcionó (cis)-1-acetil-6-bromo-2-metil-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (218 mg, 0,607<sup>o</sup>mmol, 38 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,22 min, [M+H]<sup>+</sup> = 359,1

- 25 Los compuestos intermedios 40 a 41 (véase la Tabla 4) se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el intermedio 39 Procedimiento 1 usando los compuestos intermedios indicados en la tabla.

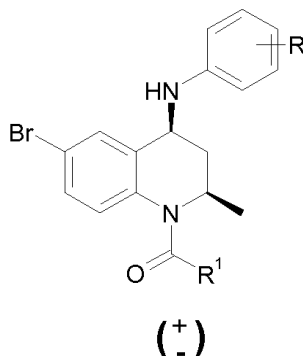
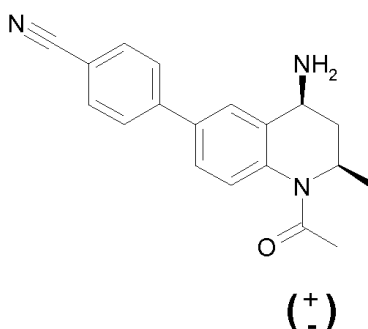


Tabla 4

intermedio	R1	R	A partir del intermedio	Datos fisicos
40	CH <sub>3</sub>	4-Cl	6	CL/EM: m/z 395 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 3,62 min
41	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	7	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,1 (t, 6H) 1,3 (m, 1H) 2,35 (m, 1H) 2,55 (m, 1H) 2,7 (m, 1H) 4,15 (dd, 1H) 4,9 (m, 1H) 6,65 (m, 2H) 6,8 (m, 1H) 7,05 (d, 1H) 7,2 (m, 2H) 7,4 (d, 1H) 7,5 (s, 1H)

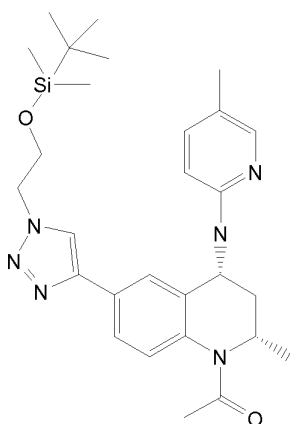
**Intermedio 42**1-Acetil-2-metil-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

5

10

A una solución del Intermedio 6 (10 g, 0,263 mol) en DME (140) se le añadió ácido 4-cianoborónico (6,23 g, 42°mmol) a temperatura ambiente. Se añadió una solución 2 N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 ml, 0,14 mol) y tetraquis de paladio (1 g, 10 % p/p) y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. El control del progreso de la reacción se realizó mediante CL/EM (el material de partida y el producto mostraron un R<sub>f</sub> similar en diversas combinaciones de disolventes). Después de 4 horas, la reacción se completó y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua (250 ml) y la mezcla oscurecida se diluyó con EtOAc (300 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y entregó el compuesto del título (8 g) después de la concentración a presión reducida y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 95/5, (%), CL/EM: m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>, T<sub>R</sub> = 2,40 min

15

**Intermedio 43**(2S,4R)-1-Acetil-6-[1-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-N-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

20

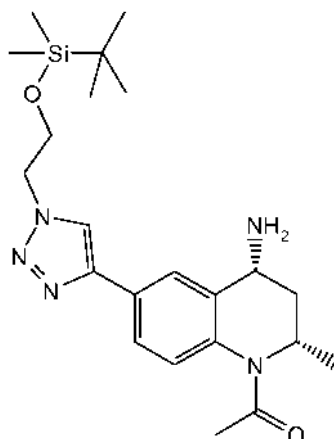
A una solución de (2S,4R)-1-acetil-6-[1-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 44) (48 mg, 0,112°mmol) y 2-bromo-5-metilpiridina (57,7 mg, 0,335°mmol) en tolueno (2,5 ml) se le añadieron sucesivamente terc-butóxido de sodio (107 mg, 1,117°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (20,46 mg, 0,022°mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (17,59 mg, 0,045°mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El material insoluble se lavó con MeOH al

5 % en DCM. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: del 10 al 80 % de AcOEt en hexanos) proporcionó (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-*N*-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (34 mg, 0,065°mmol, 58 %) en forma de un aceite incoloro.

5 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,93 min,  $[M+H]^+$  = 521,5

#### Intermedio 44

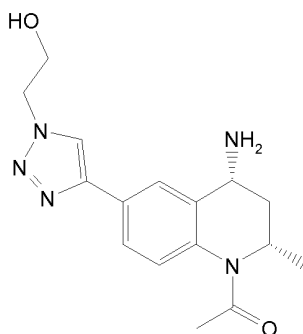
(2*S*,4*R*)-1-Acetil-6-[1-(2-[[1,1-dimetil](dimetil)silil]oxi)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 10 A 2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etanol (para una preparación véase el Intermedio 45) (358 mg, 0,834°mmol) e imidazol (114 mg, 1,667°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (15 ml), se le añadió cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (151 mg, 1,0°mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió otro equivalente de imidazol (114 mg, 1,667°mmol) y de cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (151 mg, 1,000°mmol) y después de 15 min la mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 0 al 10 % de MeOH en DCM) proporcionó (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (202 mg, 0,451°mmol, rendimiento del 54,1 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 20 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,84 min,  $[M+H]^+$  = 430,4

#### Intermedio 45

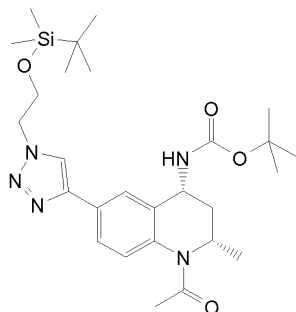
2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-Acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etanol



- 25 Una solución de {(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 46) (599 mg, 1,131°mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (5,00 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (gradiente: del 0 al 12 % de MeOH en DCM) proporcionó 2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etanol (396 mg, 0,885°mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 30 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,39 min,  $[M+H]^+$  = 316,12

**Intermedio 46**

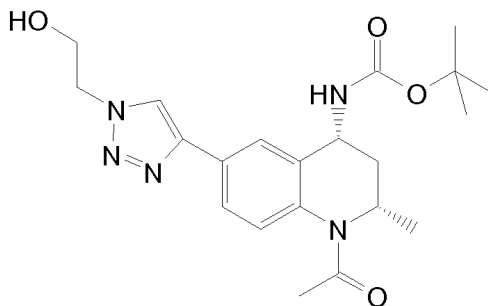
{{(2S,4R)-1-acetil-6-[1-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Una solución de {(2S,4R)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 47) (659 mg, 1,586<sup>o</sup>mmol) e imidazol (216 mg, 3,17<sup>o</sup>mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (20,0 ml) se trató con cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (0,330 ml, 1,903<sup>o</sup>mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después se añadió otro equivalente de imidazol (216 mg, 3,17<sup>o</sup>mmol) y de cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (0,330 ml, 1,903<sup>o</sup>mmol) a la reacción que se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (gradiente: del 10 al 50 % de AcOEt en hexanos) proporcionó {(2S,4R)-1-acetil-6-[1-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (599 mg, 1,085<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 68,4 %).
- 15 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,31 min, [M+H]<sup>+</sup> = 530,30

**Intermedio 47**

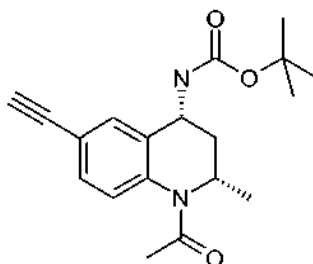
{{(2S,4R)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 20 Un matraz se cargó con 2-azidoetanol (318 mg, 3,65<sup>o</sup>mmol) y yoduro de cobre(I) (17,40 mg, 0,091<sup>o</sup>mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (13 ml) y metanol (1,5 ml). Esta mezcla se trató con [(2S,4R)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 48) (600 mg, 1,827<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h en irradiación con microondas y después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera y después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: del 0 al 5 % de MeOH en DCM) proporcionó {(2S,4R)-1-acetil-6-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (659 mg, 1,523<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 83 %).
- 30 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,76 min, [M+H]<sup>+</sup> = 416,3

**Intermedio 48**

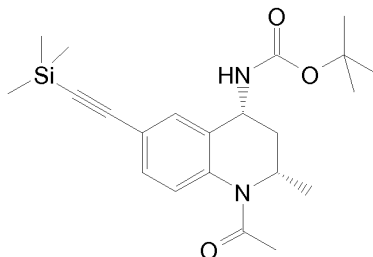
[(2*S*,4*R*)-1-Acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



5 A una solución de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[(trimetilsilil)etinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 49) (3,4 g, 8,49<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió TBAF (1 M en THF, 8,49 ml, 8,49<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min y después la mayor parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y agua/salmuera (1/1) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua/salmuera (1/1), que cuando se combinaron se extrajeron dos veces con AcOEt. Todas las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentraron al vacío. La purificación de este residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (gradiente: del 10 al 50 % de AcOEt en hexanos) proporcionó [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-etinil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,75 g, 8,37<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 99 %) en forma de una espuma de color amarillo. CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,06 min, [M+H]<sup>+</sup> = 329,15

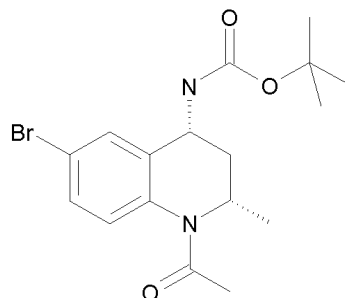
**Intermedio 49**

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



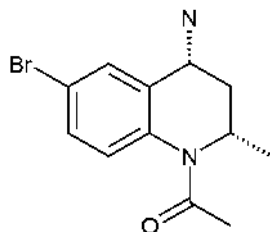
20 Un matraz se cargó con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 50) (4 g, 10,44<sup>o</sup>mmol), yoduro de cobre (I) (0,199 g, 1,044<sup>o</sup>mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)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

30

**Intermedio 50**[(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

5 A una solución de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el Intermedio 57) (5,36 g, 16,77<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (7,01 ml, 50,3<sup>o</sup>mmol) después, dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (4,28 ml, 18,45<sup>o</sup>mmol). Después de 90 min, se añadieron trietilamina (1,75 ml, 12,6<sup>o</sup>mmol) después, dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (1,07 ml, 4,61<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después se secaron usando un separador de fases y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 100 G (gradiente: del 13 al 63 % de AcOEt en hexanos) proporcionó [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1, 2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (5,27 g, 13,75<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 82 %) en forma de una espuma de color blanco.

CLEM (procedimiento B): Tiempo de retención 1,14 min, [M-H]<sup>-</sup> = 383,09 (1 Br)

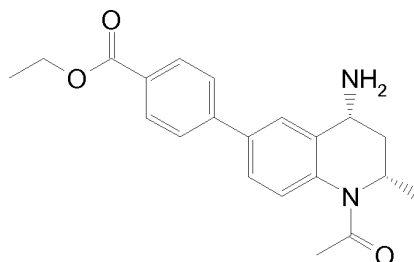
**Intermedio 51**(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

20 A una suspensión de cloruro de aluminio (6,97 g, 52,3<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (80 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el Intermedio 100) (5,08 g, 13,76<sup>o</sup>mmol) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y después se añadió trietilamina (23,01 ml, 165<sup>o</sup>mmol) en metanol (8 ml) lentamente a la mezcla. Se añadió AcOEt (200 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El precipitado formado se retiró por filtración y se aclaró con AcOEt y después se repartió entre una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y DCM (200 ml de cada uno). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 2 h. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó usando un separador de fases y después se concentró al vacío para proporcionar un primer lote de (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina. La fase acuosa se trató con otros 200 ml de DCM y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 20 min. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó usando un separador de fases y después se concentró al vacío para proporcionar un segundo lote de (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina. Se combinaron ambos lotes para proporcionar (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (3,65 g, 12,7<sup>o</sup>mmol, 93 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,78 min, [M-H]<sup>-</sup> = 281,21 (1 Br)

**Intermedio 52**

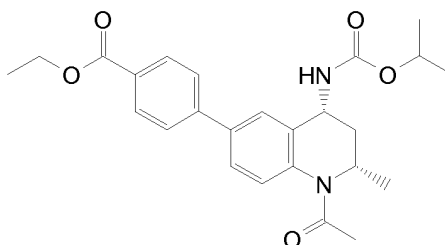
4-[(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolin]benzoato de etilo



5 Se añadió 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (para una preparación véase el intermedio 53) (25,33 g, 57,8°mmol) a una suspensión fría (baño de hielo/agua) de cloruro de aluminio (29,24 g, 219°mmol) en DCM (450 ml). La solución resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante 35 min y después se añadió una solución de trietilamina (96 ml, 693°mmol) y metanol (50 ml) durante 10 AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (varias veces cada uno). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El sólido obtenido se disolvió, con calentamiento, en AcOEt, se filtró a través de Celite para eliminar los compuestos inorgánicos restantes y el material insoluble se lavó con AcOEt caliente. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío para proporcionar un primer lote de 4- 15 [(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (15,0 g, 42,6°mmol, 74 %) en forma de un sólido de color crema. El residuo sólido sobre celite se lavó adicionalmente con acetona y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió parcialmente en AcOEt, se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un segundo lote de 4-[(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (2,78 g, 7,9°mmol, 14 %) en forma de una espuma de color crema. 20 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,74 min, [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 336,4

**Intermedio 53**

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

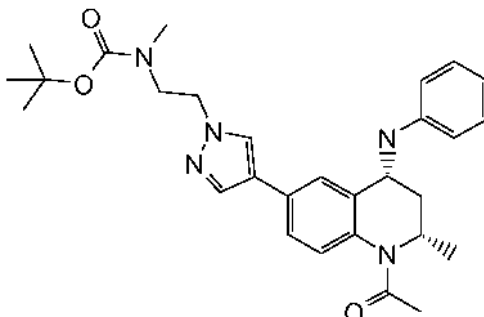


25 Se mezclaron [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinilo]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el Intermedio 100) (39,0 g, 106°mmol), ácido {4-[(etiloxi)carbonil]fenil}borónico (22,5 g, 116°mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,83 g, 1,584°mmol) en DME (430 ml) y la mezcla se trató con una solución acuosa 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (210 ml, 420°mmol). La mezcla resultante se desgasificó al vacío doméstico con varias inactivaciones con nitrógeno, se agitó a 105 °C en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y agua. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se filtraron a través de un cartucho de sílice de 70 g, lavando el cartucho con AcOEt. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se trituro con Et<sub>2</sub>O, después, se retiró por filtración para proporcionar 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4- 30 (((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (35,2 g, 80,56°mmol, 76 %) en forma de un sólido de color gris. Las aguas madres se concentraron al vacío y el residuo obtenido se trituro con Et<sub>2</sub>O. El sólido formado se retiró por filtración para proporcionar 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1- 35 metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (5,96 g, 13,64°mmol, 13 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,16 min, [M+H]<sup>+</sup> = 439,16



**Intermedio 54**

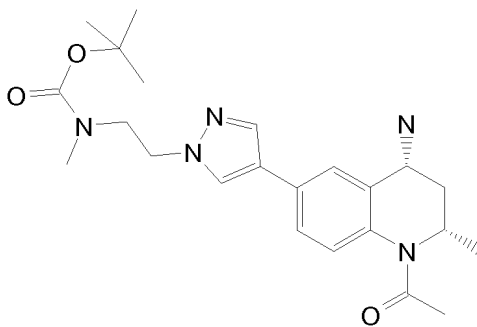
(2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(fenilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Se disolvieron (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 55) (150 mg, 0,351<sup>o</sup>mmol), yodobenceno (0,078 ml, 0,702<sup>o</sup>mmol), 2'-(diclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (27,6 mg, 0,070<sup>o</sup>mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (32,1 mg, 0,035<sup>o</sup>mmol) y terc-butóxido de sodio (67,4 mg, 0,702<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 h, a 120 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron usando una frita hidrófoba y la fase orgánica se concentró al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: del 20 al 100 % de AcOEt en hexanos) proporcionó (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(fenilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (104 mg, 0,206<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 58,9 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 15 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,12 min, [M+H]<sup>+</sup> = 504,21

**Intermedio 55**

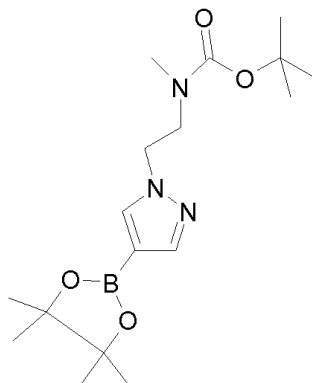
(2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



- 20 Se combinaron clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 57) (1,219 g, 3,81<sup>o</sup>mmol) y metil{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 56) (1,608 g, 4,58<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (5,00 ml) en atmósfera de nitrógeno para proporcionar una solución de color amarillo claro. Se añadieron carbonato de potasio (1,212 g, 8,77<sup>o</sup>mmol) y después [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,419 g, 0,572<sup>o</sup>mmol) y la mezcla de color rojo resultante se agitó a 110 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo de color marrón se suspendió en DCM (20 ml) y se filtró a través de un lecho de celite (2 g). El material insoluble se lavó con DCM (30 ml) y el filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: del 1 al 10 % de MeOH en DCM) proporcionó (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1,195 g, 2,66<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 69,6 %) en forma de una espuma de color marrón.
- 30 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,68 min, [M+H]<sup>+</sup> = 428,20

**Intermedio 56**

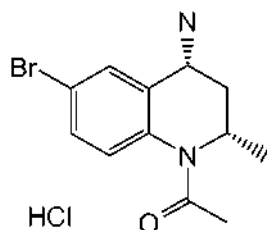
metil{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5 g, 25,8°mmol), (*E*)-1,2-diazenodicarboxilato de bis(1-metiletilo) (5,73 g, 28,3°mmol), trifenilfosfina (7,43 g, 28,3°mmol) y (2-hidroxietil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (4,52 g, 25,8°mmol) en THF a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 4 h, después se evaporó al vacío y el residuo se trituró con MTBE. El sólido precipitado se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío, después se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice  
10 (gradiente: del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar metil{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (4,85 g, 13,81°mmol, rendimiento del 53,6 %) en forma de un aceite incoloro.

**Intermedio 57**

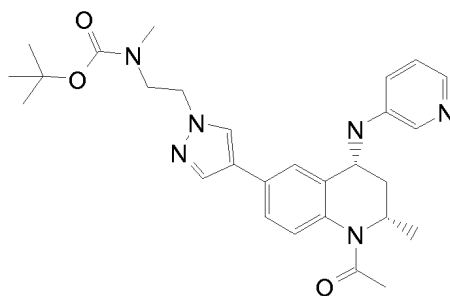
Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 15 Se disolvió (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 51) (4,24 g, 14,98°mmol) en MeOH (20 ml) y la solución se trató con HCl (1 M en MeOH, 16,47 ml, 16,47°mmol). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se coevaporó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (4,255 g, 12,65°mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color marrón claro.  
20 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,49 min, [M+H]<sup>+</sup> = 284.96 (1 Br)

**Intermedio 58**

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



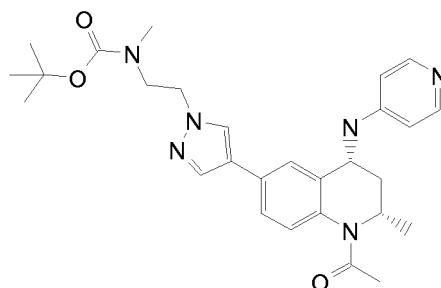
- 25 Se disolvieron (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 55) (150 mg, 0,351°mmol), 3-yodopiridina (144 mg, 0,702°mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (27,6 mg,

0,070°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (32,1 mg, 0,035°mmol) y terc-butóxido de sodio (67,4 mg, 0,702°mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 h, a 120 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM y una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y las fases se separaron usando una frita hidrófoba. La fase orgánica se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (gradiente: del 0,5 al 10 % (NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH) en DCM) proporcionó (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (84 mg, 0,166°mmol, rendimiento del 47,4 %).

CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,75 min, [M+H]<sup>+</sup> = 505,25

#### 10 **Intermedio 59**

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

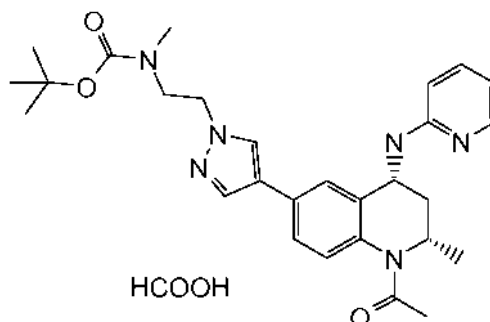


Se disolvieron (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 55) (159 mg, 0,372°mmol), 4-bromopiridina (0,071 ml, 0,744°mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (58,5 mg, 0,149°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (68,1 mg, 0,074°mmol) y terc-butóxido de sodio (107 mg, 1,116°mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (gradiente: del 5 al 20 % (NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH) en DCM) proporcionó (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(4-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (147 mg, 0,29°mmol, 78 %).

CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,75 min, [M+H]<sup>+</sup> = 505,18

#### **Intermedio 60**

Formiato de (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(2-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



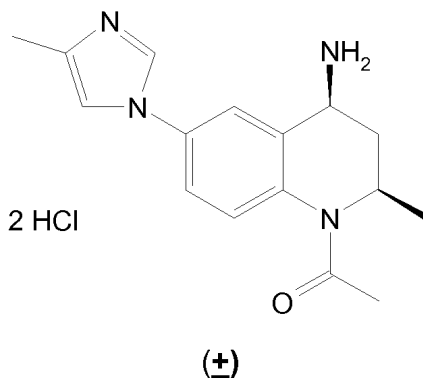
Se disolvieron (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 55) (159 mg, 0,372°mmol), 2-bromopiridina (0,071 ml, 0,744°mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (58,5 mg, 0,149°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (68,1 mg, 0,074°mmol) y terc-butóxido de sodio (107 mg, 1,116°mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (0,6 ml, 3 veces) y se purificó por MDAP (modificador: ácido fórmico). Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar formiato de (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(2-

piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (126 mg, 0,250<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 67,1 %).

CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,73 min, [M+H]<sup>+</sup> = 505,4

### Intermedio 61

5 di-clorhidrato de (cis)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

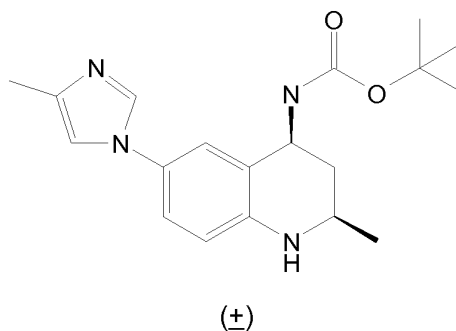


Una solución de [1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 62) (5,7 g, 14,83<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (40 ml) se trató a temperatura ambiente con HCl (4 N en 1,4-dioxano, 20 ml, 80<sup>o</sup>mmol). Se utilizó un baño de hielo durante la adición para mantener la temperatura por debajo de 30 °C. Una vez se completó la adición, se añadió DCM (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío para proporcionar di-clorhidrato de (cis)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (5,12 g, 14,33<sup>o</sup>mmol, 97 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (Procedimiento B): Tiempo de Retención 0,63 min, [M-H]<sup>-</sup> = 282,04

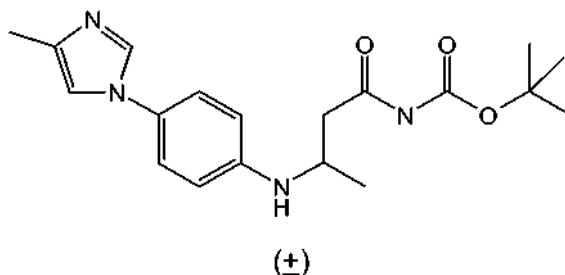
15 Intermedio 62

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



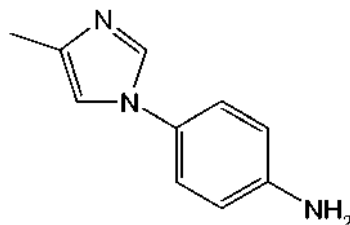
Se añadió borohidruro de sodio (29 mg, 0,767<sup>o</sup>mmol) a una solución de (3-{[4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino}butanoil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 63) (340 mg, 0,949<sup>o</sup>mmol) en etanol (6 ml) enfriado a -15 °C (baño de agua fría: etanol/Cardice). Después se añadió hexahidruro de cloruro de magnesio (202 mg, 0,996<sup>o</sup>mmol) en agua (1 ml) lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C). La mezcla se agitó después a 0 °C durante 45 min y a temperatura ambiente durante 45 min antes de que se vertiera sobre una mezcla agitada de ácido cítrico (456 mg, 2,371<sup>o</sup>mmol), HCl (1 M en agua, 10 ml) y DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después las fases se separaron. La fase acuosa se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajo dos veces con AcOEt (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: del 4 al 8 % de MeOH en DCM) proporcionó [(cis)-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (273 mg, 0,797<sup>o</sup>mmol, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,02 min, [M+H]<sup>+</sup> = 343,19

**Intermedio 63**(3-[[4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]butanoil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

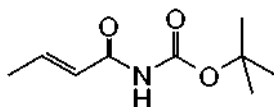
5 Una mezcla de 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (para una preparación véase el intermedio 64) (500 mg, 2,89°mmol), (2E)-2-butenoilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 65) (615 mg, 3,32°mmol) y hexahidrato de nitrato de itrio(III) (111 mg, 0,289°mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 50 °C durante 15 h. Una porción extra de hexahidrato de nitrato de itrio(III) (111 mg, 0,289°mmol) se añadió a la mezcla que se agitó durante 7 horas más antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mitad del disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre AcOEt (40 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con AcOEt (35 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: del 4 al 8 % de MeOH en DCM) proporcionó un residuo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 60-95 % de AcOEt en hexanos) para proporcionar (3-[[4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]butanoil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (343 mg, 0,956°mmol, 33 %) en forma de un sólido pegajoso incoloro.

CLEM (procedimiento B): Tiempo de retención 0,94 min, [M+H]<sup>+</sup> = 359,12

**Intermedio 64**4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina

20 Se añadieron formiato de amonio (2,202 g, 34,9°mmol) y paladio (al 10 % p/p sobre carbono, humedad del 50 %, 0,473 g, 4,44°mmol) a una solución de 4-metil-1-(4-nitrofenil)-1H-imidazol (para una preparación véase el intermedio 93) (4,73 g, 23,28°mmol) en etanol (150 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1 h después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de formiato de amonio (2,202 g, 34,9°mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una hora más y después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. La mayor parte del disolvente se retiró al vacío y el residuo se cargó en una columna SCX de 50 g que se eluyó con MeOH (5 VC) después con NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH (5 VC). Las fracciones de amoniaco se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (3,92 g, 21,06°mmol, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,61 min, [M+H]<sup>+</sup> = 174,08

**Intermedio 65**(2E)-2-butenoilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

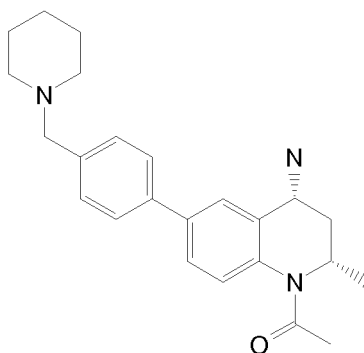
35 Se disolvió carbamato de 1,1-dimetiletilo (5 g, 42,7°mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) en un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 500 ml y se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron n-butil litio (1,6 M en THF, 26,7 ml, 42,7°mmol) y cloruro de (2E)-2-butenóilo (4,55 ml, 42,7°mmol) en sucesivas adiciones lentas de la siguiente manera: 1) n-butil-litio: 13,4 ml y cloruro de (2E)-2-butenóilo: 2,28 ml; 2) n-butil-litio: 6,8 ml y cloruro de (2E)-2-butenóilo: 1,14 ml; 3) n-butil-litio: 3,34 ml y cloruro de (2E)-2-butenóilo 0,57 ml; 4) n-butil-litio: 1,67 ml y cloruro

de (2E)-2-butenilo 0,28 ml (2 veces). Se observó un tiempo de espera de cinco a diez minutos entre cada doble adición y la mezcla final se agitó durante un periodo adicional de 30 minutos a -78 °C. La temperatura se mantuvo por debajo de -60 °C durante las adiciones. Después, la mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución acuosa saturada agitada de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (250 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: del 50 al 100 % de AcOEt en hexanos) proporcionó (2E)-2-butenoilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (2,21 g, 11,93<sup>o</sup>mmol, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,61 min, [M+H]<sup>+</sup> = 164,03

#### 10 **Intermedio 66**

(2S,4R)-1-Acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

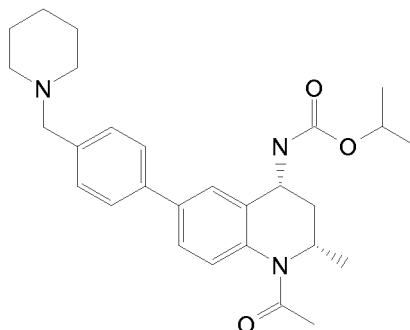


Una suspensión de cloruro de aluminio (1,053 g, 7,89<sup>o</sup>mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se trató con {(2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el intermedio 67) (0,915 g, 1,974<sup>o</sup>mmol) en forma de una solución en DCM (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió usando un baño de hielo y se trató con trietilamina (3,30 ml, 23,68<sup>o</sup>mmol) en metanol (2 ml) produciendo un precipitado espeso. Se añadió AcOEt (25 ml) al precipitado espeso formado y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se retiró por filtración y se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y AcOEt (50 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después las fases se separaron. La fase acuosa se agitó con DCM:AcOEt 1:1 (50 ml) y la fase orgánica se recogió usando una frita hidrófoba. Esto se repitió dos veces. La primera fase de AcOEt también se eluyó a través de la frita hidrófoba y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un cartucho de sílice 100 G (gradiente: del 1 al 10 % (NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH) en DCM) proporcionó (2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (150 mg, 0,358<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 18,12 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,45 min, [M+H]<sup>+</sup> = 378,22

#### **Intermedio 67**

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



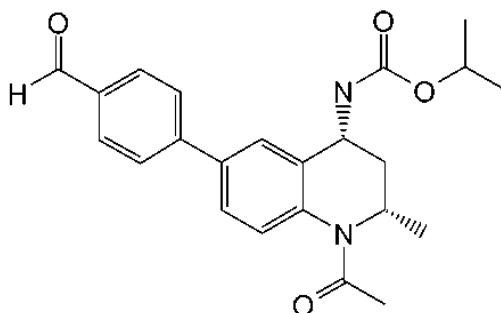
Una suspensión de [(2S,4R)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil] carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el Intermedio 68) (1,078 g, 2,73<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con ácido acético (0,313 ml, 5,47<sup>o</sup>mmol) y piperidina (0,279 g, 3,28<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,695 g, 3,28<sup>o</sup>mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 60 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y AcOEt (40 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,

se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 20 g y se eluyó con MeOH (45 ml) después con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH (45 ml, 2 veces). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar un primer residuo. Las fracciones de metanol se concentraron y el residuo obtenido se cargó en un cartucho SCX de 20 g y se eluyó con MeOH (45 ml) y después con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH (45 ml, 2 veces). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar un segundo residuo. Los dos residuos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un SP4 y un cartucho 100 G (gradiente: del 1 al 5 % ( $\text{NH}_3$  2 M en MeOH) en DCM) para proporcionar {(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (0,9195 g, 1,884 $^\circ$ mmol, rendimiento del 68,9 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,73 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464,18$

### **Intermedio 68**

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

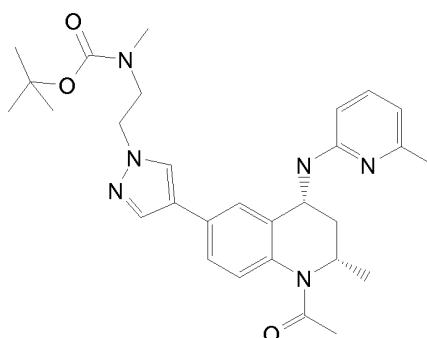


Una mezcla de [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el intermedio 100) (1 g, 2,71 $^\circ$ mmol) y ácido 4-formilbencenobórico (0,487 g, 3,25 $^\circ$ mmol) en etanol (4,7 ml) y tolueno (4,70 ml) se trató con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,449 g, 3,25 $^\circ$ mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,156 g, 0,135 $^\circ$ mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90  $^\circ\text{C}$  durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (8,5 ml) y EtOAc (3 ml) y la mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después el residuo insoluble se retiró por filtración y se secó al vacío doméstico a 40  $^\circ\text{C}$  durante 1 h para proporcionar [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-(4-formilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (1,0759 g, 2,59 $^\circ$ mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,00 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,09$

### **Intermedio 69**

25 [2-(4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[(6-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



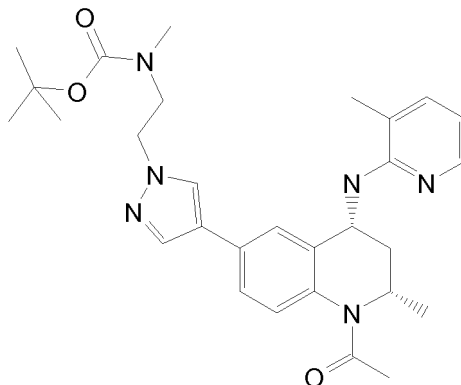
Un matraz se cargó con 2-cloro-6-metilpiridina (141 mg, 1,103 $^\circ$ mmol) y se trató a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno con [2-(4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 55) (228 mg, 0,551 $^\circ$ mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadieron 2'-(diclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (43,4 mg, 0,110 $^\circ$ mmol), terc-butóxido de sodio (106 mg, 1,103 $^\circ$ mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (50,5 mg, 0,055 $^\circ$ mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110  $^\circ\text{C}$  durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (25 ml) después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (gradiente: del 1 al 5 % de MeOH en DCM) proporcionó [2-(4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[(6-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (107,9 mg, 0,198 $^\circ$ mmol, rendimiento del 35,8 %) en forma de un aceite de color marrón.

35

CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,79 min,  $[M+H]^+$  = 519,20

### Intermedio 70

[2-(4-((2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-[(3-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



5

Un matraz se cargó con 2-cloro-3-metilpiridina (141 mg, 1,103<sup>o</sup>mmol) y se trató a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno con [2-(4-((2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 55) (228 mg, 0,551<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadieron 2'-(diclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (43,4 mg, 0,110<sup>o</sup>mmol), terc-butóxido de sodio (106 mg, 1,103<sup>o</sup>mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (50,5 mg, 0,055<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (25 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (gradiente: del 1 al 5 % de MeOH en DCM) proporcionó [2-(4-((2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-[(3-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (161 mg, 0,295<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 53,5 %) en forma de un aceite de color marrón.

10

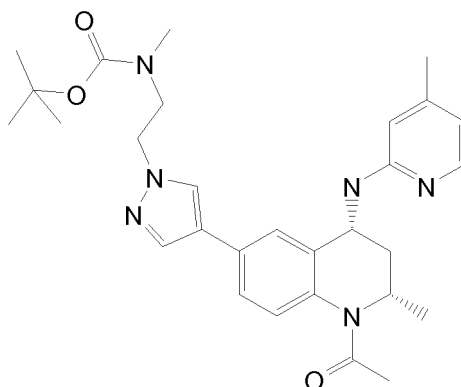
15

CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,77 min,  $[M+H]^+$  = 519,21

### Intermedio 71

[2-(4-((2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-[(4-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

20



25

30

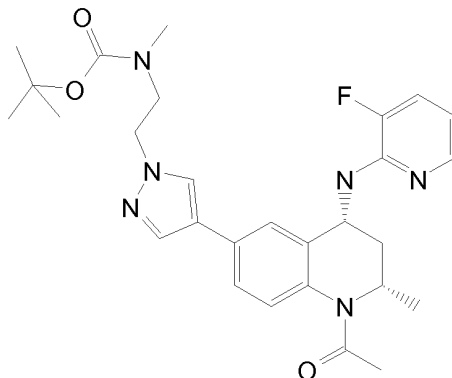
Un matraz se cargó con 2-cloro-4-metilpiridina (141 mg, 1,103<sup>o</sup>mmol) y se trató a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno con [2-(4-((2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 55) (228 mg, 0,551<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadieron 2'-(diclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (43,4 mg, 0,110<sup>o</sup>mmol), terc-butóxido de sodio (106 mg, 1,103<sup>o</sup>mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (50,5 mg, 0,055<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (25 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (gradiente: del 1 al 5 % de MeOH en DCM) proporcionó [2-(4-((2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-[(4-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (192,2 mg, 0,296<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 53,8 %) en forma de un aceite de color marrón.

CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,78 min,  $[M+H]^+$  = 519,23



**Intermedio 72**

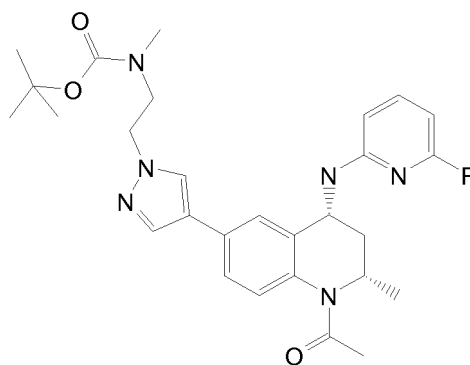
[2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(3-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Una solución de (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 55) (250 mg, 0,585°mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con 2-cloro-3-fluoropiridina (154 mg, 1,169°mmol), terc-butóxido de sodio (112 mg, 1,169°mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (46,0 mg, 0,117°mmol) y después tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (53,5 mg, 0,058°mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (Gradiente: del 1 al 10 % de MeOH en DCM) proporcionó [2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(3-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (111,6 mg, 0,203°mmol, rendimiento del 34,7 %) en forma de un aceite de color naranja.
- 15 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,99 min, [M+H]<sup>+</sup> = 523,25

**Intermedio 73**

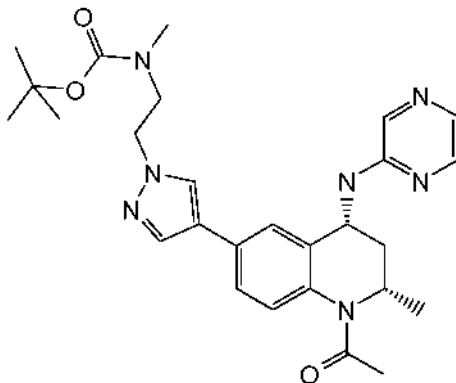
[2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(6-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



- 20 Se recogió (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 55) (250 mg, 0,585°mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió 2-cloro-6-fluoropiridina (154 mg, 1,169°mmol) seguida de terc-butóxido de sodio (112 mg, 1,169°mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (46,0 mg, 0,117°mmol) después, después tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (53,5 mg, 0,058°mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 100 G (Gradiente: del 1 al 10 % de MeOH en DCM) proporcionó [2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(6-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (260,2 mg, 0,423°mmol, rendimiento del 72,4 %) en forma de un aceite de color naranja.
- 30 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,06 min, [M+H]<sup>+</sup> = 523,25

**Intermedio 74**

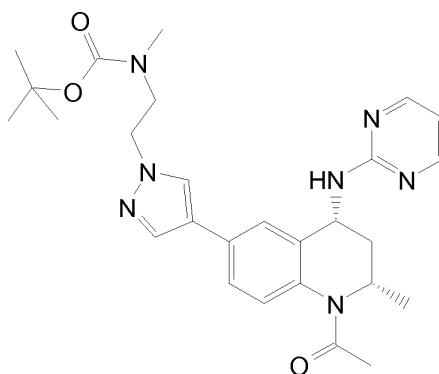
(2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(2-pirazinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Un matraz se cargó con 2-cloropirazina (138 mg, 1,209°mmol) y se trató a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno con una solución de [2-(4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 55) (250 mg, 0,605°mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadieron 2'-(diclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (47,6 mg, 0,121°mmol), terc-butóxido de sodio (116 mg, 1,209°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (55,4 mg, 0,060°mmol) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 16 h después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación de este residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (Gradiente: del 1 al 5 % de MeOH en DCM) proporcionó (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(2-pirazinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (204,6 mg, 0,344°mmol, rendimiento del 56,9 %) en forma de un aceite de color naranja.
- 10
- 15 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,89 min, [M+H]<sup>+</sup> = 506,23

**Intermedio 75**

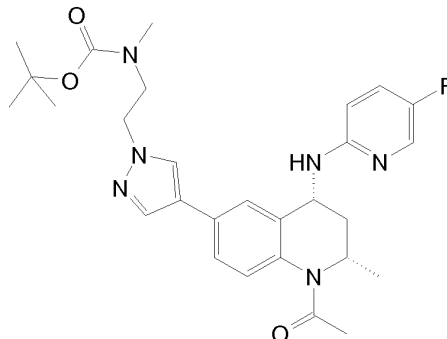
20 (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(2-pirimidinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



- 25 Un matraz se cargó con (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 55) (250 mg, 0,585°mmol), 2-bromopirimidina (186 mg, 1,169°mmol), terc-butóxido de sodio (112 mg, 1,169°mmol), 2'-(diclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (46,0 mg, 0,117°mmol) y, después, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (53,5 mg, 0,058°mmol), y después se llenó con 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación de este residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 50 G (Gradiente: del 1 al 5 % de MeOH en DCM) proporcionó (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(2-pirimidinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (68,5 mg, 0,122°mmol, rendimiento del 20,85 %) en forma de un aceite de color naranja.
- 30 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,90 min, [M+H]<sup>+</sup> = 506,2

**Intermedio 76**

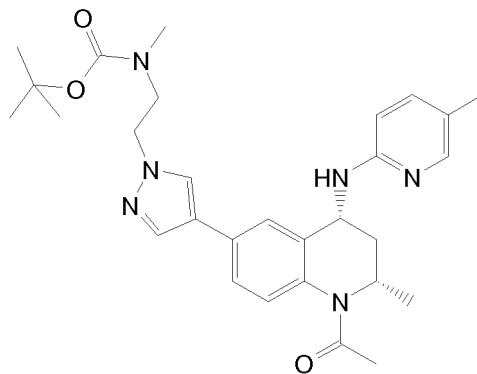
[2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(5-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Se combinaron (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 55) (80 mg, 0,187°mmol), 2-bromo-5-fluoropiridina (65,9 mg, 0,374°mmol), 2'-(diclohexilfosfina)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (14,73 mg, 0,037°mmol), tris(dibencilidena)acetona)dipaladio(0) (17,13 mg, 0,019°mmol) y terc-butóxido de sodio (36,0 mg, 0,374°mmol) en 1,4-dioxano seco (2 ml). La mezcla resultante se desgasificó al vacío doméstico durante 20 minutos con varias inactivaciones con nitrógeno y después se agitó a 120 °C durante 15 min en irradiación de microondas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación de este residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: del 20 al 100 % de AcOEt en hexanos) proporcionó [2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(5-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato 1,1-dimetiletilo (51 mg, 0,088°mmol, 47 %) en forma de un aceite de color naranja. CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,86 min, [M+H]<sup>+</sup> = 523,2

**Intermedio 77**

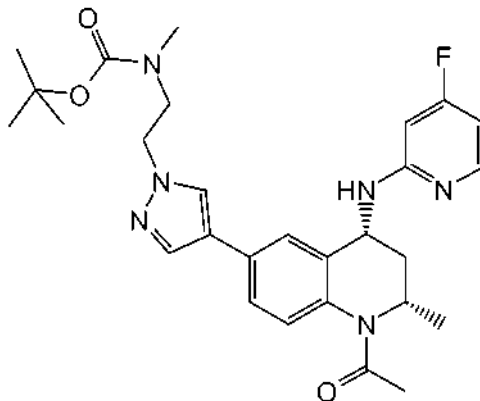
[2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



- 20 Se combinaron (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 55) (50 mg, 0,117°mmol), 2-bromo-5-metilpiridina (40,2 mg, 0,234°mmol), 2'-(diclohexilfosfina)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (9,21 mg, 0,023°mmol), tris(dibencilidena)acetona)dipaladio(0) (10,71 mg, 0,012°mmol) y terc-butóxido de sodio (22,48 mg, 0,234°mmol) en 1,4-dioxano seco (2 ml). La mezcla resultante se desgasificó al vacío doméstico durante 20 minutos con varias inactivaciones con nitrógeno y después se agitó a 120 °C durante 30 min en irradiación de microondas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación de este residuo en SP4 usando un de sílice 10 G cartucho (gradiente: del 20 al 100 % de AcOEt en hexanos) proporcionó [2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (40 mg, 0,066°mmol, 56 %) en forma de un aceite de color naranja pálido. CLEM (procedimiento B): Tiempo de retención 0,76 min, [M+H]<sup>+</sup> = 519,2

**Intermedio 78**

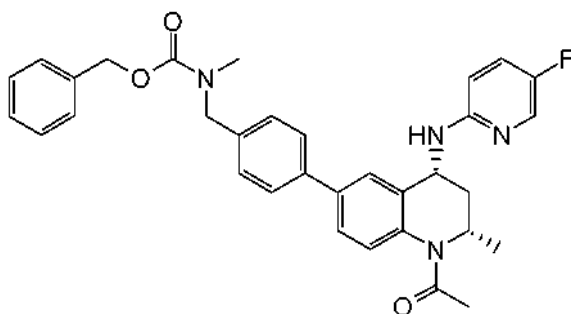
[2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(4-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



5 Se combinaron (2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 55) (50 mg, 0,117°mmol), 2-cloro-4-fluoropiridina (0,021 ml, 0,234°mmol), 2'-(diclohexilfosfina)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (9,21 mg, 0,023°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (10,71 mg, 0,012°mmol) y terc-butóxido de sodio (22,48 mg, 0,234°mmol) en 1,4-dioxano seco (2 ml). La mezcla resultante se desgasificó al vacío doméstico durante 20 minutos con varias inactivaciones con nitrógeno y después se agitó a 120 °C durante 5,5 h en irradiación con microondas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron porciones adicionales de 2-cloro-4-fluoropiridina (0,021 ml, 0,234°mmol), DavePhos (9,21 mg, 0,023°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (10,71 mg, 0,012°mmol) y terc-butóxido de sodio (22,48 mg, 0,234°mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h adicionales a 120 °C en irradiación con microondas y después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación de este residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 20 al 100 % de AcOEt en hexanos) proporcionó [2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(4-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (36 mg, 0,055°mmol, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,83 min, [M+H]<sup>+</sup> = 523,14

**Intermedio 79**

[(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4[(5-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)fenil)etil]metilcarbamato de fenilmetilo

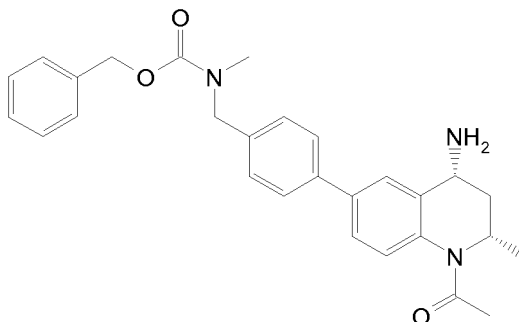


25 Un matraz se cargó con ((4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)fenil)etil)metilcarbamato de fenilmetilo (para una preparación véase el intermedio 80) (100 mg, 0,219°mmol), terc-butóxido de sodio (31,5 mg, 0,328°mmol), BINAP racémico (6,80 mg, 10,93°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (10,01 mg, 10,93°mmol) y 2-cloro-5-fluoropiridina (0,033 ml, 0,328°mmol), después se llenó con tolueno (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 22 h después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (60 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación de este residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 10 al 50 % de AcOEt en hexanos) seguida de otra purificación usando un cartucho de sílice 12 G (gradiente: del 10 al 50 % de AcOEt en hexanos) proporcionó [(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(5-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)fenil)etil]metilcarbamato de fenilmetilo (60 mg, 35 %)

35 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,04 min, [M+H]<sup>+</sup> = 553,1

**Intermedio 80**

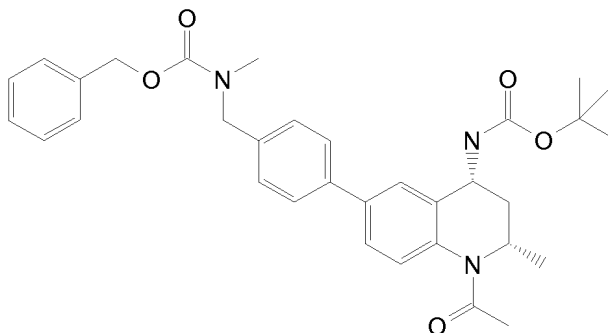
{{4-[(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil}metilcarbamato de fenilmetilo



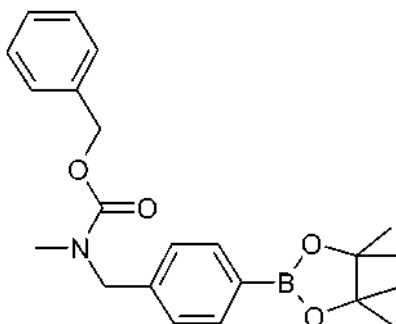
5 A una solución de {{4-[(2S,4R)-1-acetil-4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil}metilcarbamato de fenilmetilo (para una preparación véase el Intermedio 81) (1 g, 1,793<sup>o</sup>mmol) en metanol (50 ml) se le añadió cloruro de acetilo (2 ml, 28,1<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna SCX de 50 g, después se eluyó con MeOH (3 volúmenes de columna (VC)) seguido de NH<sub>3</sub> 2 N en metanol (4 VC). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se evaporaron al vacío. La purificación del residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna de 40 g, gradiente: del 0 al 5 % (NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH) en DCM) proporcionó {{4-[(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil}metilcarbamato de fenilmetilo (581 mg, 1,27<sup>o</sup>mmol, 71 %) en forma de un aceite incoloro que solidificó en reposo. CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,84 min, [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 441,0

**Intermedio 81**

15 {{4-[(2S,4R)-1-acetil-4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil}metilcarbamato de fenilmetilo

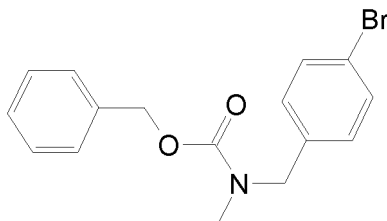


20 Un matraz se cargó con [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 50) (1 g, 2,61<sup>o</sup>mmol), metil{{4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil}metil}carbamato de fenilmetilo (para una preparación véase el intermedio 82) (1,194 g, 3,13<sup>o</sup>mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,151 g, 0,130<sup>o</sup>mmol) y carbonato de potasio (0,541 g, 3,91<sup>o</sup>mmol), después se llenó con etanol (10 ml) y tolueno (10 ml). La mezcla resultante se desgaseificó al vacío doméstico durante 30 minutos con varias inactivaciones con nitrógeno, se calentó a reflujo durante 45 min después se enfrió a temperatura ambiente. El material insoluble se retiró por filtración y la mayor parte del disolvente se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 40 G (gradiente: del 0 al 50 % de AcOEt en hexanos) proporcionó {{4-[(2S,4R)-1-acetil-4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil}metil}metilcarbamato de fenilmetilo (1 g, 1,7<sup>o</sup>mmol, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,26 min, [M+H]<sup>+</sup> = 558,1

**Intermedio 82**Metil{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil}carbamato de fenilmetilo

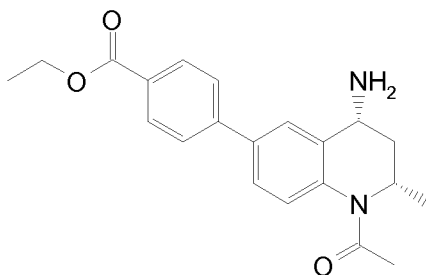
5 Una mezcla de [(4-bromofenil)metil]metilcarbamato de fenilmetilo (para una preparación véase el intermedio 83) (8,6 g, 25,7<sup>o</sup>mmol) se mezcló con bis(pinacolato)diboro (16,99 g, 66,9<sup>o</sup>mmol), acetato de potasio (4,90 g, 49,9<sup>o</sup>mmol) y bis(difenilfosino)ferroceno]dicloropaldio(II) (1,224 g, 1,673<sup>o</sup>mmol en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (100 ml) y se agitaron en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (50 ml) y DCM (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El

10 residuo se disolvió en AcOEt (500 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml, 3 veces), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: del 0 al 20 % de AcOEt en hexanos) proporcionó metil{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil}carbamato de fenilmetilo (4,65 g, 12,1<sup>o</sup>mmol, 44 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,39 min, [M+H]<sup>+</sup> = 382,0

**Intermedio 83**[(4-bromofenil)metil]metilcarbamato de fenilmetilo

20 Una mezcla de [(4-bromofenil)metil]metilamina (5,09 ml, 25,4<sup>o</sup>mmol) y DIPEA (6,22 ml, 35,6<sup>o</sup>mmol), en diclorometano (DCM) (120 ml) se trató con cloridocarbonato de fenilmetilo (3,98 ml, 28,0<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min y después se repartió entre agua (20 ml) y DCM (60 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 2 M en agua (20 ml), una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar [(4-bromofenil)metil]metilcarbamato de fenilmetilo (8,66 g, 25,9<sup>o</sup>mmol, 92 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,36 min, [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 335,9

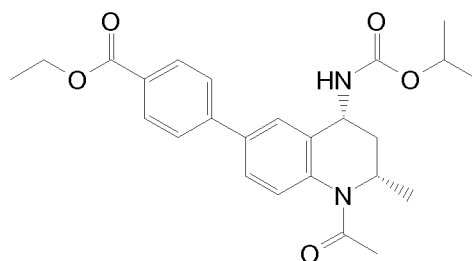
**Intermedio 84**4-[(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo

30 Se añadió 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-((1-metiletil)oxi)carbonil]amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 85) (8,90 g, 20,30<sup>o</sup>mmol) a una suspensión de cloruro de aluminio

(10,3 g, 77°mmol) en DCM (160 ml) enfriada con un baño de hielo/agua. La temperatura se elevó desde 0 °C a aproximadamente 6 °C después de la adición. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante 20 min y después se trató con una solución de metanol (18 ml) y trietilamina (34 ml, 245°mmol) durante aproximadamente 30 s. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante aproximadamente 30 min y después se repartió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La misma reacción se realizó en paralelo, usando 0,89 g (2,030°mmol) de 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (para una preparación véase el intermedio 85), 1,03 g (7,72°mmol) de cloruro de aluminio, 3,4 ml (24,53°mmol) de trietilamina, 16 ml de DCM y 1,3 ml de MeOH. Los productos de ambas reacciones se combinaron en esta etapa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min (volumen total: aproximadamente 1 l). La mezcla se filtró a través de celite, el residuo insoluble se lavó con AcOEt y una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para proporcionar 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (6,6 g, 84 % - permitiendo la adición del experimento paralelo) en forma de un sólido de color crema. CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,73 min, [M- NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 336,2

### Intermedio 85

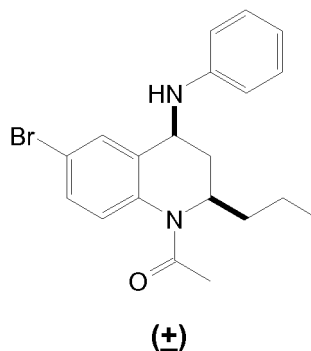
4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo



Se mezclaron [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el Intermedio 100), (39,0 g, 106°mmol), ácido {4-[(etilo)oxi]carbonil}fenil}borónico (22,5 g, 116°mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,83 g, 1,58°mmol) en DME (430 ml) y la mezcla resultante se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N acuoso (210 ml, 420°mmol). La mezcla se desgasificó al vacío doméstico con varias inactivaciones con nitrógeno y después se agitó a 105 °C en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 6 h antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre AcOEt y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Después, la fase orgánica se filtró a través de un cartucho de sílice de 70 g, lavando el cartucho con AcOEt. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O, después se retiró por filtración. El sólido obtenido se secó al aire para proporcionar 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (35,2 g, 80,2°mmol, 76 %) en forma de un sólido de color gris. El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se trituró con Et<sub>2</sub>O (aproximadamente 30 ml). El sólido formado se aisló por filtración y se secó al aire, para proporcionar 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo en forma de un sólido de color gris (5,96 g, 13,5°mmol, 13 %). CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,16 min, [M+H]<sup>+</sup> = 439,15

### Intermedio 86

(*cis*)-1-acetil-6-bromo-*N*-fenil-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



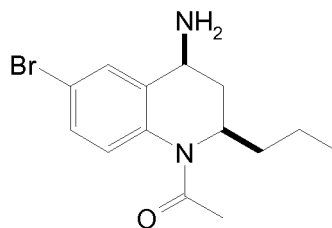
Una mezcla de ácido mirístico (88 mg, 0,385°mmol), acetato de cobre(II) (23,29 mg, 0,128°mmol) y (*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 87) (399 mg, 1,282°mmol) y ácido fenilborónico (234 mg, 1,923°mmol) en tolueno (12 ml) se trató con 2,6-lutidina (0,209 ml,

1,795<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente al aire durante 72 h, después se repartió entre AcOEt (50 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 0 al 100 % de AcOEt en hexanos) proporcionó (*cis*)-1-acetil-6-bromo-*N*-fenil-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (155 mg, 0,40<sup>o</sup>mmol, 31 %) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó en reposo.

CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,34 min, [M+H]<sup>+</sup> = 389,1 (1 Br)

#### **Intermedio 87**

(*cis*)-1-Acetil-6-bromo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



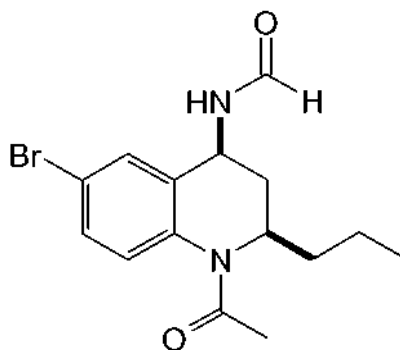
(+)

Se suspendió (1-acetil-6-bromo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)formamida (para una preparación véase el Intermedio 88) (0,5 g, 1,474<sup>o</sup>mmol) en etanol (4 ml) y se trató con HCl (5 N en agua, 1 ml, 5,00<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 40 min en irradiación de microondas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentraron al vacío para proporcionar (*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (399 mg, 1,28<sup>o</sup>mmol, 87 %)

CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,61 min, [M+H]<sup>+</sup> = 311,07 (1 Br)

#### **Intermedio 88**

[(*cis*)-1-Acetil-6-bromo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida

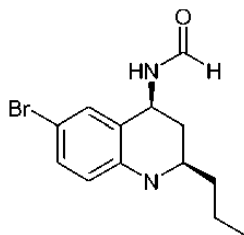


(+)

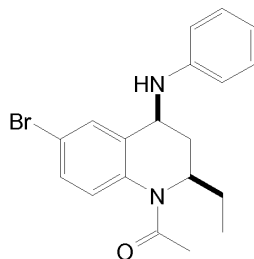
Se añadió [(*cis*)-6-bromo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida (para una preparación véase el Intermedio 89) (8,0 g, 26,9<sup>o</sup>mmol) en DCM (100 ml) gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla de cloruro de acetilo (6,7 ml, 94,28<sup>o</sup>mmol) y piridina (10,85 ml, 134,7<sup>o</sup>mmol) en DCM (150 ml). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se lavó con solución acuosa de NaOH 1 M, solución acuosa de HCl 1 M, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH 20:1) proporcionó [(*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]formamida (6,29 g, 18,5<sup>o</sup>mmol, 68 %) en forma de un sólido de color naranja claro.

CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,62 min, [M+H]<sup>+</sup> = 341,0 (1 Br)

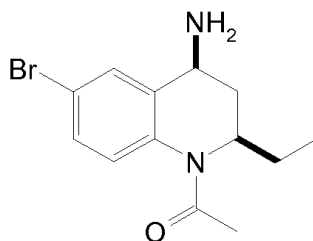


**Intermedio 89**[(*cis*)-6-bromo-2-propil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]formamida**(+)**

5 A una suspensión de 1H-1,2,3-benzotriazol (3,46 g, 29,1<sup>o</sup>mmol) en tolueno (38 ml) se le añadió 4-bromoanilina (5,09 g, 29,1<sup>o</sup>mmol) en tolueno (4,7 ml) y la mezcla de reacción se burbujeó con gas argón y después se enfrió a 0 °C. Se añadió butanal (2,88 ml, 32<sup>o</sup>mmol) en tolueno (4,7 ml) gota a gota y se dejó que la mezcla resultante se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h antes de tratarse con etenilformamida (2,03 ml, 29,1<sup>o</sup>mmol), monohidrato del ácido 4-metilbencenosulfónico (55,3 mg, 0,29<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a 72 °C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de NaOH 1 M acuoso (20 ml), agua (50 ml) y después con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en petróleo/Et<sub>2</sub>O (1:10, 30 ml, 3 veces) para proporcionar [(*cis*)-6-bromo-2-propil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]formamida (2,59 g, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,35 min, [M+H]<sup>+</sup> = 299,1 (1 Br)

**Intermedio 90**15 [(*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-etil-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina]**(+)**

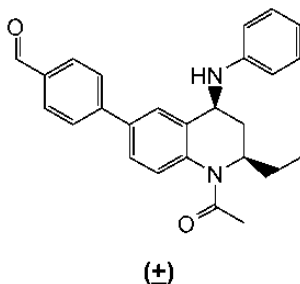
20 Una mezcla de ácido mirístico (87 mg, 0,381<sup>o</sup>mmol), acetato de cobre(II) (23,04 mg, 0,127<sup>o</sup>mmol) y (*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 91) (377 mg, 1,269<sup>o</sup>mmol), ácido fenilborónico (232 mg, 1,903<sup>o</sup>mmol) en tolueno (12 ml) se trató con 2,6-lutidina (0,207 ml, 1,776<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente al aire durante 72 h, después se repartió entre AcOEt (50 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 0 al 100 % de AcOEt en hexanos) proporcionó (*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-etil-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina (139 mg, 0,37<sup>o</sup>mmol, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido que solidificó en reposo. CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,29 min, [M+H]<sup>+</sup> = 373,1 (1 Br)

**Intermedio 91**[(*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina]**(+)**

Una suspensión de (1-acetil-6-bromo-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)formamida (para una preparación véase el intermedio 4) (0,5 g, 1,538<sup>o</sup>mmol) en etanol (4 ml) se trató con HCl (5 N en agua, 1 ml, 5,00<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 40 min en irradiación de microondas después se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentraron al vacío para proporcionar (*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (377 mg, 1,27<sup>o</sup>mmol, 83 %). CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,55 min, [M+H]<sup>+</sup> = 297,05 (1 Br)

### Intermedio 92

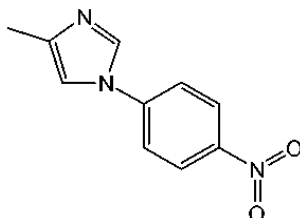
4-[(*cis*)-1-Acetil-2-etil-4-(fenilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzaldehído



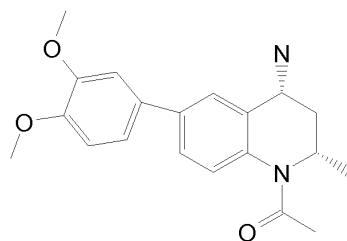
Una mezcla de ácido (4-formilfenil)borónico (31,7 mg, 0,212<sup>o</sup>mmol), (*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-etil-*N*-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 90) (79 mg, 0,212<sup>o</sup>mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,013<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) se trató con carbonato de potasio (45 mg, 0,326<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 15 min en irradiación con microondas y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 0 al 100 % de AcOEt en hexanos) proporcionó 4-[(*cis*)-1-acetil-2-etil-4-(fenilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzaldehído (67,8 mg, 0,17<sup>o</sup>mmol, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,23 min, [M-NHC<sub>6</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup> = 306,2

### Intermedio 93

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

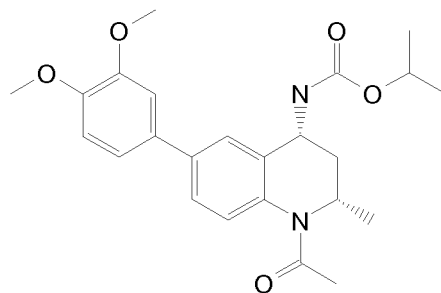


Una mezcla de 4-metil-1*H*-imidazol (10 g, 119<sup>o</sup>mmol), 1-fluoro-4-nitrobenceno (12,79 ml, 119<sup>o</sup>mmol) y carbonato de potasio (18,15 g, 131<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (200 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 70 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt (250 ml) y agua (150 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío. La purificación del residuo sobre Biotage Companion XL usando un cartucho de sílice de 330 g (gradiente: del 65 al 95 % de AcOEt en hexanos) proporcionó una mezcla 4:1 de 4-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol y 5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol (7,2 g). Una segunda purificación de esta mezcla sobre Biotage Companion XL usando un cartucho de sílice de 330 g (gradiente: del 65 al 95 % de AcOEt en hexanos) proporcionó 4-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol (4,73 g, 22,11<sup>o</sup>mmol, 19 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Intermedio 94**(2S,4R)-1-acetil-6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

5 Se añadió {(2S,4R)-1-acetil-6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el intermedio 95) (327 mg, 0,767°mmol) a una suspensión fría (baño de hielo) de cloruro de aluminio (388 mg, 2,91°mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml). La reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante 30 min, después se añadió una cantidad adicional de cloruro de aluminio (102 mg, 0,767°mmol) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante 30 min. Se añadió más cloruro de aluminio (102 mg, 0,767°mmol) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante 30 min. Se añadió adicionalmente cloruro de aluminio (102 mg, 0,767°mmol) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución de metanol (0,884 ml) y trietilamina (2,312 ml, 16,59°mmol) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a aproximadamente 0 °C durante 20 min y después se repartió entre EtOAc (35 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (35 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo insoluble se lavó con EtOAc (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). Los residuos de aluminio filtrados se suspendieron en MeOH y se sometieron a ultrasonidos. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo sólido de color blanco se cargó en un cartucho SCX de 10 g y se eluyó con MeOH y después con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Las fracciones de metanol se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2S,4R)-1-acetil-6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (103 mg, 39 %) y las fracciones de amoníaco combinadas se combinaron para proporcionar (2S,4R)-1-acetil-6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (71 mg, 27 %).

20 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,60 min, [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 324,13

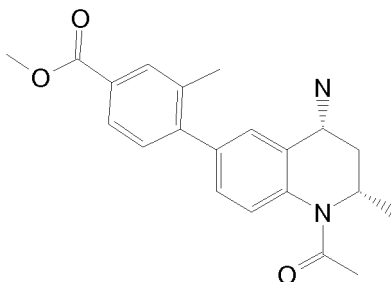
**Intermedio 95**{(2S,4R)-1-acetil-6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo

25 A matraz se cargó con 2-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,429 g, 1,625°mmol), [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el Intermedio 100) (0,5 g, 1,354°mmol), una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1,5 ml, 1,354°mmol) y aducto bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-DCM (0,111 g, 0,135°mmol), después se llenó con 1,4-dioxano (7 ml). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno en ella, se agitó a 100 °C durante 1 hora en irradiación con microondas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: del 0 al 60 % de AcOEt en hexanos) proporcionó {(2S,4R)-1-acetil-6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil}carbamato de 1-metiletilo (327 mg, 0,766°mmol, 56,6 %).

35 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,02 min, [M+H]<sup>+</sup> = 427,18

**Intermedio 96**

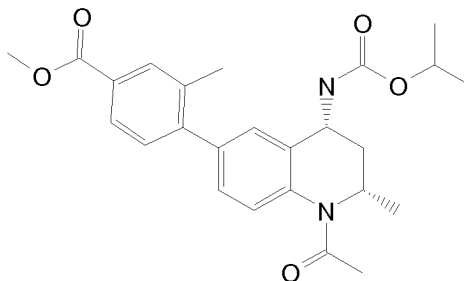
4-[(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoato de metilo



5 Se añadió 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-  
 metilbenzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 97) (320 mg, 0,730<sup>o</sup>mmol) a una suspensión fría  
 (baño de hielo) de cloruro de aluminio (370 mg, 2,77<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml). La reacción se agitó a  
 aproximadamente 0 °C durante 30 min, después se trató con una solución de metanol (0,320 ml) y trietilamina  
 (1,230 ml, 8,82<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a aproximadamente 0 °C durante 20 min y  
 después se diluyó con EtOAc (25 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). La mezcla de reacción se  
 10 filtró a través de celite y los residuos insolubles se lavaron con EtOAc (15 ml) y una solución acuosa saturada de  
 NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Los residuos de aluminio filtrados se suspendieron en MeOH y se sometieron a ultrasonidos. La  
 suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco. Este  
 sólido se cargó en un cartucho SCX 20 G y se eluyó con MeOH y después con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Las fracciones de  
 amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-[(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-  
 15 tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoato de metilo (145 mg, 56 %).  
 CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,72 min, [M+H]<sup>+</sup> = 336,13

**Intermedio 97**

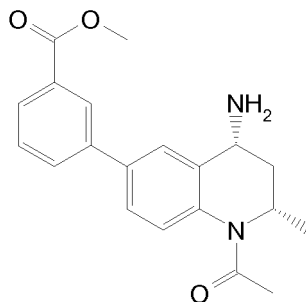
4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoato de metilo



20 Un matraz se cargó con 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,449 g,  
 1,625<sup>o</sup>mmol), [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una  
 preparación véase el Intermedio 100) (0,5 g, 1,354<sup>o</sup>mmol), bicarbonato de sodio (solución saturada) (1,5 ml,  
 1,354<sup>o</sup>mmol) y aducto bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-DCM (0,111 g, 0,135<sup>o</sup>mmol) después se llenó con  
 1,4-dioxano (7 ml). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno en ella, se agitó a 100 °C durante 1  
 hora en irradiación de microondas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a  
 25 través de celite y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml) y las fases se  
 separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml) se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La  
 purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: del 0 al 60 % de AcOEt en  
 hexanos) proporcionó 4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-  
 30 metilbenzoato de metilo (337 mg, 0,769<sup>o</sup>mmol, 56,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.  
 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,12 min, [M+H]<sup>+</sup> = 439,17

**Intermedio 98**

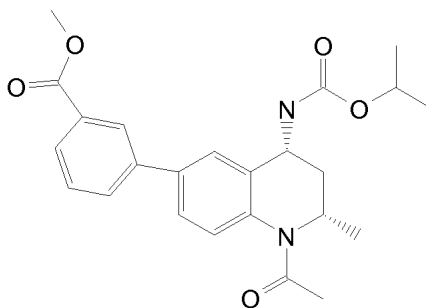
3-[(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo



5 Se añadió 3-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 99) (319 mg, 0,751°mmol) a una suspensión fría (baño de hielo) de cloruro de aluminio (381 mg, 2,86°mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante 30 min y después se trató con una solución de metanol (0.400 ml) y trietilamina (1,266 ml, 9,09°mmol). La reacción se agitó adicionalmente a aproximadamente 0 °C durante 20 min y después se diluyó con EtOAc (35 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (35 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los residuos insolubles se lavaron con EtOAc (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). Los residuos de aluminio filtrados se suspendieron en MeOH y se sometieron a ultrasonidos. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir un sólido de color blanco que se cargó en un cartucho SCX de 20 g y se eluyó con MeOH y después con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar -[(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo (50 mg, 20 %). CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 0,68 min, [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 322,11

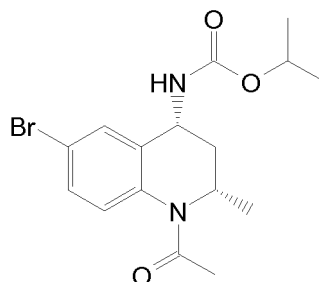
**Intermedio 99**

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

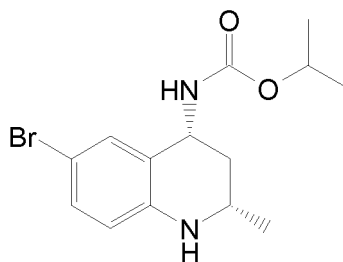


20 Un matraz se cargó con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,355 g, 1,354°mmol), [(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinilo]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el Intermedio 100) (0,5 g, 1,354°mmol), una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1,5 ml, 1,354°mmol) y aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,111 g, 0,135°mmol), después se llenó con 1,4-dioxano (7 ml) y la mezcla resultante se desgasificó por burbujeo de nitrógeno en ella, después se agitó a 100 °C durante 1 hora en irradiación por microondas antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó en MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo sobre SP4 usando un cartucho de sílice 50G (gradiente: del 20 al 80 % en AcOEt en hexanos) proporcionó 3-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(((1-metiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo (319 mg, 55 %). CLEM (Procedimiento A): Tiempo de retención 1,10 min, [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 425,27

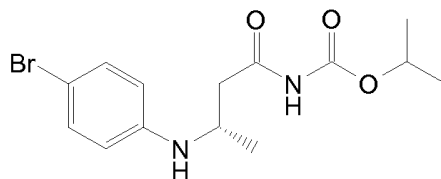
30

**Intermedio 100**[(2S,4R)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

- 5 Se recogió [(2S,4R)-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el Intermedio 101) (14,1 g, 43,1<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (400 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió piridina (10,46 ml, 129<sup>o</sup>mmol), después cloruro de acetilo (4,60 ml, 64,6<sup>o</sup>mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se repartió entre EtOAc (2000 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (800 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera (1500 ml de cada uno) y después se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color púrpura. El producto en bruto se recogió en el mínimo de DCM y se aplicó a una columna Companion XL 330g y se eluyó con un gradiente del 12 al 63 % de acetato de etilo en ciclohexano para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (12,37 g).
- 10 CLEM (Procedimiento B): T<sub>R</sub> = 1,03, MH<sup>+</sup> = 369  
[alfa]D = +281,1025 ° (T = 20,7 °C, células 10<sup>o</sup>mm, c = 0,508 g/100ml, etanol).

**Intermedio 101**(2S,4R)-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1-metiletilo

- 20 Se recogió {(3S)-3-[(4-bromofenil)amino]butanoil}carbamato de 1-metiletilo (para una preparación véase el Intermedio 102) (17,9 g, 52,2<sup>o</sup>mmol) en etanol (150 ml) y se enfrió hasta por debajo de -10 °C (temperatura interna) en un baño de CO<sub>2</sub>/acetona. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,381 g, 36,5<sup>o</sup>mmol) seguido de hexahidrato de cloruro de magnesio (11,35 g, 55,8<sup>o</sup>mmol) en agua (25 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C. La mezcla se dejó en agitación a <0 °C durante 1 hora después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La suspensión espesa resultante se vertió en una mezcla de ácido cítrico (25,05 g, 130<sup>o</sup>mmol), HCl (1 M en agua, 205 ml, 205<sup>o</sup>mmol) y diclorometano (DCM) (205 ml). La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CLEM no mostró ningún material de partida restante por lo que las fases se separaron y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color marrón claro (14,1 g).
- 25 CLEM (Procedimiento B): T<sub>R</sub> = 1,13, MH<sup>+</sup> = 327

**Intermedio 102**{(3S)-3-[(4-bromofenil)amino]butanoil}carbamato de 1-metiletilo

30 Se recogió (3S)-3-[(4-bromofenil)amino]butanamida (para una preparación véase el intermedio 103, 24,9 g, 97<sup>o</sup>mmol) en acetato de etilo (850 ml) y se enfrió a <-9 °C (temperatura interna). Se añadió cloroformiato de isopropilo (116 ml, 116<sup>o</sup>mmol, Aldrich) seguido de la adición lenta de terc-butóxido de litio (18,61 g, 232<sup>o</sup>mmol) en

tetrahidrofurano (THF) (232 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La reacción se agitó durante 30 min después se comprobó mediante CLEM que mostró una reacción completa. La mezcla se repartió entre EtOAc (1000 ml) y HCl 2 N (2000 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (2000 ml) y después se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón (17,9 g).

CLEM (Procedimiento B): T<sub>R</sub> = 1,09, MH<sup>+</sup> = 343

Procedimiento alternativo

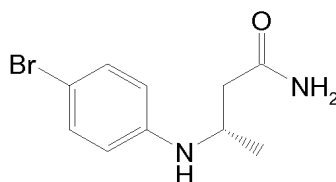
Se agitó (2E)-2-butenoilcarbarnato de 1-metiletilo (Intermedio 106, 9,38 g, 54,8°mmol) en tolueno (281 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió (R-BINAP)ditriflatobis(acetonitrilo)paladio(II) (Intermedio 50, 3,35 g, 3,01°mmol). El catalizador formó una bola gomosa, la solución se volvió una mezcla de color amarillo opaca y se agitó durante 20 min. Se añadió 4-bromoanilina (14,14 g, 82°mmol), la solución se volvió de un color marrón claro transparente y el catalizador gomoso se disolvió adicionalmente. La mezcla se agitó durante 16 h.

De forma similar un segundo lote de (2E)-2-butenoilcarbarnato de 1-metiletilo (Intermedio 106, 8,51 g, 49,7°mmol) se agitó en tolueno (255 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió (R-BINAP)ditriflatobis(acetonitrilo)paladio(II) (3,04 g, 2,73°mmol). El catalizador formó una bola gomosa, la solución se volvió una mezcla de color amarillo opaco y se agitó durante 20 min. Se añadió 4-bromoanilina (12,83 g, 74,6°mmol), la solución se volvió de un color marrón claro transparente y el catalizador gomoso se disolvió adicionalmente. La mezcla se agitó durante 16 h. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se cargaron en una columna Redisep de sílice Isco de 1,5 kg. La columna se eluyó con DCM:MeOH (0 % → 0,5 %, 19 VC). Las fracciones limpias que contenían producto se evaporaron a un aceite de color marrón pálido. La mezcla se secó en un horno de vacío durante la noche a 40 °C para proporcionar un sólido de color blanco (24,2 g, 67 % global).

CLEM (Procedimiento C): T<sub>R</sub> = 0,91, MH<sup>+</sup> = 343. ee = 92 %

### **Intermedio 103**

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

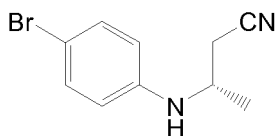


Se recogió (3S)-3-[(4-bromofenil)amino]butanonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 104) (17,3 g, 72,4°mmol) en tolueno (500 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (19,28 ml, 362°mmol). La mezcla bifásica se agitó a 60 °C. Después de dos horas, solo permanecía una pequeña cantidad de material de partida según la CLEM así que la reacción se diluyó con agua (500 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se basificó con NaOH 10 N y se extrajo con EtOAc (750 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en forma de un sólido de color crema (17,5 g).

CLEM (procedimiento B): T<sub>R</sub> = 0,77, MH + = 257

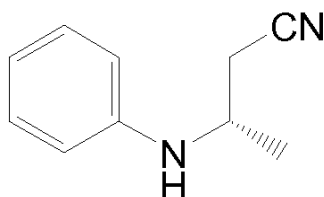
### **Intermedio 104**

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

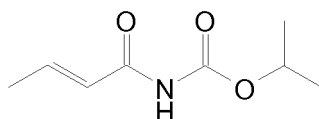


Se recogió (3S)-3-(fenilamino)butanonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 105) (11,3526 g, 70,9°mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (200 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió NBS (12,61 g, 70,9°mmol) y la reacción se agitó. Después de 20 min, la reacción se repartió entre EtOAc (1000 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 2 M, 2 veces, agua y salmuera (500 ml de cada uno) y después se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color crema (17,3 g).

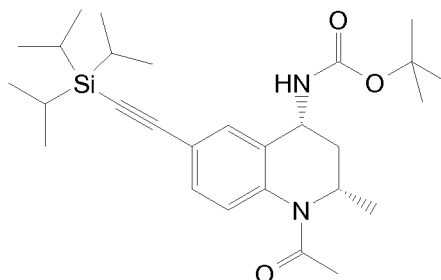
CLEM (Procedimiento B): T<sub>R</sub> = 1,05, MH + = 239

**Intermedio 105**(3S)-3-(fenilamino)butanonitrilo

5 Se combinaron (3S)-3-Aminobutanonitrilo (8,6 g, 102°mmol, puede prepararse como se describe en la Solicitud Internacional PCT 2005100321), bromobenceno (16,16 ml, 153°mmol) y carbonato de cesio (50,0 g, 153°mmol) en tolueno (100 ml), se agitaron en atmósfera de nitrógeno durante 45 min. Se combinaron ácido fenilborónico (0,187 g, 1,534°mmol, Aldrich), acetato de paladio (II) (0,188 g, 0,837°mmol, disponible de Aldrich) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,443 g, 1,125°mmol, disponible de Aldrich) en tetrahidrofurano (THF) (6,67 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agitaron durante 45 min. La solución de THF se añadió a la solución de tolueno y la  
10 reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (300 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (500 ml cada uno) y después se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un aceite de color naranja. El producto en bruto se recogió en un mínimo de DCM, se aplicó a una columna Companion XL de 330 g y se eluyó con acetato de etilo al 5 % en ciclohexano durante 1 VC, después, con acetato de etilo al 5-30 % durante 12 VC, después se mantuvo al 30 % durante 3 VC; recolección por UV; fracciones de  
15 450 ml. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (11,3526 g).  
CLEM (procedimiento B): T<sub>R</sub> = 0,87, MH + = 161

**Intermedio 106**(2E)-2-butenoilcarbamato de 1-metiletilo

20 Se cargó carbamato isopropílico (30 g, 291°mmol, disponible de TCI) en un vaso Lara de 3 l y se añadió tetrahidrofurano seco (THF) (150 ml). Se añadió cloruro de (2E)-2-butenoilo (31,2 ml, 326°mmol, disponible de Aldrich) en atmósfera de nitrógeno y la camisa se enfrió a -30 °C. Cuando la temperatura de la solución alcanzó -17 °C, se añadió terc-butóxido de litio 1 M (655 ml, 655°mmol) mediante una bomba peristáltica durante 2 horas, manteniendo la temperatura de reacción entre -10 °C y -18 °C. Una vez que la adición se completó, la mezcla se completó, la mezcla se agitó durante 30 minutos y se llevó a 0 °C. Se añadieron éter dietílico (450 ml) y HCl 1 M (375 ml) y la mezcla se llevó a 20 °C con agitación vigorosa. Se detuvo la agitación, las fases se dejaron separar y la fase acuosa se retiró. Se añadió salmuera (375 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. Se detuvo la agitación, las fases se dejaron separar y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó a un aceite de color marrón (60 g). La mezcla se cargó en una columna de sílice Biotage 40+M y se eluyó con DCM:acetato de etilo (1:1 a 0:1, 10 VC). El producto que contenía las fracciones se evaporaron a sequedad y se cargó en una columna de sílice Isco Redisep de 1500 g y se eluyó con un gradiente del 0 al 40 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones limpias que contenían producto se evaporaron a un sólido de color blanquecino (15,41 g).  
30 CLEM (Procedimiento C): T<sub>R</sub> = 0,68, MH + = 172

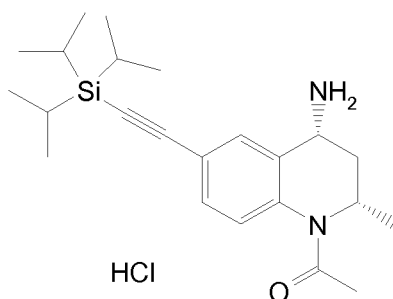
**Intermedio 107**((2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-[(tris(1-metiletil)silil]etilil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Un matraz se cargó con [(2*S*,4*R*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación ver Intermedio 50) (2 g, 5,22°mmol), yoduro de cobre (I) (0,099 g, 0,522°mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,366 g, 0,522°mmol), después se llenó con *N,N*-dimetilformamida (DMF) (30 ml), etinil[tris(1-metiletil)il]silano (25 ml, 113°mmol) y trietilamina (29,1 ml, 209°mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Después se añadieron etinil[tris(1-metiletil)il]silano (5 ml, 22,6°mmol) y trietilamina (5 ml, 35,9°mmol) y la mezcla resultante se agitó de nuevo durante 4 horas a 90 °C en atmósfera de nitrógeno, después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte de los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y agua/salmuera 1:1 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua/salmuera 1:1, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 220 G, (gradiente: del 10 al 50 % de AcOEt en hexanos) proporcionó ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[[tris(1-metiletil)il]etinil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,19 g, 4,52°mmol, rendimiento del 87 %) en forma de una espuma de color marrón. CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,72 min, [M-H]<sup>-</sup>= 483,40

### 15 **Intermedio 108**

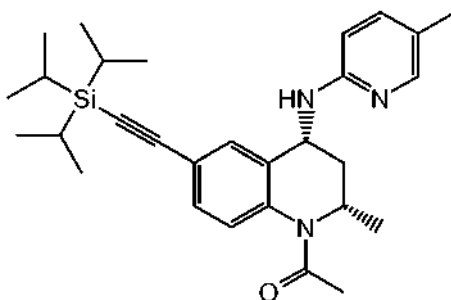
Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-Acetil-2-metil-6-[[tris(1-metiletil)il]etinil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina



Una solución de ((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[[tris(1-metiletil)il]etinil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 107) (1,96 g, 4,04°mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente se trató con HCl (4 N en dioxano, 20 ml, 80°mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 7 h, después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O, después se filtró y se secó al vacío doméstico para proporcionar clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[[tris(1-metiletil)il]etinil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina (1,28 g, 3,04°mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco. Las aguas madres se concentraron al vacío para proporcionar clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[[tris(1-metiletil)il]etinil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina (396 mg, 0,940°mmol, rendimiento del 23,26 %) en forma de una espuma de color amarillo muy pálido. CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,57 min, [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 368,23

### 30 **Intermedio 109**

(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-*N*-(5-metil-2-piridinil)-6-[[tris(1-metiletil)il]etinil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina



Una cantidad de tolueno se desgasificó al vacío doméstico durante 10 min con varias inactivaciones con nitrógeno.

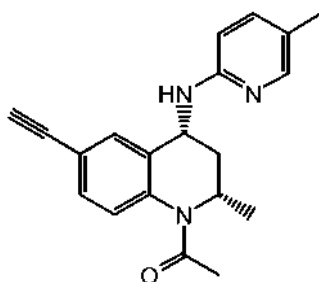
Un matraz se cargó con clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[[tris(1-metiletil)il]etinil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 108) (130 mg, 0,309°mmol), 2-bromo-5-metilpiridina (159 mg, 0,926°mmol), terc-butóxido de sodio (148 mg, 1,544°mmol), 2-(dimetilamino)-2'-(diclohexilfosfina)bifenilo (DavePhos) (243 mg, 0,617°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (283 mg, 0,309°mmol) y después se lavó con nitrógeno y se llenó con tolueno desgasificado (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El material insoluble se lavó con AcOEt y el filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se repartió entre agua y AcOEt y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después

con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 13 al 63 % de AcOEt en hexanos) proporcionó (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-*N*-(5-metil-2-piridinil)-6-[[tris(1-metiletil)silil]etnil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (120 mg, 0,252°mmol, rendimiento del 82 %) en forma de una espuma de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,71 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,27$

#### **Intermedio 110**

(2*S*,4*R*)-1-Acetil-6-metil-*N*-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

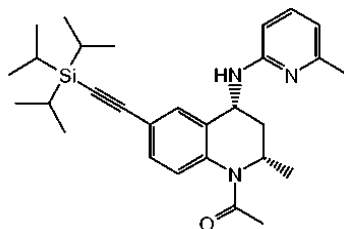


10 A solución de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-*N*-(5-metil-2-piridinil)-6-[[tris(1-metiletil)silil]etnil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 109) (135 mg, 0,284°mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) a temperatura ambiente se trató con TBAF (1 N en THF, 0,341 ml, 0,341°mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min y después la mayor parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: del 5 al 25 % de (MeOH al 20 % en DCM) en DCM) proporcionó (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-etnil-2-metil-*N*-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (70 mg, 0,219°mmol, rendimiento del 77 %) en forma de una espuma de color naranja.

15 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,03 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320,16$

#### **Intermedio 111**

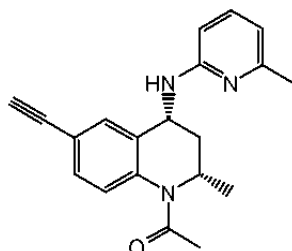
20 (2*S*,4*R*)-1-Acetil-6-metil-*N*-(5-metil-2-piridinil)-6-[[tris(1-metiletil)silil]etnil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



Se desgasificó tolueno solo en vacío doméstico durante 10 minutos con varias inactivaciones con nitrógeno.

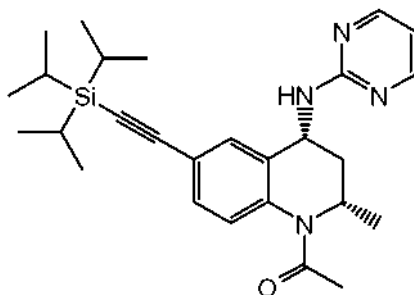
25 Un matraz se cargó con clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[[tris(1-metiletil)silil]etnil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 108) (200 mg, 0,475°mmol), terc-butóxido de sodio (228 mg, 2,375°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (435 mg, 0,475°mmol) y 2-(dimetilamino)-2'-(diclohexilfosfino)bifenilo (DavePhos) (374 mg, 0,950°mmol) y después se llenó con tolueno desgasificado (6 ml) y la mezcla resultante se trató con 2-bromo-6-metilpiridina (0,162 ml, 1,425°mmol), después se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y AcOEt. Las dos capas se filtraron a través de celite después se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 13 al 63 % de AcOEt en hexanos) proporcionó (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-*N*-(6-metil-2-piridinil)-6-[[tris(1-metiletil)silil]etnil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (280 mg, 0,589°mmol, rendimiento del 124 %) contaminada con residuos de ligando de paladio en forma de una espuma de color marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,26 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,3$

**Intermedio 112**(2S,4R)-1-acetil-6-metil-N-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

5 Una solución de (2S,4R)-1-acetil-2-metil-N-(6-metil-2-piridinil)-6-[[tris(1-metiletil)ilil]etiril]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 111) (0,226 g, 0,475°mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) a temperatura ambiente se trató con TBAF (1 N en THF, 0,570 ml, 0,570°mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min y después la mayor parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: del 5 al 25 % de (MeOH al 20 % en DCM) en DCM) proporcionó (2S,4R)-1-acetil-6-etinil-2-metil-N-(6-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina en forma de una espuma de color naranja.

10 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,05 min, [M+H]<sup>+</sup> = 320,17

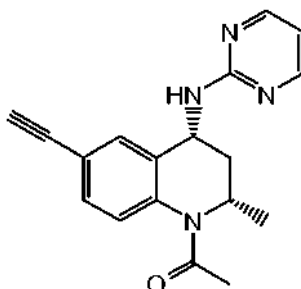
**Intermedio 113**(2S,4R)-1-Acetil-2-metil-N-2-pirimidinil-6-[[tris(1-metiletil)ilil]etiril]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

15 Se desgasificó tolueno solo en vacío doméstico durante 10 minutos con varias inactivaciones con nitrógeno.

Un matraz se cargó con clorhidrato de (2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-[[tris(1-metiletil)ilil]etiril]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 108) (295 mg, 0,7°mmol), 2-bromopiridina (334 mg, 2,100°mmol), terc-butóxido de sodio (336 mg, 3,50°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (641 mg, 0,700°mmol) y 2-(dimetilamino)-2'-(diclohexilfosfino)bifenilo (DavePhos) (551 mg, 1,400°mmol), después se llenó con tolueno (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y AcOEt. Las dos capas se filtraron a través de celite y después se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y la fase orgánica combinada se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 13 al 63 % de AcOEt en hexanos) proporcionó (2S,4R)-1-acetil-2-metil-N-2-pirimidinil-6-[[tris(1-metiletil)ilil]etiril]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (220 mg, 0,475°mmol, rendimiento del 67,9 %) en forma de una espuma de color marrón.

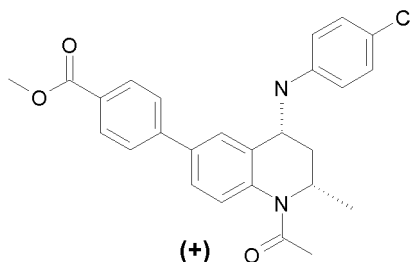
20

25 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 1,58 min, [M+H]<sup>+</sup> = 463,3

**Intermedio 114**(2S,4R)-1-acetil-6-etinil-2-metil-N-2-pirimidinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

5 Una solución de (2S,4R)-1-acetil-2-metil-N-2-pirimidinil-6-[[tris(1-metiletil)silil]etinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 113) (220 mg, 0,475<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) a temperatura ambiente se trató con TBAF (1 N en THF, 0,571 ml, 0,571<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min y después la mayor parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando una columna G 10 (gradiente: del 5 al 25 % de (MeOH al 20 % en DCM) en DCM) proporcionó (2S,4R)-1-acetil-6-etinil-2-metil-N-2 pirimidinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina en forma de una espuma de color naranja.

10 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,85 min, [M+H]<sup>+</sup> = 307,13

**Ejemplo 1**4-{1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]1-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoato de metilo

15 A un matraz cargado con el intermedio 38 (800 mg, 2,4<sup>o</sup>mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió 4-clorobromobenceno (501 mg, 2,6<sup>o</sup>mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (87 mg, 0,09<sup>o</sup>mmoles), NaO<sup>t</sup>Bu (319 mg, 3,3<sup>o</sup>mmol) y 2'-(diclohexilfosfanil)-N,N-dimetil-2-bifenilamina (74 mg, 0,19<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas y 3 horas adicionales a reflujo. La mezcla se vertió en agua y se acidificó tras la adición de HCl 1 N. La extracción se realizó con EtOAc (75ml, 2 veces) y las fases orgánicas se lavaron con agua y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, la concentración a presión reducida y la purificación mediante cromatografía en columna eluyendo con C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>/EtOAc: 80/20 se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (350 mg).

20 RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,2 (d, 3 H) 1,35 (m, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,7 (m, 1 H) 3,95 (s, 3H), 4,25 (m, 1 H) 4,95 (m, 1 H) 6,6 (d, 2 H) 7,15 (d, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,55 (m, 4 H), 8,1 (d, 2H)

25 CL/EM: m/z 449 [M+H]<sup>+</sup> y 447 [M-H]<sup>-</sup> T<sub>R</sub> = 3,67 min. [α]<sub>D</sub> = +326 (c = 0,98 g/cl, EtOH) El compuesto del título eluyó a los 22,58 min mediante HPLC como el segundo pico usando una columna CHIRACEL OD (250 × 4,6<sup>o</sup>mm, 10μm) con hexano/etanol 90/10 como la fase móvil. Se aplicó un caudal de 1 ml/min y se inyectaron 10 μl de muestra preparada con la dilución de 1 mg del compuesto del título en 1 ml de eluyente. La detección del compuesto se realizó con longitudes de onda de UV de 210 y 254 nm. El otro enantiómero se salió a los 15,46 min.

30 Los Ejemplos 2 a 5 se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 1 usando el derivado de bromuro de arilo apropiado y las condiciones de precipitación o recristalización adecuadas (véase la Tabla 5):

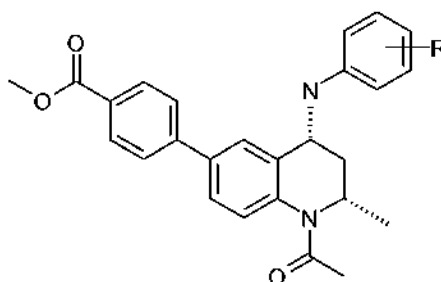
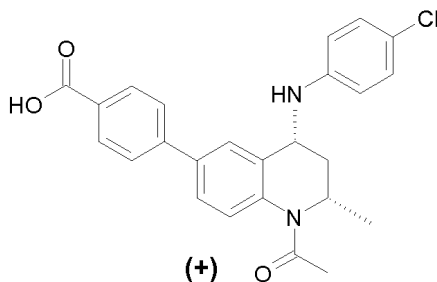


Tabla 5

Ejemplo	R	Datos físicos
2	4-F	CL/EM: m/z 431 [M-H] <sup>-</sup> , T <sub>R</sub> = 4,09 min
3	4-CH <sub>3</sub>	CL/EM: m/z 429 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 3,58 min
4	4-CF <sub>3</sub>	CL/EM: m/z 481 [M-H] <sup>-</sup> , T <sub>R</sub> = 3,62 min
5	3-CF <sub>3</sub>	CL/EM: m/z 481 [M-H] <sup>-</sup> , T <sub>R</sub> = 3,64 min

**Ejemplo 6 Procedimiento 1**5 Ácido 4-(2*S*,4*R*)-{1-acetil-4-[4-clorofenil]amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico

Una solución del ejemplo 1 (320 mg, 0,73<sup>o</sup>mmol) en EtOH (10 ml) y NaOH 1 N (1,5 ml, 1,5<sup>o</sup>mmol) se calentó a reflujo. Después de 1 hora, un control por TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla en bruto se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en agua (10 ml). La acidificación de la mezcla a pH = 3 se realizó mediante la adición de una solución de HCl 1 N. Los materiales orgánicos se extrajeron con EtOAc (25 ml, 3 veces) y la fase orgánica combinada, y se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración al vacío el residuo se recogió en una mezcla DCM/hexano para proporcionar un sólido de color rojo después de la filtración. El compuesto se recristalizó en EtOAc, se filtró y se lavó con iPr<sub>2</sub>O. El polvo de color blanco resultante se solubilizó en MeOH/H<sub>2</sub>O, se concentró a sequedad y se recogió con H<sub>2</sub>O. Finalmente, la filtración del precipitado proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (147 mg), pf: 275 °C.

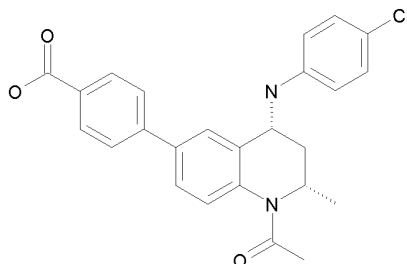
EMAR calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl (M-H)<sup>-</sup> 433,1319, Encontrado: 433,1299. T<sub>R</sub>: 2,21 min  
 RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,2 (d, 3 H) 1,35 (m, 1 H) 2,3 (s, 3 H) 2,7 (m, 1 H) 4,25 (dd, 1 H) 4,95 (m, 1 H) 6,65 (d, 2 H) 7,15 (d, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,55 (m, 4 H), 8,15 (d, 2H)  
 [α]<sub>D</sub> = + 395 (c = 0,96 g/cl, EtOH) medida en la fase de recristalización en EtOAc.

El compuesto del título eluyó a los 4,51 min mediante HPLC como primer pico usando una columna Chiralpak IA (250 × 4,6<sup>o</sup>mm, 5 μm) con metil óxido de terc-butilo (MTBE) + TFA al 0,1 %/etanol: 90/10 como fase móvil. Se aplicó un caudal de 1 ml/mn y se inyectaron 10 μl de muestra preparada con la dilución de 1 mg del compuesto del título en 1 ml de eluyente. La detección del compuesto se realizó con longitudes de onda de UV de 210 y 254 nm. El otro enantiómero salió a los 5,92 min

25

**Ejemplo 6 Procedimiento 2**

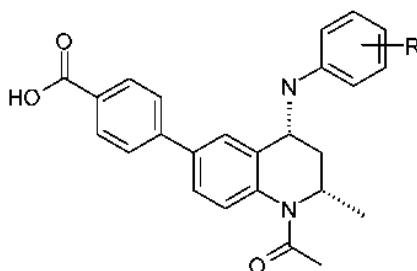
Ácido 4-{(2*S*,4*R*)-1-Acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico



5 Se disolvió 4-{(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoato de etilo (para una preparación véase el Ejemplo 158) (5,41 g, 11,69<sup>o</sup>mmol) en etanol (100 ml) y la solución se trató con solución acuosa de NaOH 2 M (50 ml, 100<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente (atmósfera de aire) durante aproximadamente 2 h, después la mayor parte del etanol se retiró al vacío. La solución de color amarillo resultante se diluyó con agua (dando como resultado la formación de un precipitado de color amarillo aceitoso). La fase acuosa se lavó dos veces con DCM (que no disolvió el precipitado formado previamente) y después se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N a pH 1 y se extrajo dos veces con AcOEt. Las fases de AcOEt combinadas se lavaron con salmuera, se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. La espuma de color amarillo residual se trituró con Et<sub>2</sub>O durante aproximadamente 1 h. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al aire para proporcionar ácido 4-{(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico (4,41 g, 10,1<sup>o</sup>mmol, 87 %) en forma de un sólido de color crema.

15 CLEM (alto pH): Tiempo de retención 1,08 min, [M-H]<sup>-</sup>= 433.16

Los Ejemplos 7 a 10 se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 6 Procedimiento 1 (véase la Tabla 6):



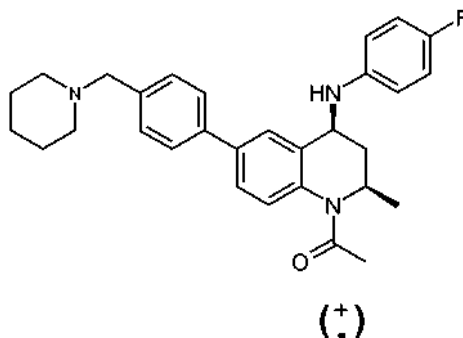
20

Tabla 6

Ejemplo	R	A partir del Ejemplo	Datos físicos
7	4-F	2	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Teórico: 419,1771 Encontrado: 419,1756 T <sub>R</sub> : 2,10 min ee = 97,2 %
8	4-CH <sub>3</sub>	3	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Teórico: 415,2021 Encontrado: 415,2042 T <sub>R</sub> : 2,14 min ee > 99 %
9	4-CF <sub>3</sub>	4	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Teórico: 469,1739 Encontrado: 469,1754 T <sub>R</sub> : 2,28 min ee > 99 %
10	3-CF <sub>3</sub>	5	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Teórico: 469,1739 Encontrado: 469,1772 T <sub>R</sub> : 2,24 min ee = 95,4 %

**Ejemplo 11**

1-Acetil-2-metil-N-(4-fluorofenil)-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 5 La mezcla resultante de color azul oscuro a turquesa del intermedio 25 (188 mg, 0,5<sup>o</sup>mmol), ácido 4-fluoro-fenil borónico (210 mg, 1,5<sup>o</sup>mmol), acetato cúprico anhidro (135 mg, 0,75<sup>o</sup>mmol), trietilamina (156 mg, 1,5<sup>o</sup>mmol) en DCM seco (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 48 a 72 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y, si era necesario, se añadió un equivalente adicional de ácido borónico y trietilamina, y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante más de 12 horas. Esta operación se repitió hasta que la cantidad del producto esperado superó la proporción que queda del intermedio de partida. La mezcla resultante se vertió en agua (15 ml) y la fase orgánica se extrajo con DCM (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de tolueno/isopropilamina 95/5 y precipitó en DCM/hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (53 mg, 22 %), pf: 106 °C.
- 10 EMAR calculado para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 472,2764, Encontrado: 472,2786. T<sub>R</sub>: 3,04 min

- 15 Los ejemplos 12 a 34 se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 11 usando el derivado de ácido borónico apropiado y las condiciones de precipitación o recristalización adecuadas (véase la Tabla 7):

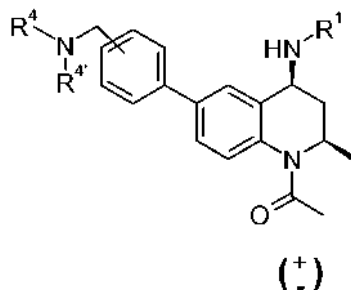











Tabla 7

En la que Ph representa fenilo, Me representa metilo y Py representa piridinilo				
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> NR <sup>4'</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
12	4-CF <sub>3</sub> -Ph	4-	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> M <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 522,2732 Encontrado: 522,2692 T <sub>R</sub> : 3,18 min PF: 104 °C
13	4-OMe-Ph	4-	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 484,2964 Encontrado: 484,2929 T <sub>R</sub> : 2,78 min PF: 80 °C









20

(Continuación)

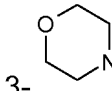
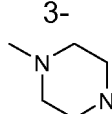
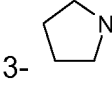
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> NR <sup>4</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
14	4-Cl-Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>3</sub> O Teórico: 488,2469 Encontrado: 488,2491 T <sub>R</sub> : 3,34 min PF: 128 °C
15	4-CH <sub>3</sub> -Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 468,3015 Encontrado: 468,2986 T <sub>R</sub> : 3,15 min PF: 90 °C
16	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 512,2913 Encontrado: 512,2862 T <sub>R</sub> : 2,77 min PF: 109 °C
17	Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 454,2858 Encontrado: 454,2832 T <sub>R</sub> : 2,92 min PF: 100 °C
18	3-Cl-Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>3</sub> O Teórico: 488,2469 Encontrado: 488,2467 T <sub>R</sub> : 3,13 min PF: 150 °C
19	3-CH <sub>3</sub> -Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 468,3015 Encontrado: 468,3008 T <sub>R</sub> : 3,08 min PF: 140 °C
20	3-F-Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>3</sub> O Teórico: 472,2764 Encontrado: 472,2770 T <sub>R</sub> : 3,13 min PF: 172 °C
21	3,3-CF <sub>3</sub> -Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> M <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 522,2732 Encontrado: 522,2747 T <sub>R</sub> : 3,41 min PF: 196 °C
22	4F,3CH <sub>3</sub> -Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>31</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>3</sub> O Teórico: 486,2921 Encontrado: 486,2935 T <sub>R</sub> : 3,18 min PF: 140 °C



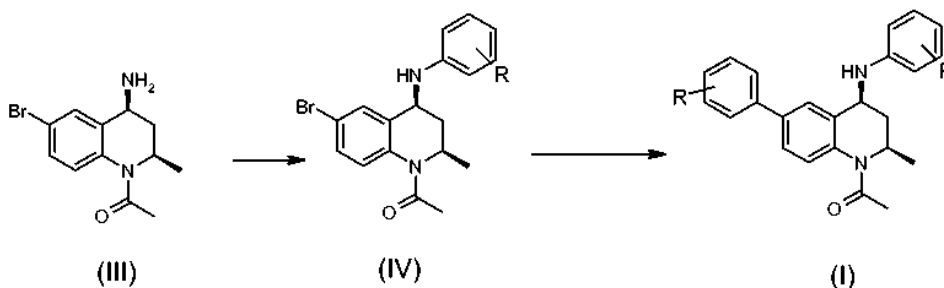
(Continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> NR <sup>4</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
23	3Cl, 4OMe-Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>31</sub> H <sub>36</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 518,2574 Encontrado: 518,2596 T <sub>R</sub> : 2,98 min PF: 89 °C
24	3Cl,4-Cl-Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 522,2079 Encontrado: 522,2032 T <sub>R</sub> : 3,37 min PF: 164 °C
25	3-Cl,5-Cl-Ph	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 522,2079 Encontrado: 522,2024 T <sub>R</sub> : 3,46 min PF: 203 °C
26	3-Py	4- 	25	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>29</sub> H <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O Teórico: 455,2811
				Encontrado: 455,2788 T <sub>R</sub> : 2,35 min PF: 170 °C
27	Ph	4- 	28	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 440,2702 Encontrado: 440,2664 T <sub>R</sub> : 2,63 min PF: 96 °C
28	Ph	4- 	26	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 456,2652 Encontrado: 456,2619 T <sub>R</sub> : 2,98 min PF: 80 °C
29	Ph	4- 	27	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O Teórico: 469,2967 Encontrado: 469,2939 T <sub>R</sub> : 2,91 min PF: 110 °C
30	Ph	3- 	31	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 454,2858 Encontrado: 454,2867 T <sub>R</sub> : 3.05 min

(Continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> NR <sup>4</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
31	Ph		32	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 456,2652 Encontrado: 456,2620 T <sub>R</sub> : 3,02 min
32	Ph	3-N(Me) <sub>2</sub>	33	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 414,2545 Encontrado: 414,2565 T <sub>R</sub> : 2,8 min 72 °C
33	Ph		29	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O Teórico: 469,2967 Encontrado : 469,2982 T <sub>R</sub> : 2,92 min
34	Ph		30	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 440,2702 Encontrado: 440,2640 T <sub>R</sub> : 2,71 min

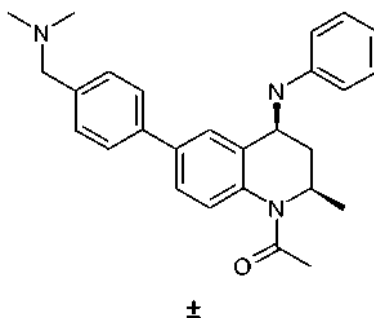
Los Ejemplos 35 a la 61 se prepararon usando la metodología general del esquema a continuación:



5 en el que los grupos R pertenecen a las definiciones generales proporcionadas para los sustituyentes pertinentes en los compuestos de fórmula (I).

### Ejemplo 35

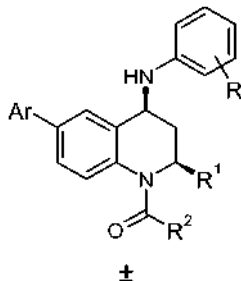
1-acetil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-metil-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



10 A una solución del intermedio 39 (100 mg, 0,28 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml), se le añadieron *N,N*-dimetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metan-amina (100 mg, 0,41 mmol), carbonato de sodio (0,8 ml, solución 2 N en agua) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg) y la mezcla se agitó a reflujo durante 20 horas. Después, el disolvente

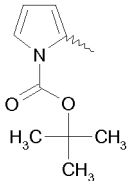
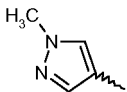
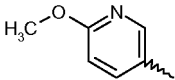
se retiró a presión reducida y se añadió EtOAc (100 ml) al residuo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco después de la trituration en DCM/hexano (38 mg, 33 %), pf: 90 °C.

5 EMAR calculado para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 414,2545 Encontrado: 414,2554. T<sub>R</sub> = 2,81 min

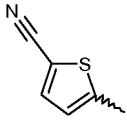

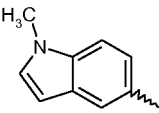



Ejemplo	Ar	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
36	4-Ph-CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	EMAR (M+Na) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>2</sub> Teórico: 409,1892 Encontrado: 409,1899 T <sub>R</sub> : 2,63 min PF: 101,6 °C
37	4-Ph-CN	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	EMAR (MH) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 380,1763 Encontrado: 380,1734 T <sub>R</sub> : 2,63 min PF: 104 °C
38	4-Ph-CO <sub>2</sub> Me	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	EMAR (2 M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>52</sub> H <sub>52</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> inyección directa Teórico: 829,3964 Encontrado: 829,3978 PF: 90 °C
39	Ph	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	EMAR (2 M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>48</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> inyección directa Teórico: 713,3756 Encontrado: 713,3691 PF: 186 °C
40	4-Ph-CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O Teórico: 425,1841 Encontrado: 425,1817 T <sub>R</sub> : 3,44 min
						PF: 85 °C

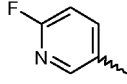
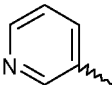
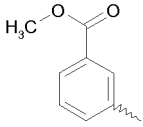
(Continuación)

Ejemplo	Ar	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
41	4-Ph-OMe	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O Teórico: 387,2072 Encontrado: 387,2088 T <sub>R</sub> : 3,22 min PF: 86 °C gomoso
42		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	EMAR (M+Na) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>3</sub> Teórico: 468,2264 Encontrado: 468,2257 T <sub>R</sub> : 3,34 min PF: 94 °C
43	2-Ph-OMe	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl Teórico: 421,1683 Encontrado: 421,1378 T <sub>R</sub> : 3,40 min PF: 173 °C
44	4-Ph-OMe	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl Teórico: 421,1683 Encontrado: 421,1711 T <sub>R</sub> : 3,40 min PF: 180 °C
45	3-Pyr	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O Teórico: 358,1919 Encontrado: 358,1913 T <sub>R</sub> : 2,64 min PF: 181 °C
46	3-Ph-F	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>2</sub> O Teórico: 409,1483 Encontrado: 409,1457 T <sub>R</sub> : 3,46 min PF: 165 °C
47		4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O Teórico: 395,1638 Encontrado: 395,1642 T <sub>R</sub> : 2,71 min PF: 181 °C gomoso
48		4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 422,1635 Encontrado: 422,1627 T <sub>R</sub> : 3,20 min PF: 92,8 °C

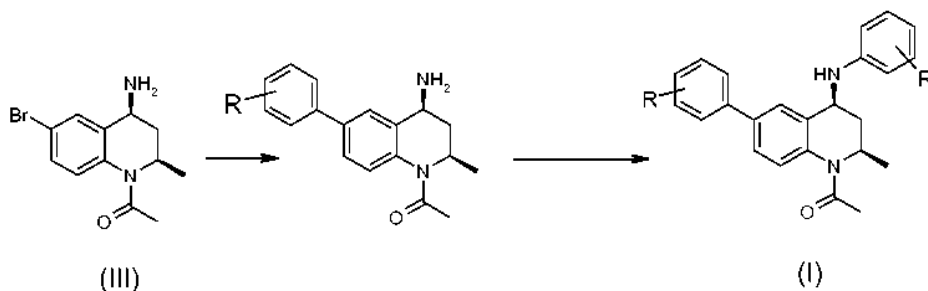
(Continuación)

Ejemplo	Ar	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
49		4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (2M+H) <sup>+</sup> calculado para C <sub>46</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> Teórico: 843,2110 Encontrado: 843,2108 T <sub>R</sub> : 3,28 min PF: 97,2 °C
50		4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> calculado para C <sub>22</sub> H <sub>2</sub> ClN <sub>2</sub> OS Teórico: 397,1141 Encontrado: 397,1175 T <sub>R</sub> : 3,37 min PF: 173,9 °C gomoso
51		4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (2M+H) <sup>+</sup> calculado para C <sub>54</sub> H <sub>52</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 887,3608 Encontrado: 887,3567 T <sub>R</sub> : 3,40 min PF: 156 ° gomoso CC
52		4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> calculado para C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 381,1370 Encontrado: 381,1361 T <sub>R</sub> : 3,21 min
53	4-Ph-CH <sub>3</sub>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> calculado para C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O Teórico: 405,1733
						Encontrado: 405,1703 T <sub>R</sub> : 3,59 min PF: 153 °C
54	4-Ph- <sup>t</sup> Bu	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> calculado para C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O Teórico: 447,2203 Encontrado: 447,2238 T <sub>R</sub> : 3,96 min PF: 194 °C
55	4-Ph-CF <sub>3</sub>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> calculado para C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O Teórico: 459,1451 Encontrado: 459,1407 T <sub>R</sub> : 3,65 min PF: 164 °C

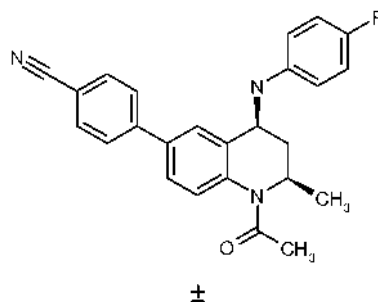
(Continuación)

Ejemplo	Ar	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
56		4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>3</sub> O Teórico: 410,1435 Encontrado: 410,1458 T <sub>R</sub> : 3,11 min PF: 165 °C
57		4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O Teórico: 392,1529 Encontrado: 392,1530 T <sub>R</sub> : 2,87 min PF: 168 °C
58	3-Ph-CH <sub>3</sub>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O Teórico: 405,1733 Encontrado: 404,1764 T <sub>R</sub> : 3,58 min PF: 87,7 °C
59		4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Teórico: 449,1632 Encontrado: 449,1638 T <sub>R</sub> : 3,36 min PF: 98 °C
60	4-Ph-F	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>2</sub> O Teórico: 409,1483 Encontrado: 409,1493 T <sub>R</sub> : 3,39 min
61	4-OMe-Ph	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	41	EMAR (M+H) <sup>+</sup> : calculado para C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 401,2229 Encontrado: 401,2231 T <sub>R</sub> : 3,37 min PF: 90,5 °C

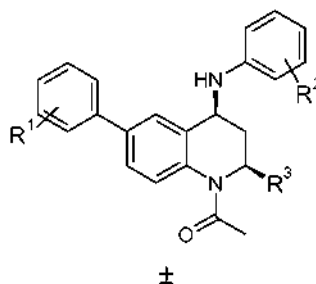
Los Ejemplos 62-85 se prepararon usando la metodología general del esquema a continuación:



5 en el que los grupos R pertenecen a las definiciones generales proporcionadas para los sustituyentes pertinentes en los compuestos de fórmula (I).

**Ejemplo 62**4-{1-acetil-4-[(4-fluorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzonitrilo

- 5 La mezcla resultante de color azul oscuro a turquesa del intermedio 42 (305 mg, 1<sup>o</sup>mmol), ácido 4-fluoro-fenil borónico (420 mg, 3<sup>o</sup>mmol), acetato cúprico anhidro (271 mg, 1,5<sup>o</sup>mmol), trietilamina (156 mg, 1,5<sup>o</sup>mmol) en DCM seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 a 72 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y, si era necesario, se añadió un equivalente adicional de ácido fenil borónico y trietilamina y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante más de 12 horas. Esta operación se repitió hasta que la cantidad del producto esperado superó la proporción restante del intermedio de partida. La mezcla resultante se vertió en agua (15 ml) y la fase orgánica se extrajo con DCM (100 ml). Después de lavarla con amoníaco acuoso (25 ml), HCl 1 N (25 ml) y agua (25 ml), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH 90/10. El residuo gomoso se recogió en hexano caliente y después de la filtración y la evaporación a sequedad se obtuvo el compuesto del título (253 mg), pf: 140 °C.
- 10
- 15 EMAR calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 400,1825 Encontrado: 400,1828 T<sub>R</sub> = 3,09 min



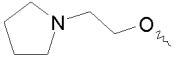
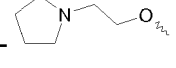
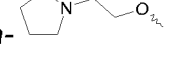

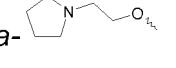
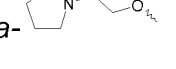
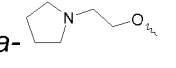
Ejempl o	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
63	4-CN	4-Cl	CH <sub>3</sub>	42	EMAR calculado para C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 416,1530 Encontrado: 416,1500 T <sub>R</sub> : 3,23 min PF: 126 °C
64	4-CN	3-F	CH <sub>3</sub>	42	EMAR calculado para C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O (M-H) <sup>-</sup> Teórico: 398,1669 Encontrado: 398,1712 T <sub>R</sub> : 2,98 min PF: 124 °C

(Continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
65	4-CN	4-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	42	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> M <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (M-H) <sup>-</sup> Teórico: 448,1637 Encontrado: 448,1675 T <sub>R</sub> : 3,17 min PF: 139 °C
66	4-CN	3-Cl	CH <sub>3</sub>	42	EMAR calculado para C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O (M+CH <sub>3</sub> COOH-H) <sup>-</sup> Teórico: 474,1897 Encontrado: 474,1853 T <sub>R</sub> : 3,10 min PF: 142 °C
67	4-CN	3-OMe	CH <sub>3</sub>	42	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> : Teórico: 412,2025 Encontrado: 412,2035 T <sub>R</sub> : 3,03 min PF: 104 °C
68	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	34	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> : Teórico: 449,1632 Encontrado: 449,1644 T <sub>R</sub> : 3,57 min PF: 84 °C
69	4-CN	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	42	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O (M+CH <sub>3</sub> COOH) <sup>+</sup> Teórico: 454,2131 Encontrado: 454,2155 T <sub>R</sub> : 3,17 min PF: 168 °C
70	4-CN	2-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	42	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> : Teórico: 412,2025 Encontrado: 412,2055 T <sub>R</sub> : 3,20 min PF: 192 °C
71	4-CN	4-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	42	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>3</sub> S (M+Na) <sup>+</sup> Teórico: 482,1514 Encontrado: 482,1506 T <sub>R</sub> : 2,61 min PF: 130 °C

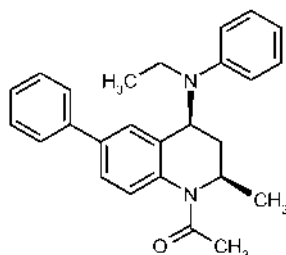


(Continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
72	4-CN	3-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	42	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> M <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (M+H) <sup>+</sup> : Teórico: 450,1793 Encontrado: 450,1833 T <sub>R</sub> : 3,28 min PF: 108 °C
73	<i>para</i> 	<i>Meta</i> -Cl	CH <sub>3</sub>	35	EMAR calculado para C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 504,2418 Encontrado: 504,2472 T <sub>R</sub> : 2,9 min PF: 108 °C
74	<i>para</i> - 	<i>para</i> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 538,2681 Encontrado: 538,2717 T <sub>R</sub> : 3,01 min PF: 155 °C
75	<i>para</i> - 	<i>para</i> -Cl	CH <sub>3</sub>	35	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 504,2418 Encontrado: 504,2467 T <sub>R</sub> : 2,94 min PF: 140 °C
76	<i>para</i> - 	<i>Meta</i> -OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Teórico: 500,2913 Encontrado: 500,2905 T <sub>R</sub> : 2,65 min PF: 104 °C
77	<i>para</i> - 	<i>para</i> -F	CH <sub>3</sub>	35	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> F Teórico: 488,2713 Encontrado: 488,2677 T <sub>R</sub> : 2,73 min PF: 94 °C
78	<i>para</i> - 	<i>para</i> -SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S Teórico: 548,2583 Encontrado: 548,2597 T <sub>R</sub> : 2,28 min PF: 115 °C
79	<i>para</i> - 	<i>meta</i> -F	CH <sub>3</sub>	35	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Teórico: 488,2713 Encontrado: 488,2708 T <sub>R</sub> : 2,76 min PF: 132 °C

(Continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A partir del intermedio	Datos físicos
80	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>para</i> -F	CH <sub>3</sub>	34	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Teórico: 433,1927 Encontrado: 433,1967 T <sub>R</sub> : 3,17 min PF: 95 °C
81	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>meta</i> -OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Teórico: 445,2127 Encontrado: 445,2116 T <sub>R</sub> : 3,07 min PF: 68 °C
82	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	<i>para</i> -CH <sub>3</sub>	34	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Teórico: 438,1818 Encontrado: 438,1815 T <sub>R</sub> : 2,96 min PF: 252 °C
83	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3,4-OCH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub>	34	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Teórico: 459,1926 Encontrado: 459,1942 T <sub>R</sub> : 3,08 min PF: 154 °C
84	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> 4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>Para</i> - <sup>t</sup> Bu	CH <sub>3</sub>	34	EMAR calculado para (M+H) <sup>+</sup> C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Teórico: 471,2648 Encontrado: 471,2683 T <sub>R</sub> : 3,73 min PF: 144 °C
85	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-OMe	CH <sub>3</sub>	34	LC/EM: m/z 445 [M+H] <sup>+</sup> , T <sub>R</sub> = 3,51min
86	4-OMe	4-Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	36	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> : Teórico: 435,1839 Encontrado: 435,1861 T <sub>R</sub> : 3,49 min PF: 108 °C

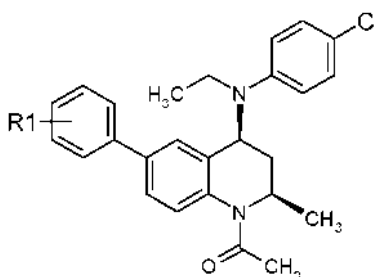
**Ejemplo 87**1-acetil-N-etil-2-metil-N, 6-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

5 A una solución del ejemplo 39 (96 mg, 0,27<sup>o</sup>mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se le añadió acetaldehído (20  $\mu$ l, 0,35<sup>o</sup>mmol), NaHB(OAc)<sub>3</sub> y ácido acético (30  $\mu$ l, 0,54<sup>o</sup>mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CL/EM y se añadieron porciones adicionales de aldehído, NaHB(OAc)<sub>3</sub> y ácido acético hasta la finalización total de la reacción. Después del consumo total de la amina de partida la mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Los extractos orgánicos se extrajeron con DCM, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la

10 concentración a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM y se recristalizó en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (85 mg, 82 %), pf: 121 °C.

EMAR calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 385,2280 Encontrado: 385,2298 T<sub>R</sub> = 3,70 min.

Los Ejemplos 88 a 90 se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 87:

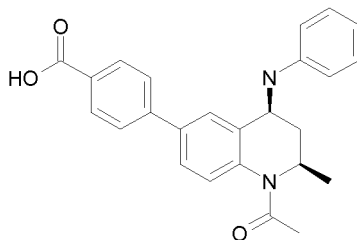


15

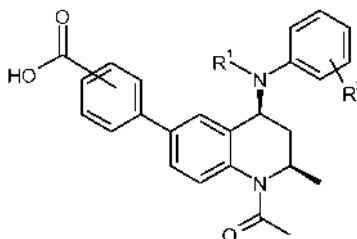
Ej	R <sup>1</sup>	A partir del ejemplo	Datos físicos
88	para-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>8</sub>	119	EMAR calculado para C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 491,2101 Encontrado: 491,2125 T <sub>R</sub> : 3,88 min PF: 84 °C
89	para-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	68	EMAR calculado para C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 477,1945 Encontrado: 477,1988 T <sub>R</sub> : 3,74 min
90	meta-CONHCH <sub>3</sub>	115	EMAR calculado para C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 476,2105 Encontrado: 476,2115 T <sub>R</sub> : 3,10 min PF: 145 °C

**Ejemplo 91**

Ácido 4-[1-acetil-2-metil-4-(fenilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico



- 5 Una solución del ejemplo 38 (200 mg, 0,48<sup>mmol</sup>) en EtOH (4 ml) y NaOH 1 N (1 ml, 1<sup>mmol</sup>) se calentó a 60 °C. Después de 1 hora un control por TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla en bruto se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en agua (20 ml). Se añadió AcOH hasta pH 4-5. Los materiales orgánicos se extrajeron con DCM (75 ml, 2 veces) y la fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración al vacío se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (150 mg, 78 %), pf: 246 °C. EMAR calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M-H)<sup>-</sup> 399,1709, Encontrado: 399,1691. T<sub>R</sub>: 2,02 min.
- 10 Los Ejemplos 92 a 100 se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 91:



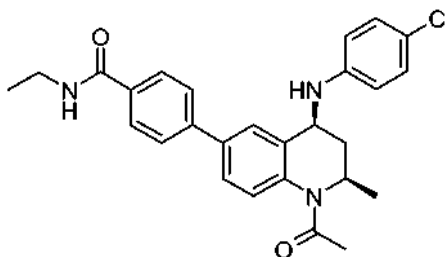
Ej	Posición del ácido	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A partir del ejemplo	Datos físicos
92	para	H	4-Cl	68	EMAR calculado para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl (M-H) <sup>-</sup> Teórico: 433,1319 Encontrado: 433,1309 T <sub>R</sub> : 2,08 min PF: 166 °C
93	para	H	4-F	80	EMAR calculado para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 419,1771 Encontrado: 419,1793 T <sub>R</sub> : 2,5 min PF: 148 °C
94	meta	H	4-Cl	59	EMAR calculado para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 435,1475 Encontrado: 435,1502 T <sub>R</sub> : 2,19 min PF: 152 °C
95	para	H	3-OCH <sub>3</sub>	81	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 431,1937 Encontrado: 431,1994 T <sub>R</sub> : 2,0 min PF: 146 °C
96	para	H	4-CN	82	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 443,2084 Encontrado: 443,2090 T <sub>R</sub> : 1,98 min
97	para	H	4-tBu	84	EMAR calculado para C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 457,2491 Encontrado: 457,2515 T <sub>R</sub> : 2,49 min PF: 168 °C

(continuación)

Ej	Posición del ácido	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A partir del ejemplo	Datos físicos
98	para	H	3,4-OCH <sub>2</sub> O	83	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 445,1763 Encontrado: 445,1797 T <sub>R</sub> : 2,29 min PF: 184 °C
99	para	H	2-OCH <sub>3</sub>	85	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 431,2032 Encontrado: 431,2028 T R: 2,15 min
100	para	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl	86	EMAR calculado para C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 463,1788 Encontrado: 463,1779 T <sub>R</sub> : 2,42 min PF: 140 °C

**Ejemplo 101**

4-{1-Acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}-N-etilbenzamida

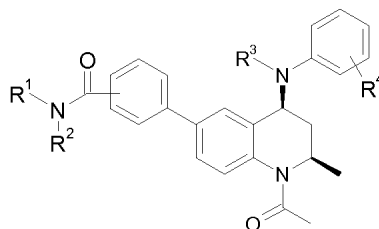


5

A una solución del ejemplo 92 (217 mg, 0,5<sup>o</sup>mmol) en DCM (10 ml) a TA se le añadió HOBt (90 mg, 0,65<sup>o</sup>mmol), EDCI (124 mg, 0,65<sup>o</sup>mmol), Et<sub>3</sub>N (152 mg, 1,5<sup>o</sup>mmol) seguido de la adición de etilamina (375  $\mu$ l, 2 M en THF, 0,75 mmol). La mezcla se solubilizó mediante la adición de unas gotas de DMF, se calentó a reflujo 48 horas y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos se lavaron con NaOH 1 N y salmuera. Después del secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la filtración, se concentró al vacío, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>/EtOAc: 80/20 después DCM/MeOH: 98/2). La trituración del residuo en hexano proporcionó el compuesto del título (103 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. pf: 134 °C. EMAR calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 462,1948 Encontrado: 462,1902. T<sub>R</sub> = 2,84 min

10

Los Ejemplos 102 a 114 se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 101:



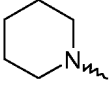
15

Ej	Posición de la amida	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A partir del Ejemplo	Datos físicos
102	para	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 448,1792 Encontrado: 448,1786 T <sub>R</sub> : 2,70 min PF: 140 °C

(continuación)

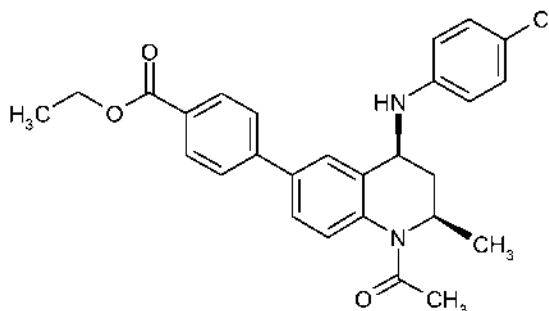
Ej	Posición de la amida	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A partir del Ejemplo	Datos físicos
103	<i>para</i>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 476,2105 Encontrado: 476,2105 T <sub>R</sub> : 2,98 min PF: 134 °C
104	<i>para</i>	CiPent	H	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 502,2261 Encontrado: 502,2216 T <sub>R</sub> : 3,17 min PF: 122 °C
105	<i>para</i>	CH <sub>2</sub> Ph	H	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 524,2104 Encontrado: 524,2058 T <sub>R</sub> : 3,17 min PF: 99 °C
106	<i>para</i>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 490,2261 Encontrado: 490,2208 T <sub>R</sub> : 3,09 min PF: 134 °C
107	<i>para</i>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 476,2105 Encontrado: 476,2109 T <sub>R</sub> : 2,96 min PF: 135 °C
108	<i>para</i>	- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 488,2105 Encontrado: 488,2118 T <sub>R</sub> : 2,92 min PF: 144 °C
109	<i>para</i>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 504,2054 Encontrado: 504,2046 T <sub>R</sub> : 2,75 min PF: 146 °C
110	<i>para</i>	Ph	H	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 510,1948 Encontrado: 510,1929 T <sub>R</sub> : 3,31 min PF: 163 °C

(continuación)

Ej	Posición de la amida	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A partir del Ejemplo	Datos físicos
111	<i>para</i>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 462,1948 Encontrado: 462,1922 T <sub>R</sub> : 2,85 min PF: 209 °C
112	<i>para</i>	H	H	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M-H) <sup>-</sup> Teórico: 432,1479 Encontrado: 432,1455 T <sub>R</sub> : 2,59 min PF: 235 <sup>0</sup> C
113	<i>para</i>		H	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (M-H) <sup>-</sup> Teórico: 517,2370 Encontrado: 517,2406 T <sub>R</sub> : 2,91 min PF: 274,1 °C
114	<i>para</i>	CH <sub>2</sub> CN	H	H	4-Cl	92	EMAR calculado para C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 473,1744 Encontrado: 473,1739 T <sub>R</sub> : 2,8 min
115	<i>meta</i>	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl	94	EMAR calculado para C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 448,1792 Encontrado: 448,1807 T <sub>R</sub> : 2,78 min PF: 170 °C
116	<i>para</i>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		Et	4-Cl	100	EMAR calculado para C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 532,2367 Encontrado: 532,2404 T <sub>R</sub> : 3,14 min
117	<i>para</i>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Et	4-Cl	100	EMAR calculado para C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 490,2261 Encontrado: 490,2309 T <sub>R</sub> : 3,18 min
118	<i>para</i>	CH <sub>3</sub>	H	Et	4-Cl	100	EMAR calculado para C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (M+H) <sup>+</sup> Teórico: 476,2105 Encontrado: 476,2151 T <sub>R</sub> : 3,03 min

**Ejemplo 119**

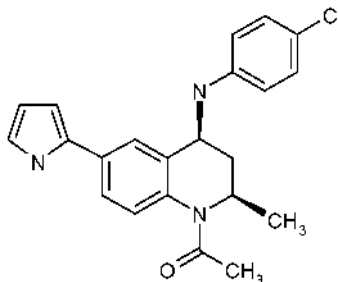
4-{1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoato de etilo



5 A una solución del ejemplo 92 (434 mg, 1<sup>o</sup>mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron a temperatura ambiente yoduro de etilo (3<sup>o</sup>mmol) e hidruro de sodio (60 %, 6<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 horas y después se vertió en agua (150 ml). Se añadió EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración a presión reducida se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (250 mg, 54 %), pf: 114 °C. EMAR calculado para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 463,1788 encontrado: 463,1805 T<sub>R</sub> = 3,51 min.

**10 Ejemplo 120**

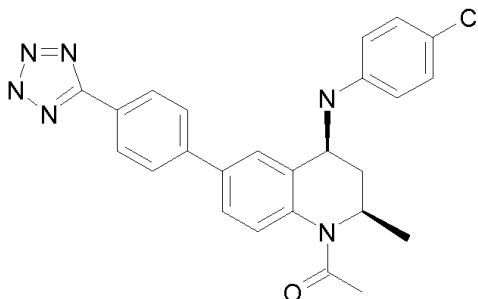
1-Acetil-N-(4-clorofenil)-2-metil-6-(1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



15 Se hizo burbujear gas de HCl a través de una solución del ejemplo 42 (100 mg, 0,2<sup>o</sup>mmol) en EtOAc (3 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente y de la concentración a sequedad, el residuo se sometió a una cromatografía ultrarrápida para entregar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (8 mg, 10 %). EMAR calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 380,1530 Encontrado: 380,1542 T<sub>R</sub> = 3,02 min.

**Ejemplo 121**

1-Acetil-N-(4-clorofenil)-2-metil-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



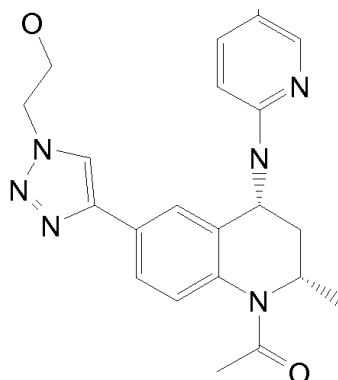
20 Una mezcla del ejemplo 63 (183 mg, 0,44<sup>o</sup>mmol), NH<sub>4</sub>Cl (30 mg, 0,57<sup>o</sup>mmol), NaN<sub>3</sub> (40 mg, 0,617<sup>o</sup>mmol) en DMF (3 ml) se calentó durante 14 horas a 120 °C y 2 horas adicionales a 140 °C. Después de la concentración en vacío, el residuo se recogió con DCM 140 ° (150 ml) y se lavó con HCl 1 N. Los materiales insolubles se recogieron y se mezclaron con la fase orgánica en una mezcla de MeOH/DCM y se filtraron sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 99:1, después 80:20. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (84, 42 %) después de la precipitación en una mezcla de EtOH/iPr<sub>2</sub>O, pf: 250 °C. EMAR calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 457,1544 Encontrado: 457,1553 T<sub>R</sub> = 2,17 min.

25



**Ejemplo 122**

2-(4-((2S,4R)-1-Acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol



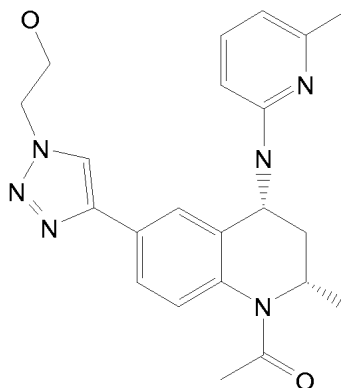
5 A una solución de (2S,4R)-1-acetil-6-[1-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-N-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 43) (34 mg, 0,065<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 0,085 ml, 0,085<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 (MEOH/DMSO) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-((2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol (19 mg, 0,045<sup>o</sup>mmol, 69 %) en forma de un aceite incoloro.

10

CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,49 min, [M+H]<sup>+</sup> = 407,3

**Ejemplo 123**

2-(4-((2S,4R)-1-Acetil-2-metil-4-[(6-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol



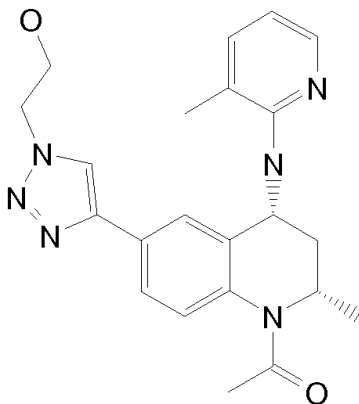
15 A una solución de (2S,4R)-1-acetil-6-[1-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el intermedio 44) (59 mg, 0,137<sup>o</sup>mmol) y 2-bromo-6-metilpiridina (70,9 mg, 0,412<sup>o</sup>mmol) en tolueno (2,5 ml) se le añadieron sucesivamente terc-butóxido de sodio (132 mg, 1,373<sup>o</sup>mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (25, 2 mg, 0,027<sup>o</sup>mmol) y 2'-(diclohexilfosfina)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (21,62 mg, 0,055<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 5 horas después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El material insoluble se lavó con MeOH al 5 % en DCM y el filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH/DMSO y se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron los disolventes usando aparato extractor (entrada de nitrógeno) para proporcionar 2-(4-((2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-[(6-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol (12,5 mg, 0,031<sup>o</sup>mmol, 22 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

20

25 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,49 min, [M+H]<sup>+</sup> = 407,3

**Ejemplo 124**

2-(4-((2*S*,4*R*)-1-Acetil-2-metil-4-[(3-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etanol



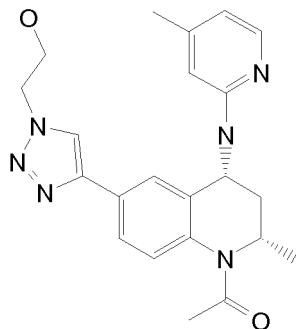
5 A una solución de (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-[[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi]etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el Intermedio 44) (31 mg, 0,072°mmol) y 2-cloro-3-metilpiridina (27,6 mg, 0,216°mmol) en tolueno (2,5 ml) se le añadieron sucesivamente terc-butóxido de sodio (69,3 mg, 0,722°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (66,1 mg, 0,072°mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (56,8 mg, 0,144°mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 horas después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El material insoluble se lavó con MeOH al

10 5 % en DCM. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla 1:1 (DMSO/MeOH) y se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron usando un aparato extractor (45 °C) para proporcionar 2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[(3-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etanol (4,5 mg, 10,63°mmol, 15 %) en forma de un aceite viscoso incoloro.

15 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,48 min,  $[M+H]^+$  = 407,28

**Ejemplo 125**

2-(4-((2*S*,4*R*)-1-Acetil-2-metil-4-[(4-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etanol



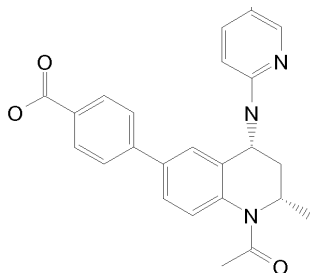
20 A una solución de (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-[[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi]etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación, véase el Intermedio 44) (115 mg, 0,268°mmol) y 2-cloro-4-metilpiridina (102 mg, 0,803°mmol) en tolueno (2,5 ml) se le añadieron sucesivamente terc-butóxido de sodio (129 mg, 1,338°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (245 mg, 0,268°mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (211 mg, 0,535°mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. El material insoluble se lavó con MeOH al 5 % en DCM. El filtrado y los

25 lavados combinados se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH/DMSO y se purificó mediante MDAP (modificador; ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y los disolventes se evaporaron usando un aparato extractor para proporcionar 2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[(4-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etanol (18,5 mg, 0,046°mmol, 17 %) en forma de un aceite incoloro.

30 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,51 min,  $[M+H]^+$  = 407,15

**Ejemplo 126**

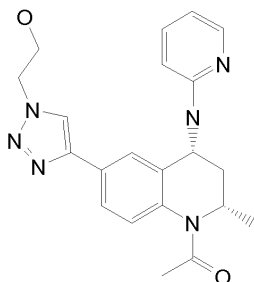
Ácido 4-[(2*S*,4*R*)-1-Acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico



- 5 A una solución de 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (para una preparación, véase el Intermedio 52) (153 mg, 0,434°mmol) y 2-bromo-5-metilpiridina (224 mg, 1,302°mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron sucesivamente terc-butóxido de sodio (417 mg, 4,34°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (398 mg, 0,434°mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (342 mg, 0,868°mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 h después se enfrió a temperatura ambiente. El material insoluble se lavó con MeOH al 5 % en DCM. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH/DMSO y se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y los disolventes se evaporaron usando un aparato extractor para proporcionar ácido 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico (27,5 mg, 0,066°mmol, 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,66 min,  $[M+H]^+ = 416,30$

**Ejemplo 127**

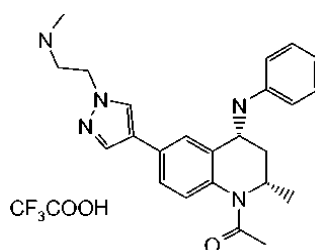
2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-Acetil-2-metil-4-(2-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etanol



- 20 A una solución de (2*S*,4*R*)-1-acetil-6-[1-(2-[[1,1-dimiletil] (dimetil)silil] oxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 44) (100 mg, 0,233°mmol) y piridina 2-bromo (110 mg, 0,698°mmol) en tolueno (2,5 ml) se le añadieron sucesivamente terc-butóxido de sodio (224 mg, 2,328°mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (213 mg, 0,233°mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (183 mg, 0,466°mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El material insoluble se lavó con MeOH al 5 % en DCM y el filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH/DMSO y se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, usando un aparato extractor (45 °C) para proporcionar 2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(2-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etanol en forma de un aceite incoloro. CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,52 min,  $[M-H]^- = 391,11$

**Ejemplo 128**

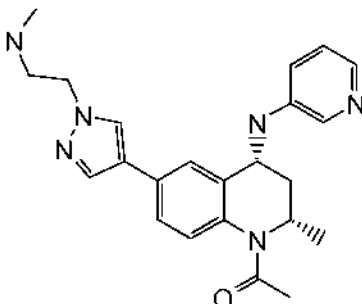
- 30 Trifluoroacetato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- Una solución de (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(fenilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 54) (104 mg, 0,206<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 ml, 6,49<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se concentró al vacío para proporcionar trifluoroacetato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (99 mg, 0,191<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color marrón.  
CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,71 min, [M+H]<sup>+</sup> = 404,15

**Ejemplo 129**

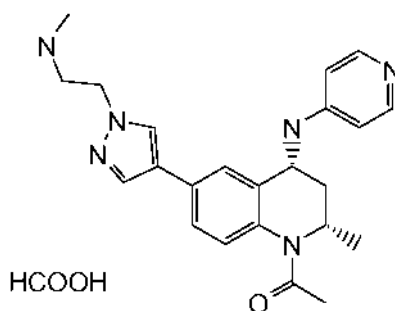
- 10 (2*S*,4*R*)-1-Acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-3-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- Una solución de (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 58) (84 mg, 0,166<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se trató con ácido trifluoroacético TFA (0,5 ml, 6,49<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho de SCX 10 G y se eluyó con MeOH (20 ml, 2 veces), después con NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH (20 ml). Las fracciones de amoníaco se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-3-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (61 mg, 0,151<sup>o</sup>mmol, 91 %) en forma de un aceite de color marrón.  
CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,42 min, [M+H]<sup>+</sup> =405,18

**Ejemplo 130**

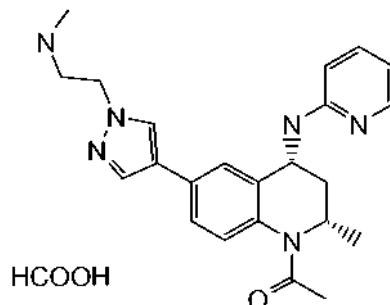
Sal de formiato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-4-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- Una solución de (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(4-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 59) (147 mg, 0,291<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (0,449 ml, 5,83<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se coevaporó con DCM y después se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml, 2 veces) y se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico). Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar la sal de formiato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-4-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (60 mg, 0,133<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 45,7 %).  
CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,40 min, [M+H]<sup>+</sup> = 405,20

**Ejemplo 131**

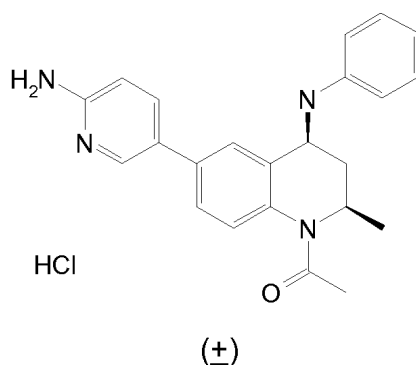
Sal de formiato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-2-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 5 Una solución de (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(2-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 60) (126 mg, 0,250°mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se trató a temperatura ambiente con ácido trifluoroacético (TFA) (500  $\mu$ l, 6,49°mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1,5 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico). Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar la sal de formiato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-2-piridinilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (93 mg, 0,206°mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color crema.
- 10 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,39 min,  $[M+H]^+$  = 405,3

**Ejemplo 132**

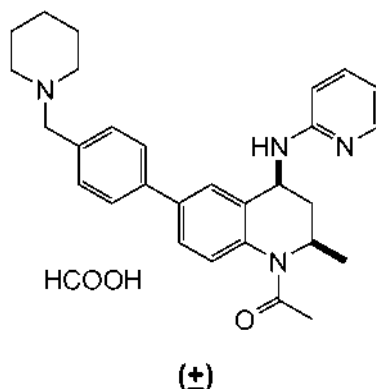
- 15 Clorhidrato de (*cis*)-1-acetil-6-(6-amino-3-piridinil)-2-metil-*N*-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- Un matraz se cargó con (*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-metil-*N*-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 39) (72 mg, 0,200°mmol), carbonato de potasio (55,4 mg, 0,401°mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinamina (52,9 mg, 0,240°mmol), después se llenó con tolueno (1 ml) y etanol (1 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (11,58 mg 10,02° $\mu$ mol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 12 G (gradiente: del 0 al 35 % de ((NH<sub>3</sub> 0,5 M en MeOH) al 10 % en DCM) en DCM) proporcionó un residuo que se purificó adicionalmente mediante SP4 usando un cartucho de sílice 12 G (del 40 al 100 % de AcOEt en hexanos después del 0 al 100 % de ((NH<sub>3</sub> 0,5 M en MeOH) al 20 % en DCM) en DCM) para proporcionar un segundo residuo. La purificación de este residuo usando MDAP (modificador: bicarbonato de amonio) proporcionó un tercer residuo que se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con HCl (1,25 M en MeOH, 2 ml, 2,5°mmol). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar clorhidrato de (*cis*)-1-acetil-6-(6-amino-3-piridinil)-2-metil-*N*-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (24 mg, 0,058°mmol, 29 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20
- 25
- 30 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,97 min,  $[M+H]^+$  = 373,24

**Ejemplo 133**

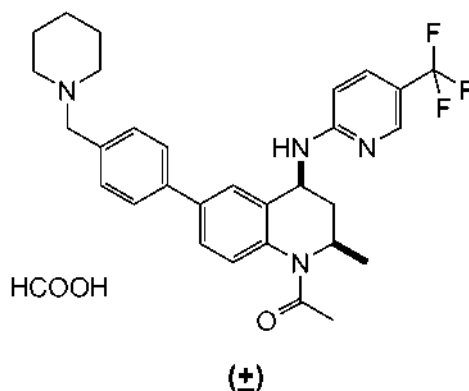
Sal de formiato de (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-N-2-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 5 Se suspendieron (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 25) (100 mg, 0,265°mmol), BINAP racémico (8,25 mg, 0,013°mmol), terc-butóxido de sodio (30,5 mg, 0,318°mmol), 2-cloropiridina (0,025 ml, 0,265°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12,13 mg, 0,013°mmol) en tolueno (2,5 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 h en irradiación con microondas y después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (20 ml) y solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>:agua 1:1 (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>:agua (5 ml) y después con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: Ácido fórmico) proporcionó la sal de formiato de (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-N-2-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (31,9 mg, 0,062°mmol, 24 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,57 min, [M+H]<sup>+</sup> = 455,0

**Ejemplo 134**

Sal de formiato de (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

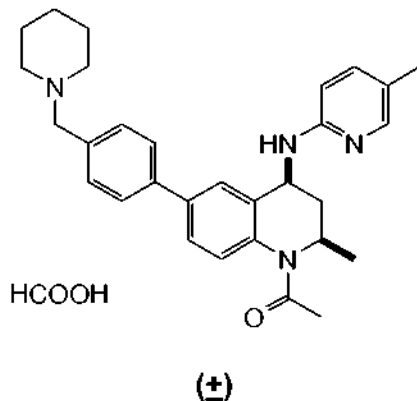


- 20 Un matraz se cargó con 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (57,7 mg, 0,318°mmol), (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 25) (100 mg, 0,265°mmol), BINAP racémico (8,25 mg, 0,013°mmol), terc-butóxido de sodio (30,5 mg, 0,318°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12,13 mg, 0,013°mmol), después se llenó con tolueno (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en un cartucho SCX de 5 g. Después, se eluyó con MeOH (30 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (25 ml). Las fracciones de amoníaco se recogieron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) proporcionó la sal de formiato de (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (15 mg, 0,026°mmol, 10 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,79 min, [M+H]<sup>+</sup> = 523,0

30

**Ejemplo 135**

Sal de formiato de (cis)-1-acetil-2-metil-N-(5-metil-2-piridinil)-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



5

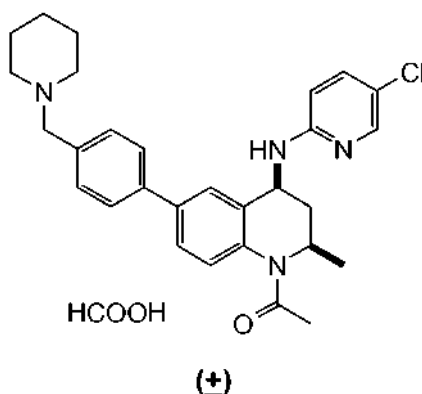
Un matraz se cargó con 2-cloro-5-metil-piridina (0,035 ml, 0,318°mmol), (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 25) (100 mg, 0,265°mmol), BINAP racémico (8,25 mg, 0,013°mmol), terc-butóxido de sodio (30,5 mg, 0,318°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12,13 mg, 0,013°mmol), después se llenó con tolueno (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h después se enfrió a temperatura ambiente y se cargado en un cartucho SCX de 5 g. Después, se eluyó con MeOH (30 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (25 ml). Las fracciones de amoníaco se recogieron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) proporcionó la sal de formiato de (cis)-1-acetil-2-metil-N-(5-metil-2-piridinil)-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (21 mg, 0,04°mmol, 15 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,59 min, [M+H]<sup>+</sup> = 469,0

**Ejemplo 136**

Sal de formiato de (cis)-1-acetil-N-(5-cloro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



20

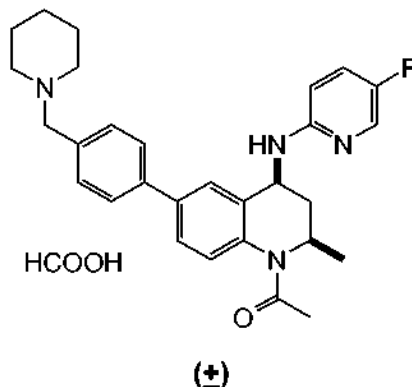
Un matraz se cargó con 2-cloro-5-cloropiridina (47,0 mg, 0,318°mmol), (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 25) (100 mg, 0,265°mmol), BINAP racémico (8,25 mg, 0,013°mmol), terc-butóxido de sodio (30,5 mg, 0,318°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12,13 mg, 0,013°mmol), después se llenó con tolueno (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h después se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en un cartucho SCX de 5 g. Después, se eluyó con MeOH (30 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (25 ml). Las fracciones de amoníaco se recogieron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) proporcionó la sal de formiato de (cis)-1-acetil-N-(5-cloro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (23 mg, 0,04°mmol, 15 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,68 min, [M+H]<sup>+</sup> = 489,0

**Ejemplo 137**

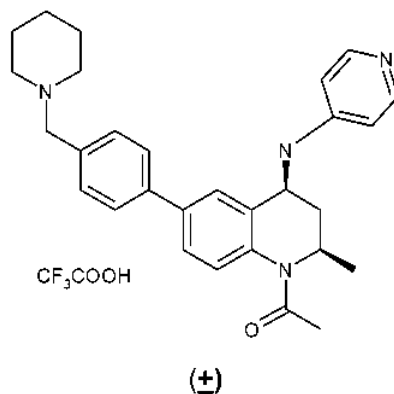
Sal de formiato de (cis)-1-acetil-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 5 Un matraz se cargó con 2-cloro-5-fluoropiridina (0,032 ml, 0,318°mmol), (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 25) (100 mg, 0,265°mmol), BINAP racémico (8,25 mg, 0,013°mmol), terc-butóxido de sodio (30,5 mg, 0,318°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12,13 mg, 0,013°mmol), después se llenó con tolueno (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en un cartucho SCX de 5 g. Después, se eluyó con MeOH (30 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (25 ml). Las fracciones de amoníaco se recogieron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) proporcionó la sal de formiato (cis)-1-acetil-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (35 mg, 0,066°mmol, 25 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10
- 15 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,63 min, [M+H]<sup>+</sup> = 473,0

**Ejemplo 138**

Trifluoroacetato de (cis)-1-Acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-N-4-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

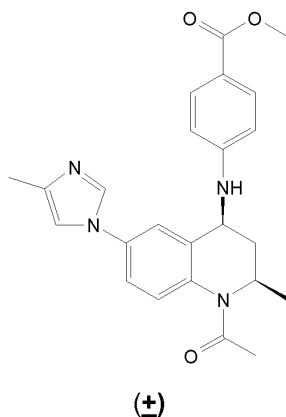


- 20 Un matraz se cargó con clorhidrato de 4-bromopiridina (61,8 mg, 0,318°mmol), (cis)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 25) (100 mg, 0,265°mmol), BINAP racémico (8,25 mg, 0,013°mmol), terc-butóxido de sodio (30,5 mg, 0,318°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12,13 mg, 0,013°mmol), después se llenó con tolueno (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 h después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 1,2 equivalentes adicionales de clorhidrato de 4-bromopiridina (60 mg) y terc-butóxido de sodio (30 mg) así como BINAP racémico (0,05 equivalentes, 8 mg) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 5 h. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 1,2 eq adicionales de bromopiridina (62 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 0,05 eq adicionales de BINAP racémico (8 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12 mg) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 5 h después se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX de 5 g, después se eluyó con MeOH (2 volúmenes de columna (VC)) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (4 VC). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: ácido trifluoroacético) proporcionó cis-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-N-4-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (22 mg, 0,037°mmol, rendimiento del 13,88 %).
- 25
- 30 CLEM (TFA): Tiempo de retención 0,56 min, [M+H]<sup>+</sup> = 455,0



**Ejemplo 139**

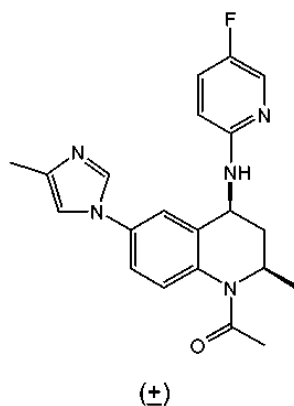
4-[[*(cis)*-1-Acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino]benzoato de metilo



5 Un matraz se cargó con di-clorhidrato de (*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 61) (250 mg, 0,700°mmol), 4-yodobenzoato de metilo (202 mg, 0,770°mmol), terc-butóxido de sodio (235 mg, 2,449°mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (55,0 mg, 0,140°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (64,1 mg, 0,070°mmol), después se llenó con tolueno seco desgasificado (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Los residuos insolubles se aclararon con tolueno (30 ml, 3 veces) y el filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt (50 ml) y agua (20 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron con AcOEt (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 0 al 20 % de MeOH en DCM) proporcionó 4-[[*(cis)*-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino]benzoato de metilo (37 mg, 0,088°mmol, 13 %). CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,92 min, [M+H]<sup>+</sup> = 419,14

**Ejemplo 140**

(*cis*)-1-Acetil-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



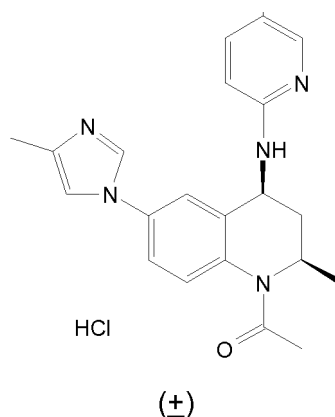
20 A mezcla de di-clorhidrato de (*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 61) (250 mg, 0,700°mmol), terc-butóxido de sodio (235 mg, 2,449°mmol), 2-bromo-5-fluoropiridina (123 mg, 0,700°mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (55,0 mg, 0,140°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (64,1 mg, 0,070°mmol) se agitó en tolueno (12 ml) a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Una porción adicional de 2-bromo-5-fluoropiridina (123 mg, 0,700°mmol), sodio terc-butóxido (81 mg, 0,84°mmol), Davephos (55,0 mg, 0,140°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (64,1 mg, 0,070°mmol) se añadió después de haber enfriado la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH al 10 % en DCM (100 ml) y se filtró a través de celite. El material insoluble se aclaró con MeOH al 10 % en DCM (50 ml, 2 veces) y el filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se repartió entre DCM (50 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y AcOEt (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: del 0 al 5 % de MeOH en DCM)

proporcionó un residuo que se purificó adicionalmente mediante MDAP (modificador: formiato de amonio) para proporcionar (*cis*)-1-acetil-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (36,5 mg, 0,096<sup>o</sup>mmol, 14 %) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,87 min,  $[M+H]^+ = 380,14$

## 5 Ejemplo 141

Clorhidrato de (*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

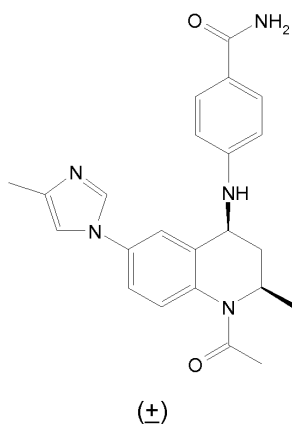


Una mezcla de di-clorhidrato de (*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 61) (250 mg, 0,700<sup>o</sup>mmol), terc-butóxido de sodio (336 mg, 3,50<sup>o</sup>mmol), 2-bromo-5-metilpiridina (132 mg, 0,770<sup>o</sup>mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (55,0 mg, 0,140<sup>o</sup>mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (64,1 mg, 0,070<sup>o</sup>mmol) se agitó en tolueno (12 ml) a 75 °C en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Se añadió una porción adicional de sodio terc-butóxido (81 mg, 0,84<sup>o</sup>mmol), Davephos (55,0 mg, 0,140<sup>o</sup>mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (64,1 mg, 0,070<sup>o</sup>mmol) después de haber enfriado la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 60 h en atmósfera de nitrógeno, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El material insoluble se aclaró con DCM, se agitó en MeOH al 5 % en DCM (100 ml) y después se filtró. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un cartucho de sílice 20 G (gradiente: del 0 al 3 % de MeOH en DCM) proporcionó un residuo que se disolvió en AcOEt. La solución resultante se trató con HCl (1,0 M en Et<sub>2</sub>O, 3 ml), después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (143 mg, 0,347<sup>o</sup>mmol, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,88 min,  $[M+H]^+ = 376,18$

## Ejemplo 142

25 4-[[(*cis*)-1-Acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino}benzamida



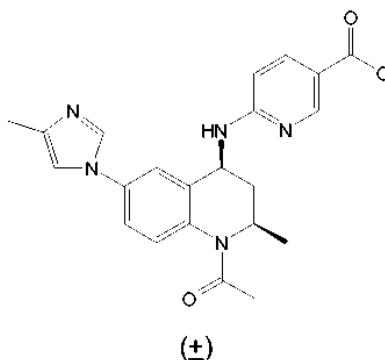
Una mezcla de di-clorhidrato de 1-(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (por una preparación véase el intermedio 61) (200 mg, 0,560<sup>o</sup>mmol), terc-butóxido de sodio (242 mg, 2,52<sup>o</sup>mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (44,0 mg, 0,112<sup>o</sup>mmol), 4-yodobenzamida (166 mg, 0,672<sup>o</sup>mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (51,3 mg, 0,056<sup>o</sup>mmol) en tolueno desgasificado seco se agitó a 85 °C en atmósfera de nitrógeno durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Una porción adicional de

terc-butóxido de sodio (64,5 mg, 0,67°mmol), Davephos (44,0 mg, 0,112°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (51,3 mg, 0,056°mmol) se añadió a la mezcla que se agitó después a 85 °C durante 24 h antes de enfriarse a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El material insoluble se aclaró con DCM, se agitó en MeOH al 5 % en DCM (100 ml) y después se filtró. El filtrado y los lavados combinados se

- 5 concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un cartucho de sílice 20 G (gradiente: del 0 al 6 % de MeOH en DCM) proporcionó un residuo que se purificó adicionalmente usando MDAP (modificador: formiato de amonio) para proporcionar 4-[[*cis*]-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino}benzamida (2,6 mg, 6,44 mol, 1,15 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,56 min,  $[M+H]^+ = 404,3$

#### Ejemplo 143

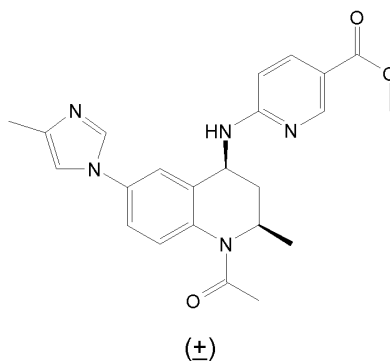
Ácido 6-[[*cis*]-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino}-3-piridincarboxílico



- 15 A mezcla de di-clorhidrato de 1-*cis*-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 61) (31 mg, 0,098°mmol), 6-bromo-3-piridincarboxilato de metilo (63,6 mg, 0,294°mmol), terc-butóxido de sodio (94 mg, 0,981°mmol), 2'-(diciclohexilfosfina)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (15,42 mg, 0,039°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (17,97 mg, 0,020°mmol) se agitó a 85 °C en atmósfera de nitrógeno en tolueno desgasificado seco (1,5 ml) durante 10 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Una espátula de celite y MeOH al 10 % en DCM (10 ml) se añadieron a la mezcla que se
- 20 agitó durante 10 min y después se filtró a través de celite. El material insoluble se aclaró con MeOH al 10 % en DCM (10 ml, 3 veces). El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna SCX de 5 g después se eluyó con MeOH (50 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH (50 ml). Las fracciones de amoniaco se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se cargó en una columna de NH<sub>2</sub> de 2 g, después se eluyó con MeOH (35 ml) y AcOH al 5 % en MeOH (50 ml). Las fracciones de ácido acético se combinaron y se
- 25 concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante MDAP (modificador: bicarbonato de amonio) para proporcionar ácido 6-[[*cis*]-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino}-3-piridincarboxílico (5,2 mg, 0,013°mmol, 13 %) en forma de un sólido de color blanco.
- CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,57 min,  $[M+H]^+ = 406,32$

#### Ejemplo 144

- 30 6-[[*cis*]-1-Acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino}-3-piridincarboxilato de metilo



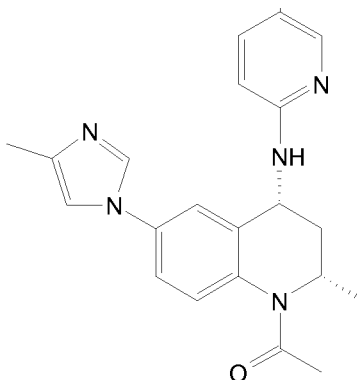
- 35 Una solución de ácido 6-[[1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino}-3-piridincarboxílico (para una preparación véase el ejemplo 143) (40 mg, 0,099°mmol) en metanol seco (2 ml) se trató a temperatura ambiente con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 200 µl, 0,800°mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante una hora. Se añadió otra porción de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 200 µl, 0,800°mmol) y la mezcla

se calentó a reflujo durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando MDAP (modificador: formiato de amonio) para proporcionar 6-[[*cis*]-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino]-3-piridincarboxilato de metilo (12 mg, 0,029°mmol, 29 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,84 min,  $[M+H]^+ = 420,19$

#### Ejemplo 145

(2*S*,4*R*)-1-Acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



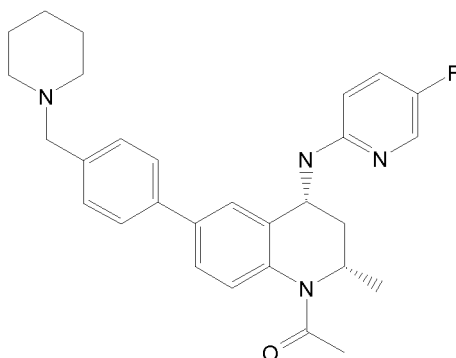
10 La separación de 69 mg de (*cis*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el ejemplo 141) usando una columna de cromatografía quiral se realizó como se indica a continuación: se disolvieron aproximadamente 20 mg del ejemplo 20 en EtOH (2 ml) y heptano (1 ml) y se inyectaron en la columna (EtOH al 10 %/heptano),  $f = 20$  ml/min, longitud de onda 215 nm, 4. Ref 550.100; Columna Chiralpak AD de 2°cm × 25°cm; Lote N.° AD00CJ-JA001) y esta operación se repitió 6 veces. Las fracciones correspondientes al enantiómero más rápido (desarrollo de 20-30 min) se combinaron y se concentraron

15 al vacío para proporcionar (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (20 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,88 min,  $[M+H]^+ = 376,25$

#### Ejemplo 146

(2*S*,4*R*)-1-Acetil-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



20 Una solución de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 66) (150 mg, 0,397°mmol) en tolueno (4 ml) se trató en atmósfera de nitrógeno con 2-cloro-5-fluoropiridina (63 mg, 0,479°mmol), terc-butóxido de sodio (46 mg, 0,479°mmol), BINAP racémico (12,9 mg, 0,021°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (19 mg, 0,021°mmol) y la mezcla resultante se agitó

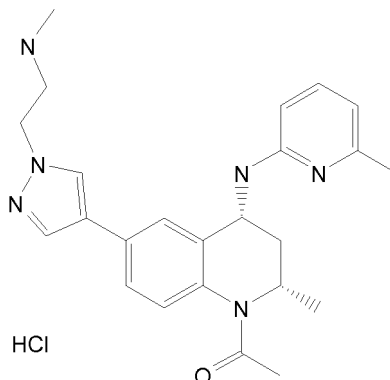
25 en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en un cartucho SCX de 5 g y se eluyó con MeOH (25 ml), después con NH<sub>3</sub> en 2 N MeOH (25 ml). Las fracciones de amoniaco se combinaron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un cartucho de sílice 20 G (gradiente: del 1 al 5 % de (NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH) en DCM) proporcionó

30 (2*S*,4*R*)-1-acetil-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (49,7 mg, 0,098°mmol, 25 %) en forma de un aceite de color naranja.

CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,70 min,  $[M+H]^+ = 473,2$

**Ejemplo 147**

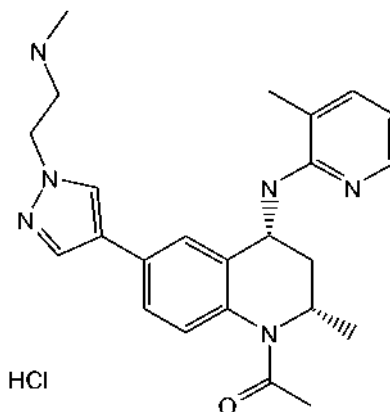
Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-Acetil-2-metil-6-{[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(6-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 5 Una solución de [2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[(6-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 69) (107,9 mg, 0,208<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml, 12,98<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 5 g, después se eluyó con MeOH (20 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (20 ml). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en DCM (5 ml). La solución resultante se trató con HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,22 ml, 0,220<sup>o</sup>mmol) y después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(6-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (79,5 mg, 0,161<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color beige.
- 15 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,43 min, [M+H]<sup>+</sup> = 419,23

**Ejemplo 148**

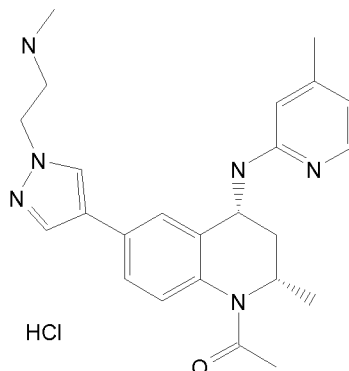
Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(3-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 20 Una solución de [2-(4-((2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[(3-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 70) (161 mg, 0,310<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml, 12,98<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 5 g después se eluyó con MeOH (20 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (20 ml). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en DCM (5 ml). La solución resultante se trató con HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,22 ml, 0,220<sup>o</sup>mmol) y después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(3-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (103,3 mg, 0,214<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 68,9 %) en forma de un sólido de color marrón claro.
- 30 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,43 min, [M+H]<sup>+</sup> = 419,23

**Ejemplo 149**

Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(4-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

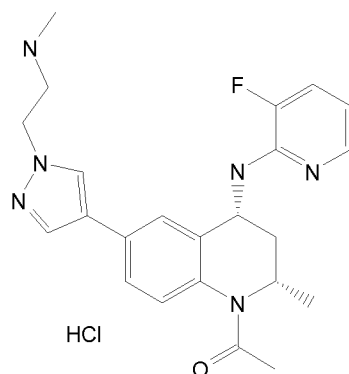


- 5 Una solución de [2-(4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-[(4-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 71) (192,2 mg, 0,371<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml, 12,98<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 5 g, después se eluyó con MeOH (20 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (20 ml). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 1 al 10 % de (NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH) en DCM) proporcionó un primer residuo que se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) para proporcionar otro residuo que se disolvió en DCM (5 ml). La solución resultante se trató con HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,22 ml, 0,220<sup>o</sup>mmol) y después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-[1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(4 metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (79,7 mg, 0,171<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 46,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,43 min, [M+H]<sup>+</sup> = 419,23

**Ejemplo 150**

20 Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-*N*-(3-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

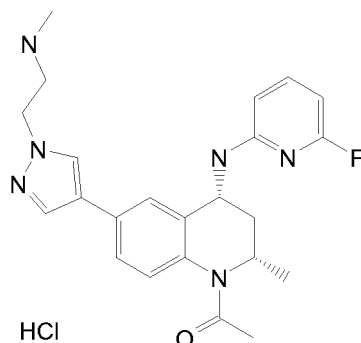


- 25 Una solución de [2-(4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(3-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 72) (111,6 mg, 0,214<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml, 12,98<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 5 g después se eluyó con MeOH (20 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (20 ml). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en DCM (5 ml). La solución resultante se trató con HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,2 ml, 0,2<sup>o</sup>mmol) y después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-*N*-(3-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-[1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (67,4 mg, 0,137<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 64,1 %) en forma de un sólido de color naranja claro.

CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,43 min, [M+H]<sup>+</sup> = 423,1

**Ejemplo 151**

Clorhidrato de (2S,4R)-1-acetil-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

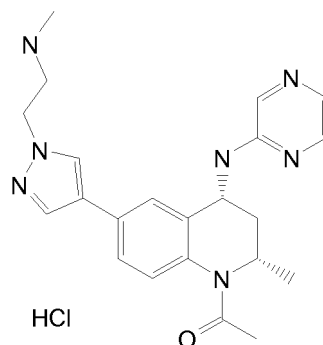


- 5 Una solución de [2-(4-[(2S,4R)-1-acetil-4-[(6-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 73) (260,2 mg, 0,498°mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml, 12,98°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 5 g después se eluyó con MeOH (20 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (20 ml). Se combinaron las fracciones de amoníaco para proporcionar un residuo que se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) para proporcionar un segundo residuo que se disolvió en DCM (5 ml). La solución resultante se trató con HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,24 ml, 0,24°mmol) y después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (2S,4R)-1-acetil-N-(6-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (100,6 mg, 0,201°mmol, rendimiento del 40,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,67 min, [M+H]<sup>+</sup> = 423,11

**Ejemplo 152**

Clorhidrato de (2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-N-2-pirazinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

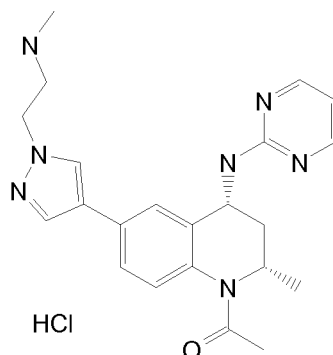


- 20 Una solución de (2-{4-[(2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-(2-pirazinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1H-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 74) (204 mg, 0,403°mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml, 12,98°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 5 g después se eluyó con MeOH (20 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (20 ml). Se combinaron las fracciones de amoníaco para proporcionar un residuo. La purificación de este residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 1 al 10 % de (NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH) en DCM) proporcionó un segundo residuo que se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) para proporcionar un tercer residuo que se cargó en un cartucho SCX de 5 g, después se eluyó con MeOH (20 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (20 ml). Se combinaron las fracciones de amoníaco para proporcionar un residuo que se disolvió en DCM (5 ml). La solución resultante se trató con HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,2 ml, 0,2°mmol) y después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-N-2-pirazinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (77 mg, 0,159°mmol, rendimiento del 39,3 %) en forma de un sólido de color crema.

35 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,53 min, [M+H]<sup>+</sup> = 406,17

**Ejemplo 153**

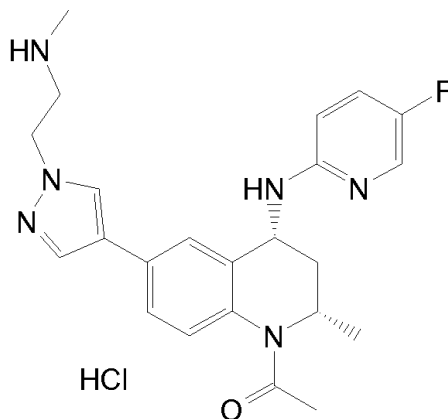
Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-2-pirimidinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 5 Una solución de (2-{4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(2-pirimidinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 75) (64,8 mg, 0,128°mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml, 12,98°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 5 g, después se eluyó con MeOH (20 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (20 ml). Se combinaron las fracciones de amoníaco para proporcionar un residuo que se purificó en SP4 usando un cartucho de sílice 25 G (gradiente: del 1 al 10 % de (NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH) en DCM) proporcionó un segundo residuo que se disolvió en DCM (5 ml). La solución resultante se trató con HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,1 ml, 0,1°mmol) y después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-2-pirimidinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (26,3 mg, 0,059°mmol, rendimiento del 45,8 %) en forma de un sólido de color naranja.
- 10
- 15 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,54 min, [M+H]<sup>+</sup> = 406,2

**Ejemplo 154**

Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

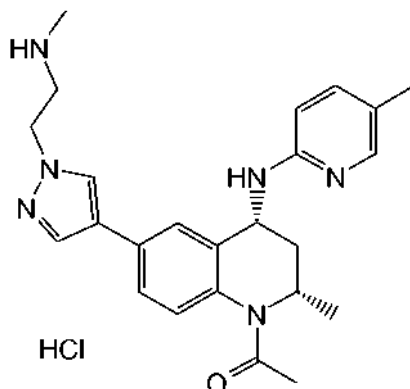


- 20 Una solución de [2-(4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(5-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-1*H*-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 76) (51 mg, 0,098°mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml, 12,98°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 2 g y se eluyó con MeOH (45 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (45 ml). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y la solución se trató con HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,11°mmol, 0,11 ml) y después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetil-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (52 mg, 0,102°mmol, 104 %) en forma de un sólido de color naranja.
- 25
- 30 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,56 min, [M+H]<sup>+</sup> = 423,2



**Ejemplo 155**

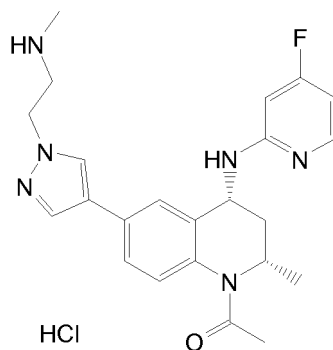
Clorhidrato de (2S,4R)-1-Acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-N-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 5 Una solución de [2-(4-((2S,4R)-1-acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 77) (40 mg, 0,077<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentraron al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 2 g y se eluyó con MeOH (45 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (45 ml). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y la solución se trató con HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,09<sup>o</sup>mmol, 0,09 ml) y después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (2S,4R)-1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-N-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (39 mg, 0,073<sup>o</sup>mmol, 94 %) en forma de un sólido de color beige. CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,43 min, [M+H]<sup>+</sup> = 419,14

**Ejemplo 156**

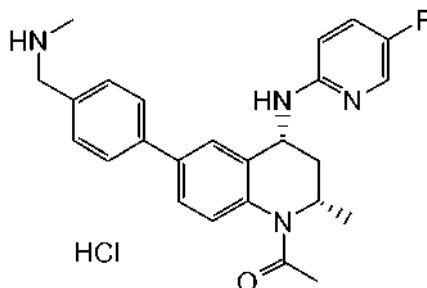
Clorhidrato de (2S,4R)-1-acetil-N-(4-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 20 Una solución de [2-(4-((2S,4R)-1-acetil-4-[(4-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-1H-pirazol-1-il)etil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el intermedio 78) (36 mg, 0,069<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml, 12,98<sup>o</sup>mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX de 2 g y se eluyó con MeOH (45 ml) seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (45 ml). Las fracciones de amoníaco se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y la solución se trató con HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,06<sup>o</sup>mmol, 0,09 ml) y después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó clorhidrato de (2S,4R)-1-acetil-N-(4-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (23 mg, 0,043<sup>o</sup>mmol, 62 %) en forma de un sólido de color marrón pálido. CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,46 min, [M+H]<sup>+</sup> = 423,20

**Ejemplo 157**

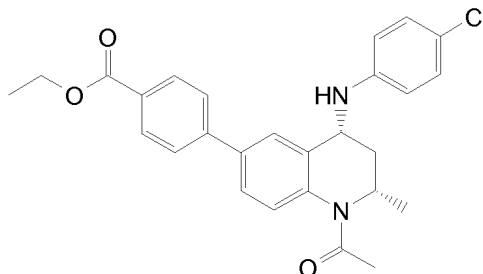
Clorhidrato de (2S,4R)-1-acetil-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- 5 Una mezcla de [(4-[(2S,4R)-1-acetil-4-[(5-fluoro-2-piridinil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]fenil)metil]metilcarbamato de fenilmetilo (para una preparación véase el intermedio 79) (55 mg, 0,100°mmol) y paladio (al 10 % p/p sobre carbono, humedad del 50 %, 6,35 mg, 0,060°mmol) en etanol (9 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (0,1 MPa) a temperatura ambiente durante 17 h y después se filtró a través de celite. El material insoluble se aclaró con etanol (20 ml) y el filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. La purificación del residuo con MDAP. (modificador: bicarbonato de amonio) proporcionó un sólido de color blanco que se disolvió en MeOH (0,4 ml), después se trató con HCl (1,25 M en MeOH, 38,3 µl, 0,0478 mmol) La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de (2S,4R)-1-acetil-N-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (23 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 15 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0.57min, [M+H]<sup>+</sup> = 419,1

**Ejemplo 158**

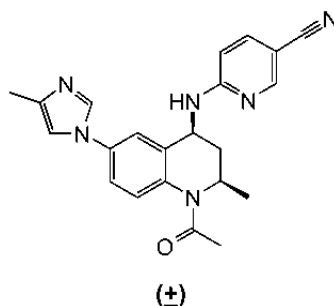
4-[(2S,4R)-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo



- 20 Se mezclaron 4-[(2S,4R)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 84) (6,6 g, 18,73°mmol), 1-bromo-4-clorobenceno (3,94 g, 20,60°mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (690 mg, 1,2°mmol) y [2'-(diclohexilfosfanil)-2-bifenilil]dimetilamina (Dave-phos) (590 mg, 1,499°mmol) en tolueno (120 ml) y la mezcla resultante se trató con t-butóxido de sodio (2,52 g, 26,2°mmol). La reacción se desgasificó al vacío doméstico con varias inactivaciones con nitrógeno, se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El residuo insoluble se lavó con tolueno y después Et<sub>2</sub>O. El filtrado y los lavados combinados se lavaron dos veces con agua y después se extrajeron dos veces con solución de ácido clorhídrico 2 N en agua, dando como resultado la precipitación de un aceite de color naranja que se recogió con las fases acuosas ácidas. Los extractos ácidos se lavaron con Et<sub>2</sub>O y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante SP4 usando un cartucho de sílice de 330 g (gradiente: del 5 al 45 % de AcOEt en hexanos) proporcionó 2,77 g de una espuma de color amarillo pálido. Esta espuma se disolvió en AcOEt (50 ml) y se trató con sílice de tiourea funcional (0,56 g, neutralizante de paladio). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (atmósfera de aire) durante aproximadamente 20 min y después se dejó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y los residuos insolubles se lavaron con AcOEt. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío para proporcionar 4-[(2S,4R)-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de etilo (3,7 g, 8,0°mmol, 32 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 35 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 1,08 min, ningún ion de masa.

**Ejemplo 159**

6-[[*(cis)*-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino]-3-piridincarbonitrilo

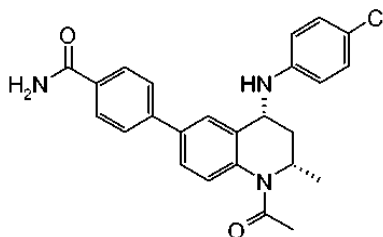


5 Una solución de di-clorhidrato de 1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 61) (85 mg, 0,299<sup>o</sup>mmol) en NMP (2 ml) se trató con DIPEA (0,209 ml, 1,196<sup>o</sup>mmol), después, 6-cloro-3-piridincarbonitrilo (49,7 mg, 0,359<sup>o</sup>mmol), y la mezcla resultante se calentó a 200 °C durante 30 min en irradiación de microondas, después se enfrió a temperatura ambiente y la solución se purificó mediante MDAP para proporcionar 6-[[1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino]-3-piridincarbonitrilo (12,2 mg, 0,032<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color beige.

10 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 0,56 min, [M+H]<sup>+</sup> = 387,15

**Ejemplo 160**

4-{{(2*S*,4*R*)-1-Acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzamida

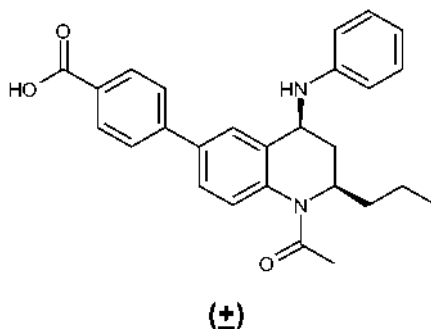


15 Un matraz se cargó con ácido 4-{{(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(4-chlorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzoico (para una preparación véase el ejemplo 6) (109 mg, 0,251<sup>o</sup>mmol), HOBT.NH<sub>3</sub> (85 mg, 0,501<sup>o</sup>mmol) y EDC (57,7 mg, 0,301<sup>o</sup>mmol), después se llenó con diclorometano (DCM) (5 ml) y la resultante mezcla se trató con *N*-etilmorfolina (NEM) (0,095 ml, 0,752<sup>o</sup>mmol) después se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, se añadieron el 50 % de las cantidades anteriores de EDAC, HOBT y NEM y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mayor parte del DCM se retiró al vacío y el residuo se repartió entre AcOEt y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O entonces filtró y se secó al vacío para proporcionar 4-{{(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil}benzamida (75 mg, 0,173<sup>o</sup>mmol, rendimiento del 69,0 %) en forma de un sólido de color amarillo muy pálido.

25 CLEM (pH alto): Tiempo de retención 1,03 min, [M+H]<sup>+</sup> = 434,05

**Ejemplo 161**

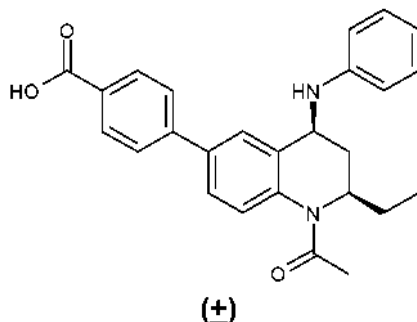
Ácido 4-[[*(cis)*-1-acetil-4-(fenilamino)-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico



- Una mezcla de ácido 4-(dihidroxiboranil)benzoico (25,7 mg, 0,155°mmol), (*cis*)-1-acetil-6-bromo-*N*-fenil-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación de véase el intermedio 86) (40 mg, 0,103°mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O) (11,93 mg, 10,33°μmol) y carbonato de potasio (42,8 mg, 0,310°mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 130 °C durante 15 min en irradiación de microondas después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) proporcionó ácido 4-[(*cis*)-1-acetil-4-(fenilamino)-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico (19 mg, 0,044°mmol, 43 %).
- CLEM (fórmico): Tiempo de retención 1,16 min,  $[M-H]^- = 427,2$

**Ejemplo 162**

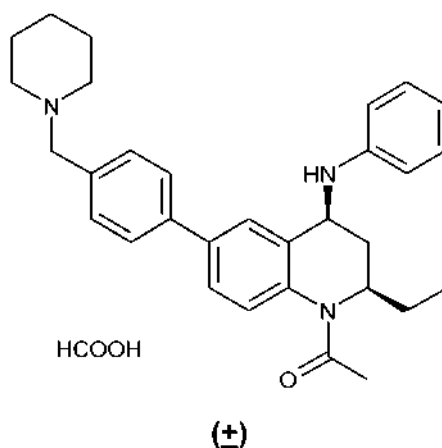
- 10 ácido 4-[(*cis*)-1-acetil-2-etil-4-(fenilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico



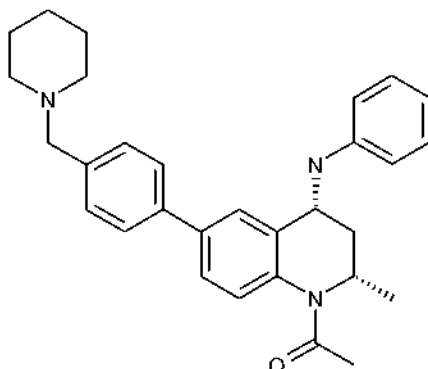
- Una mezcla de ácido 4-(dihidroxiboranil)benzoico (30 mg, 0,181°mmol), (*cis*)-1-acetil-6-bromo-2-etil-*N*-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 90) (40 mg, 0,107°mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,013°mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) se trató con carbonato de potasio (45 mg, 0,326°mmol) y la mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 15 min en irradiación de microondas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) proporcionó ácido 4-[(*cis*)-1-acetil-2-etil-4-(fenilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico (20 mg, 0,048°mmol, 45 %).
- CLEM (fórmico): Tiempo de retención 1,09 min,  $[M+H]^+ = 415,2$

**Ejemplo 163**

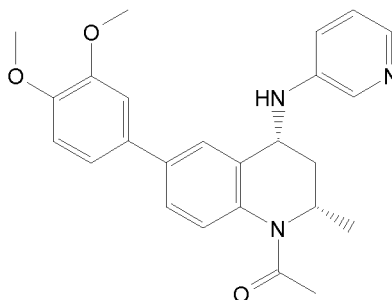
- 20 Sal de formiato de (*cis*)-1-acetil-2-etil-*N*-fenil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



- Una solución de 4-[(2*R*,4*S*)-1-acetil-2-etil-4-(fenilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzaldehído (para una preparación véase el intermedio 92) (50 mg, 0,125°mmol), piperidina (0,019 ml, 0,188°mmol) y ácido acético (0,014 ml, 0,251°mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min antes de tratarla con triacetoxiborohidruro de sodio (34,6 mg, 0,163°mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, después se repartió entre DCM (10 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y después se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) proporcionó la sal de formiato de (*cis*)-1-acetil-2-etil-*N*-fenil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (14,8 mg, 0,029°mmol, 23 %).
- CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,86 min,  $[M+H]^+ = 468,1$

**Ejemplo 164**(2S,4R)-1-Acetil-2-metil-N-fenil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

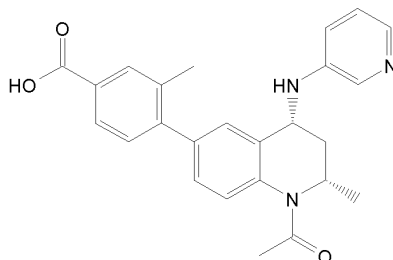
- 5 Este ejemplo se obtuvo a partir del Ejemplo 17 usando una técnica de cromatografía quiral: columna Chiralpak AD 250 × 4,6°mm, 10 μm; eluyente: hexano/etanol 40/60; concentración 1 mg/ml; Inyección de 10 μl; caudal: 1 ml/min. Tiempo de análisis: 15 min. Detección de UV a 254 nm. Tiempo de retención del ejemplo en estas condiciones: 4,7 min El material puede recrystalizarse en forma de un polvo amarillo en DCM/hexanos [α]<sub>D</sub> (c = 1,06, MeOH) = +211,93 °

**10 Ejemplo 165**(2S,4R)-1-Acetil-6-[3,4-bis(metilo)fenil]-2-metil-N-3-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

- 15 A una solución agitada de (2S,4R)-1-acetil-6-[3,4-bis(metilo)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el intermedio 94) (50,1 mg, 0,147°mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se le añadió trietilamina (0,061 ml, 0,442°mmol) y acetato de cobre(II) (41,0 mg, 0,226°mmol) seguido después de 10 min por ácido 3-piridinilborónico (36,4 mg, 0,296°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió más ácido 3-piridinilborónico (9,1 mg, 0,074°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días después de lo cual el disolvente se había evaporado al vacío. Después de reposar durante 19 días, se añadió diclorometano adicional (DCM) (2 ml) seguido de ácido 3-piridinilborónico (18,6 mg, 0,151°mmol) y acetato de cobre(II) adicionales (42,3 mg, 0,233°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se dejó reposar durante 36 horas antes de que se añadieran trietilalanina (0,061 ml, 0,443°mmol) y ácido 3-piridinilborónico (19,8 mg, 0,161°mmol) adicionales. La agitación a temperatura ambiente continuó durante 6 h antes de que se añadiera ácido 3-piridinilborónico adicional (19,5 mg, 0,159°mmol). Después de agitar durante 65 h se añadió una mezcla 3:1 de agua/amoníaco 0,880 (1 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min después se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (6 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (6 ml, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron usando un separador de fases después se concentraron usando una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se purificó mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) para proporcionar (2S,4R)-1-acetil-6-[3,4-bis(metilo)fenil]-2-metil-N-3-piridinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (2,8 mg, 6,71°mmol, rendimiento del 4,56 %) en forma de un aceite de color marrón claro.
- 30 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,74 min, [M+H]<sup>+</sup> = 418,32

**Ejemplo 166**

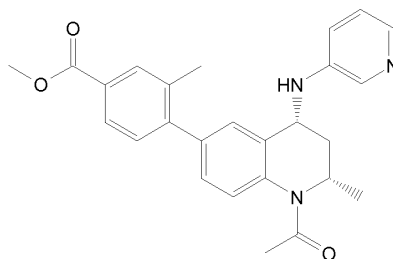
Ácido 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoico



- 5 Se disolvió 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoato de metilo (para una preparación véase el Ejemplo 173) (25 mg, 0,058°mmol) en etanol (1 ml) y se trató con hidróxido de sodio (1 M en agua, 0,291 ml, 0,291°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) proporcionó ácido 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoico (2 mg, 8 %) en forma de un sólido de color marrón.
- 10 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,67 min,  $[M+H]^+ = 416,21$

**Ejemplo 167**

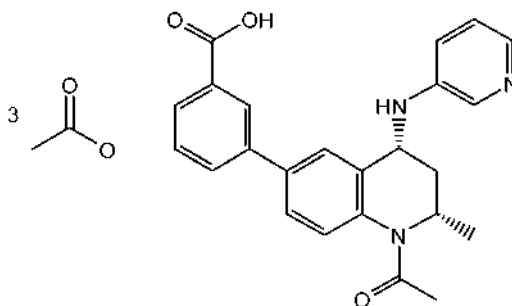
4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoato de metilo



- 15 Se disolvió 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 96) (40 mg, 0,113°mmol) en diclorometano (DCM) (1,5 ml) y se trató con acetato de cobre (II) (30,9 mg, 0,170°mmol) y trietilamina (0,047 ml, 0,340°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante unos pocos minutos y después se añadió ácido piridin-3-borónico (41,9 mg, 0,340°mmol). Después de 5 h, se añadió ácido borónico adicional (3,5 mg, 0,028°mmol, 0,25 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 7 días con 10 adiciones de ácido piridin-3-borónico
- 20 (41,9 mg, 0,340°mmol) a intervalos regulares (excepto el día 4 y día 5). La mezcla de reacción se trató con una mezcla 3:1 de agua/amoníaco 0,88 (1 ml), después se agitó durante 10 min antes de diluirse con DCM (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando una frita hidrófoba y después se concentraron al vacío. La purificación del residuo en SP4 usando un cartucho de sílice 10 G (gradiente: del 50 al 100 % de AcOEt en hexanos y después del 0 al 10 % de (NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH) en DCM) proporcionó 4-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-3-metilbenzoato de metilo
- 25 (25 mg, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo.  
CLEM (fórmico): Retención tiempo 0,82 min,  $[M+H]^+ = 430,23$

**Ejemplo 168**

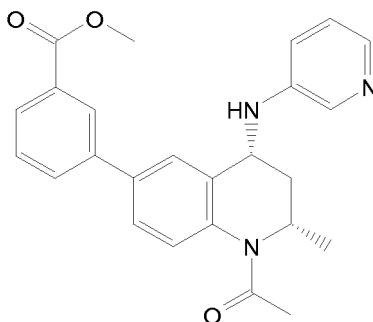
- 30 Ácido 3-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico



5 A una solución agitada de 3-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil] +benzoato de metilo (para una preparación véase el Ejemplo 175) (14,5 mg, 0,035°mmol) en metanol (1 ml) se le añadió NaOH (2 M en agua, 0,5 ml, 1,000°mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 100 min y después se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en agua (0,2 ml) y metanol (0,8 ml) antes de purificarse mediante MDAP (modificador: ácido fórmico) para proporcionar ácido 3-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico:ácido fórmico 1:3 (14,3 mg, rendimiento del 85 %). CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,67 min, [M+H]<sup>+</sup> = 402,20

### Ejemplo 169

#### 3-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo



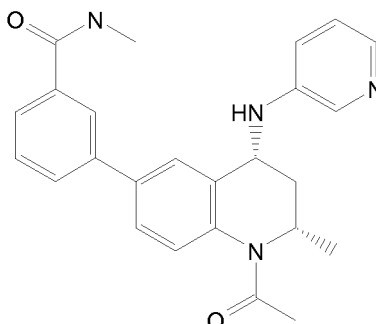
10 A una solución agitada de 3-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 98) (50,0 mg, 0,148°mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se le añadieron trietilamina (0,062 ml, 0,443°mmol) y acetato de cobre (II) (40,2 mg, 0,221°mmol) seguido después de 10 min por el ácido 3-piridinilborónico (36,7 mg, 0,299°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.

15 Se añadió ácido 3-piridinilborónico adicional (9,2 mg, 0,075°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días después de lo cual el disolvente se había evaporado al vacío. Después de reposar durante 19 días, se añadió diclorometano adicional (DCM) (2 ml) seguido de ácido 3-piridinilborónico (18,8 mg, 0,153°mmol) y acetato de cobre (II) adicionales (45,0 mg, 0,248°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se dejó reposar durante 36 h antes de que se añadieran trietilamina (0,062 ml, 0,443°mmol) y ácido 3-piridinilborónico adicionales (18,2 mg, 0,148°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de que se añadiera ácido 3-piridinilborónico adicional (18,5 mg, 0,151°mmol). Después de agitar durante 65 h se añadió una mezcla 3:1 de agua/amoniaco 0,880 (1 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min, después se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (6 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (6 ml, 3 veces).

20 Las fases orgánicas combinadas se secaron usando un separador de fases y el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: bicarbonato de amonio) proporcionó 3-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoato de metilo (10,1 mg, 0,024°mmol, rendimiento del 16,45 %) en forma de una goma transparente. CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,79 min, [M+H]<sup>+</sup> = 416,21

### Ejemplo 170

#### 3-[(2*S*,4*R*)-1-Acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-N,N-dimetilbenzamida

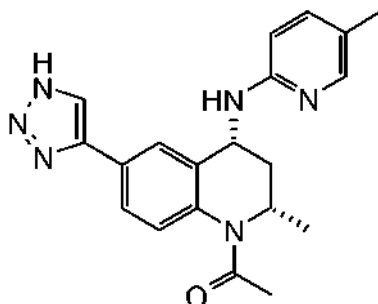


35 Una solución de ácido 3-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico (para una preparación véase el Ejemplo 174) (9,0 mg, 0,022°mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (43,6 mg, 0,115°mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (0,5 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,023 ml, 0,135°mmol) y dimetilamina (solución 2,0 M en THF, 0,112 ml, 0,224°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 55 min y después se redujo en volumen en una corriente de nitrógeno, se diluyó con acetonitrilo y se purificó directamente mediante MDAP para proporcionar 3-[(2*S*,4*R*)-1-acetil-2-metil-4-(3-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-N,N-dimetilbenzamida (5,7 mg,

0,013°mmol, rendimiento del 59,3 %) en forma de una goma de color naranja.  
 CLEM (fórmico): Tiempo de retención 0,67 min,  $[M-NH_2]^+ = 429,21$

### Ejemplo 171

(2S,4R)-1-Acetil-2-metil-N-(5-metil-2-piridinil)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



5

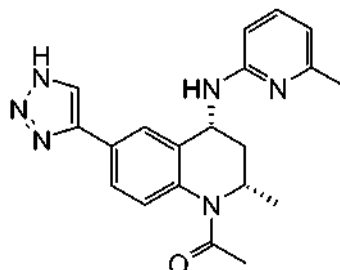
Un matraz se cargó con (2S,4R)-1-acetil-6-etinil-2-metil-N-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 110) (57 mg, 0,178°mmol) y yoduro de cobre (I) (3,40 mg, 0,018°mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (1,8 ml) y metanol (0,2 ml) y la mezcla resultante se trató con trimetilsililazida (0,095 ml, 0,714°mmol). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en irradiación con microondas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del metanol se retiró al vacío y el residuo se repartió entre AcOEt y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante MDAP (modificador: bicarbonato de amonio) proporcionó (2S,4R)-1-acetil-2-metil-N-(5-metil-2-piridinil)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (0,6 mg, 1,655°μmol, rendimiento del 0,928 %) en forma de un sólido incoloro.  
 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,73 min,  $[M+H]^+ = 363,16$

10

15

### Ejemplo 172

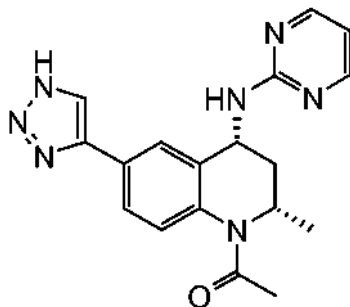
(2S,4R)-1-Acetil-2-metil-N-(6-metil-2-piridinil)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina



20 Un matraz se cargó con (2S,4R)-1-acetil-6-etinil-2-metil-N-(6-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 112) (90 mg, 0,282°mmol) y yoduro de cobre (I) (5,37 mg, 0,028°mmol) después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (0,9 ml) y metanol (0,100 ml) y la mezcla resultante se trató con trimetilsililazida (0,150 ml, 1,127°mmol). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en irradiación con microondas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del metanol se retiró en vacío y la fase orgánica restante se purificó mediante MDAP (modificador: bicarbonato de amonio) para proporcionar (2S,4R)-1-acetil-2-metil-N-(6-metil-2-piridinil)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (3 mg, 8,28°μmol, rendimiento del 2,94 %) en forma de un vidrio incoloro.  
 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,72 min,  $[M+H]^+ = 363,15$

25



**Ejemplo 173**(2S,4R)-1-Acetil-2-metil-N-2-pirimidinil-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

- 5 Un matraz se cargó con (2S,4R)-1-acetil-6-etinil-2-metil-N-2-pirimidinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (para una preparación véase el Intermedio 114) (45 mg, 0,147°mmol) y yoduro de cobre (I) (2,80 mg, 0,015°mmol), después se llenó con N,N-dimetilformamida (DMF) (1,8 ml) y metanol (0,200 ml) y la mezcla resultante se trató con trimetilsililazida (0,078 ml, 0,588°mmol). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en irradiación con microondas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del metanol se retiró en vacío y la fase orgánica restante se purificó mediante MDAP (modificador: bicarbonato de amonio) para proporcionar (2S,4R)-1-acetil-2-metil-N-2-pirimidinil-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina (3 mg, 8,59°μmol, rendimiento del 5,85 %) en forma de una película incolora.
- 10 CLEM (Procedimiento B): Tiempo de retención 0,58 min, [M+H]<sup>+</sup> = 350,17

Compuestos adicionales de la invención incluyen:

Ej N.º	Estructura	Ej N.º	Estructura
174		183	
175		184	
176		185	

*(cis)* Enantiómero 1

(continuación)

Ej N.º	Estructura	Ej N.º	Estructura
177		186	<i>(cis)</i> Enantiómero2 
178		187	
179		188	
180		189	
181		190	
182		191	

Se entenderá que en el contexto de los ejemplos utilizados para ilustrar la invención la información sobre cómo se prepararon los compuestos no puede extraerse del formato utilizado para presentar la información, por ejemplo, los intermedios y productos finales pueden haber sido preparados por diferentes individuos y/o en diferentes puntos temporales, empleando diversos lotes y técnicas apropiadas.

**Compuestos de referencia**

Los detalles experimentales de los procedimientos de CL/EM D y F que se refieren en el presente documento son los siguientes:

5 La CL/EM (Procedimiento D) se realizó en una columna Supelcosil LCABZ + PLUS (3  $\mu$ m, DI de 3,3°cm  $\times$  4,6°mm) eluyendo con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 % y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 95 % y HCO<sub>2</sub>H al 0,05 % en agua (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 minutos 0 % de B, 0,7-4,2 minutos 0  $\rightarrow$  100 % de B, 4,2-5,3 minutos 100 % de B, 5,3-5,5 minutos 100  $\rightarrow$  0 % de B a un caudal de 3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando el modo de ionización por electronebulización positiva [(EN+ para proporcionar iones moleculares [M+H]<sup>+</sup> y [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>) o de ionización por electronebulización negativa [(EN- para proporcionar iones moleculares [M-H]<sup>-</sup>]. Los datos analíticos de este aparato se proporcionan con el siguiente formato: [M+H]<sup>+</sup> o [M-H]<sup>-</sup>.

15 La CL/EM (Procedimiento F) se realizó en una columna Sunfire C18 (d.i. de 30°mm  $\times$  4,6°mm, diámetro de relleno de 3,5  $\mu$ m) a 30 grados centígrados, eluyendo con una solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en agua (disolvente A) y solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en acetonitrilo (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución 0-0,1 min 3 % de B, 0,1-4,2 min 3-100 % de B, 4,2-4.8 min 100 % de B, 4,8-4,9 min 100-3 % de B, 4,9-5,0 min 3 % de B a un caudal de 3 ml/min de caudal. La detección de UV fue una señal promedio de longitudes de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización positiva. Los datos de ionización se redondearon al entero más cercano.

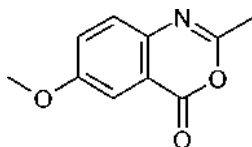
20 CL/EMAR: La HPLC analítica se realizó en una columna Uptisphere-HSC (3  $\mu$ m, DI de 33  $\times$  3°mm) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,5 minutos 5 % de B, 0,5-3,75 minutos 5  $\rightarrow$  100 % de B, 3,75-4,5 100 % de B, 4,5-5 100  $\rightarrow$  5 % de B, 5-5,5 5 % de B a un caudal de 1,3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass LCT usando el modo de ionización por electronebulización positiva [EN+ para proporcionar iones moleculares MH<sup>+</sup>] o de ionización por electronebulización negativa [EN- para proporcionar iones moleculares (M-H)].

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

30 Las técnicas de cromatografía de sílice incluyen ya sea las técnicas automatizadas (Flashmaster o Biotage SP4) o la cromatografía manual en cartuchos rellenos previamente (SPE) o columnas ultrarrápidas rellenas manualmente.

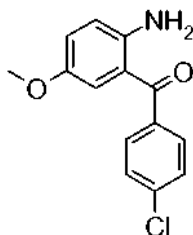
Cuando se proporciona el nombre de un proveedor comercial después del nombre de un compuesto o un reactivo, por ejemplo "compuesto X (Aldrich)" o "compuesto X/Aldrich", esto significa que el compuesto X puede obtenerse de un proveedor comercial, tal como el proveedor comercial mencionado.

35 **Compuesto de Referencia A: 2-metil-6-(metiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona**



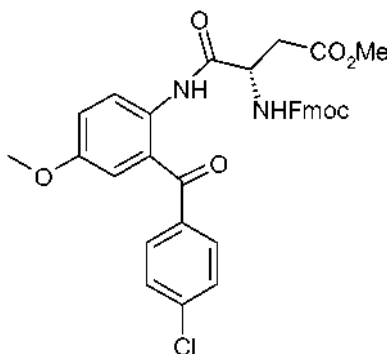
40 Una solución de ácido 5-metoxiantranílico (Lancaster) (41,8 g, 0,25 mol) se calentó a reflujo en anhídrido acético (230 ml) durante 3,5 h antes de concentrarse a presión reducida. El compuesto en bruto se concentró dos veces en presencia de tolueno antes de filtrarse y se lavó dos veces con éter para proporcionar el compuesto del título (33,7 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color marrón; CL/EM (Procedimiento D): m/z 192 [M+H]<sup>+</sup>, T<sub>R</sub> 1,69 min.

**Compuesto de Referencia B: [2-amino-5-(metiloxi)fenil](4-clorofenil)metanona**



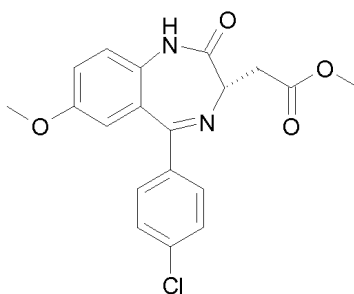
A una solución de 2-metil-6-(metiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (para una preparación véase el compuesto de referencia A) (40,0 g, 0,21 mol) en una mezcla de tolueno/éter (2/1) (760 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de 4-clorofenil-magnesio (170 ml, 1 M en Et<sub>2</sub>O, 0,17 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de inactivarse con HCl 1 N (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se disolvió en EtOH (400 ml) y se añadió HCl 6 N (160 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h antes de concentrarse a un tercio de su volumen. El sólido resultante se filtró y se lavó dos veces con éter antes de suspenderse en EtOAc y se neutralizase con NaOH 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (39 g, rendimiento del 88 %); CL/EM (Procedimiento D): m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>, T<sub>R</sub> 2,57 min.

**Compuesto de referencia C:** N<sup>1</sup>-[2-[(4-clorofenil)carbonil]-4-(metiloxi)fenil]-N<sup>2</sup>-{[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil}-L-α-asparaginato de metilo



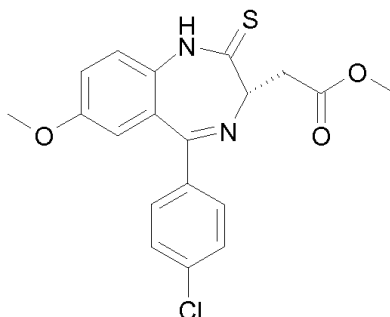
Se disolvió cloruro de metil N-[[[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil]-L-α-aspartilo (*Int. J. Peptide Protein Res.* 1992, 40, 13-18) (93 g, 0,24 mol) en CHCl<sub>3</sub> (270 ml) y se añadió [2-amino-5-(metiloxi)fenil](4-clorofenil)metanona (para una preparación véase el compuesto de Referencia B) (53 g, 0,2 mol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h antes de enfriarse y concentrarse al 60 % en volumen. Se añadió éter a 0 °C y el precipitado resultante se filtró y se desechó. El filtrado se concentró a presión reducida y se usó sin purificación adicional.

**Compuesto de Referencia D:** [(3S)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo



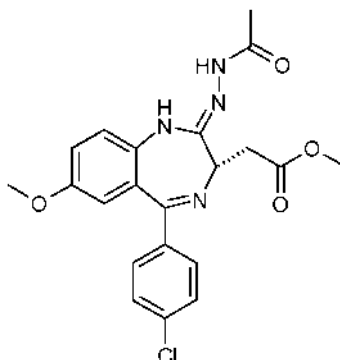
A una solución de N1-[2-[(4-clorofenil)carbonil]-4-(metiloxi)fenil]-N2-[[[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil]-L-α-asparaginato de metilo (para una preparación, véase el compuesto de Referencia C) (0,2 mol supuestos) en DCM (500 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (500 ml, 3,65 mol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 24 h antes de concentrarse. La amina en bruto resultante se disolvió en 1,2-DCE (1,5 l) y se añadió AcOH (104 ml, 1,8 mol) cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó entonces a 60 °C durante 2 h antes de concentrarse al vacío y se disolviese en DCM. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido en bruto se recristalizó en MeCN conduciendo al compuesto del título (51 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El filtrado podía concentrarse y recristalizarse en MeCN para proporcionar otros 10 g del producto deseado R<sub>f</sub> = 0,34 (DCM/MeOH: 95/5). EMAR (M+H)<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 373,0955; encontrado: 373,0957.

**Compuesto de referencia E: [(3S)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo**



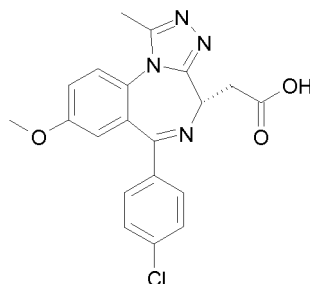
5 Una suspensión de P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> (36,1 g, 81,1°mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,6 g, 81,1°mmol) en 1,2-DCE (700 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 2 h antes de añadirse [(3S)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo (para una preparación véase el compuesto de referencia D) (16,8 g, 45,1°mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h antes de enfriarse y filtrarse. El sólido se lavó dos veces con DCM y el filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1) para proporcionar el compuesto del título (17,2 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillento. CL/EM (Procedimiento D): m/z 389 [M<sup>(35)Cl</sup>H]<sup>+</sup>, T<sub>R</sub> 2,64 min  
10 EMAR (M+H)<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 389,0727; encontrado 389,0714.

**Compuesto de Referencia F: [(3S)-2-[(1Z)-2-acetilhidrazino]-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-3H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo**



15 A una suspensión de [(3S)-[5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]-acetato de metilo (para una preparación véase el compuesto de Referencia E (9,0 g, 23,2°mmol) en THF (300 ml) a 0 °C se le añadió monohidrato de hidrazina (3,4 ml, 69,6°mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h entre 5 °C y 15 °C antes de enfriarse a 0 °C. Después, se añadió Et<sub>3</sub>N (9,7 ml, 69,6°mmol) lentamente y cloruro de acetilo (7,95 ml, 69,6°mmol) gota a gota. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrarse a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (9,7 g, rendimiento del 98 %) que se usó sin purificación adicional. R<sub>f</sub> = 0,49 (DCM/MeOH: 90/10).  
20

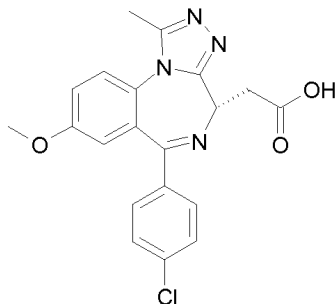
**Compuesto de Referencia G: [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de metilo**



25 El [(3S)-2-[(1Z)-2-acetilhidrazino]-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-3H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo en bruto (para una preparación, véase el compuesto de Referencia F) (9,7 g supuestos) se suspendió en THF (100 ml) y se

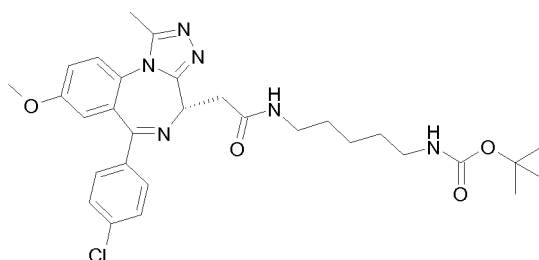
añadió AcOH (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 días antes de concentrarse a presión reducida. El sólido en bruto se trituró en *i*-Pr<sub>2</sub>O y se filtró para proporcionar el compuesto del título (8,7 g, 91 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. EMAR(M+H)<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 411,1229; encontrado 411,1245.

5 **Compuesto de Referencia H: ácido [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acético**



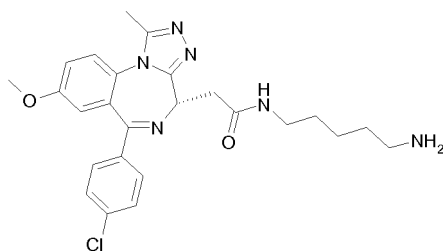
10 A una solución de [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de metilo (para una preparación véase el compuesto de referencia G) (7,4 g, 18,1<sup>o</sup>mmol) en THF (130 ml) se le añadió a temperatura ambiente NaOH 1 N (36,2 ml, 36,2<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 h antes de inactivarse con HCl 1 N (36,2 ml) y concentrarse al vacío. Después se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 **Compuesto de referencia H: [5-([(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetil)amino)pentil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**



20 Una mezcla de ácido [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acético (para una preparación véase el compuesto de Referencia G) (1,0 g, 2,5<sup>o</sup>mmol), HATU (1,9 g, 5<sup>o</sup>mmol) y DIPEA (0,88 ml, 5<sup>o</sup>mmol) se agitó durante 80 minutos a temperatura ambiente, a esta se le añadió (4-aminobutil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,05 ml, 5,0<sup>o</sup>mmol, disponible en Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. La fase orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1 N, seguido de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando diclorometano/metanol 95/5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g). CL/EM (Procedimiento D): T<sub>R</sub> = 3,04 min.

25 **Compuesto de referencia J: trifluoroacetato de N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetamida**



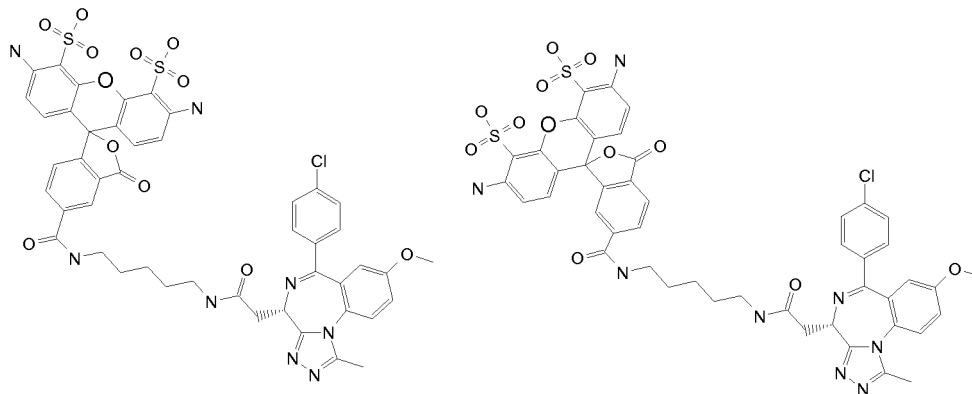
.TFA

30 A una solución de [5-([(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetil)amino)pentil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación, véase el compuesto de Referencia H) (0,2 g, 0,34<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,053 ml, gota a gota 0,68<sup>o</sup>mmol) a

0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h de 0 °C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite higroscópico de color amarillo (200 mg) CL/EM (Procedimiento D):  $T_R = 2,33$  min.

EMAR (M+H)<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 481,2119; encontrado 481,2162.

5 **Compuesto de Referencia K: mezcla de 5- y 6-isómeros de Flúor Alexa 488-N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetamida**



Se disolvió trifluoroacetato de N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetamida (para una preparación, véase el Compuesto de Referencia J) (7,65 mg, 0,013<sup>o</sup>mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (300  $\mu$ l) y se añadió al éster succinimidílico del ácido carboxílico Flúor Alexa 488 (mg, 7,77<sup>o</sup> $\mu$ mol, mezcla de isómeros 5 y 6, disponible de Invitrogen, número de producto A-20100) en un tubo de centrifuga Eppendorf. Se añadió base de Hunig (7,0  $\mu$ l, 0,040<sup>o</sup>mmol) y la mezcla se mezcló agitando con formación de vórtice durante la noche. Después de 18 h la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se redisolvió en DMSO/agua (50 %, <1 ml total), se aplicó a una columna preparativa Phenomenex Jupiter C18 y se eluyó con un gradiente de 95 % de A:5 % de B a 100 % de B (A = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B = TFA al 0,1 %/acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %) a un caudal de 10 ml/min durante 150 minutos. Las fracciones impuras se combinaron y se volvió a purificar usando el mismo sistema. Las fracciones se combinaron y se evaporaron para proporcionar el producto del título (2,8 mg) en forma de una mezcla de los 2 regioisómeros que se muestran. CL/EM (Procedimiento F); MH<sup>+</sup> = 999,  $T_R = 1,88$  min.

20 **Procedimientos de ensayo biológico**

**Ensayo de unión de anisotropía de fluorescencia**

La unión de los compuestos de fórmula (I) al bromodominio 2, 3 y 4 se evaluó usando un ensayo de unión de anisotropía de fluorescencia.

Se incubaron juntos proteína Bromodominio, ligando fluorescente (compuesto de Referencia K, véase anteriormente) y una concentración variable del compuesto de ensayo para alcanzar el equilibrio termodinámico en condiciones de manera que en ausencia de compuesto de ensayo el ligando fluorescente esté significativamente (> 50 %) unido y en presencia de una concentración suficiente de un potente inhibidor, la anisotropía del ligando fluorescente sin unir sea diferente de forma medible del valor de unión.

25 Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pocillos de control altos y 16 bajos en cada placa. Después se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

En la "a" es el mínimo, "b" es la pendiente de Hill, "c" es el pCl50 y "d" es el máximo.

Se expresaron bromodominios humanos recombinante (Bromodominio 2 (1-473), Bromodominio 3 (1-435) y Bromodominio 4 (1-477)) en células de *E. coli* (en un vector pET15b) con una etiqueta de seis His en el extremo N-terminal. El bromodominio marcado con His se extrajo de las células de *E. coli* usando 0,1 mg/ml de lisozima y ultrasonidos. El bromodominio se purificó después mediante cromatografía de afinidad en una columna HP HisTRAP, eluyendo con un gradiente lineal de imidazol 10-500mM, durante 20 VC. La purificación adicional se completó mediante la columna de exclusión por tamaño Superdex 200 de calidad preparativa. La proteína purificada se almacenó a -80 °C en HEPES 20<sup>o</sup>mM pH 7,5 y NaCl 100<sup>o</sup>mM.

40 **Protocolo para el bromodominio BRD2:** Todos los componentes se disolvieron en la composición tampón de HEPES 50<sup>o</sup>mM pH 7,4, NaCl 150<sup>o</sup>mM y CHAPS 0,5<sup>o</sup>mM con concentraciones finales de bromodominio 2 de 75 nM, se añadió ligando fluorescente 5 nM. Se añadieron 10  $\mu$ l de esta mezcla de reacción usando una micropipeta multipunto, a pocillos que contienen 100 nl de diversas concentraciones del compuesto de ensayo o del vehículo

DMSO (1 % final) en una placa de microtitulación Greiner de bajo volumen, negra, de 384 pocillos y se equilibró en la oscuridad durante 60 minutos a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se leyó en Envision ( $\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{em} = 530 \text{ nm}$ ; dicroica -505 nm).

5 Protocolo para el bromodominio BRD3: Todos los componentes se disolvieron en la composición tampón de HEPES 50 mM pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de bromodominio 3 de 75 nM, se añadió ligando fluorescente 5 nM. Se añadieron 10  $\mu\text{l}$  de esta mezcla de reacción usando una micropipeta multipunto, a pocillos que contienen 100 nl de diversas concentraciones del compuesto de ensayo o del vehículo DMSO (1 % final) en una placa de microtitulación Greiner de bajo volumen, negra, de 384 pocillos y se equilibró en la oscuridad durante 60 minutos a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se leyó en Envision ( $\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{em} = 530 \text{ nm}$ ; dicroica -505 nm).

15 Protocolo para el bromodominio BRD4: Todos los componentes se disolvieron en la composición tampón de HEPES 50 mM pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de bromodominio 4 de 75 nM, se añadió ligando fluorescente 5 nM. Se añadieron 10  $\mu\text{l}$  de esta mezcla de reacción usando una micropipeta multipunto, a pocillos que contienen 100 nl de diversas concentraciones del compuesto de ensayo o del vehículo DMSO (1 % final) en una placa de microtitulación Greiner de bajo volumen, negra, de 384 pocillos y se equilibró en la oscuridad durante 60 minutos a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se leyó en Envision ( $\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{em} = 530 \text{ nm}$ ; dicroica -505 nm).

20 Todos los ejemplos (con la excepción de los ejemplos 1-5, 11, 17, 32, 35, 52, 60, 68, 85, 89, 93, 119, 120, 146, 158, 160, 165-173, 176, 182, 185, 186 y 190) se ensayaron en los ensayos descritos anteriormente. Todos los compuestos ensayados, con la excepción de los ejemplos 174 y 187, tenían una  $pCI_{50} \geq 5,0$  en una o más de los ensayos BRD2, BRD3 y BRD4. Los ejemplos 6-10, 31, 82, 96, 109, 118, 122-128, 131-137, 139, 140, 147, 149, 151-157, 164, 180 y 184 tenían una  $pCI_{50} \geq 6,5$  en uno o más de los ensayos BRD2, BRD3 y BRD4 descritos anteriormente.

#### **Ensayo de niveles de TNF $\alpha$ de medición en sangre entera estimulada con LPS**

25 La activación de las células monocíticas por agonistas de los receptores tipo toll tales como el lipopolisacárido bacteriano (LPS) da como resultado la producción de mediadores inflamatorios clave incluyendo el TNF $\alpha$ . Se considera ampliamente que dichas vías son fundamentales en la fisiopatología de una serie de trastornos autoinmunes e inflamatorios.

30 Los compuestos que se iban a ensayar se diluyeron para proporcionar un intervalo de concentraciones apropiadas y se añadió 1  $\mu\text{l}$  de soluciones madre a los pocillos de una placa de 96 pocillos. Después de la adición de la sangre entera (130  $\mu\text{l}$ ) las placas se incubaron a 37 grados (5 % de CO<sub>2</sub>) durante 30 min antes de la adición de 10  $\mu\text{l}$  de LPS 2,8  $\mu\text{g/ml}$ , diluido en RPMI 1640 completo (concentración final = 200 ng/ml), para proporcionar un volumen total de 140  $\mu\text{l}$  por pocillo. Después de una incubación adicional durante 24 horas a 37 grados, se añadieron 140  $\mu\text{l}$  de PBS a cada pocillo. Las placas se sellaron, se agitaron durante 10 minutos y después se centrifugaron (2500 rpm  $\times$  10 min). Se retiraron 100  $\mu\text{l}$  del sobrenadante y los niveles de TNF $\alpha$  se ensayaron mediante inmunoensayo (normalmente mediante la tecnología MesoScale Discovery), ya sea inmediatamente o después de un almacenamiento a -20 grados. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto a partir de los datos y se calculó un valor de CI<sub>50</sub>.

40 Los Ejemplos 6 10, 12, 15, 18, 20, 26, 28, 33, 39, 56, 58, 75, 87, 91, 92, 94-96, 99, 102, 106-109, 112-114, 116, 117, 132-138, 157, 162-164, 179 y 189 se ensayaron en el ensayo anterior y se descubrió que tenían una  $pCI_{50} \geq 5,0$ .

#### **Medición de la secreción de IL-6 de la sangre entera inducida por LPS**

45 La activación de las células monocíticas por agonistas de los receptores tipo toll tales como el lipopolisacárido bacteriano (LPS) da como resultado la producción de mediadores inflamatorios clave incluyendo el TNF $\alpha$ . Se considera ampliamente que dichas vías son fundamentales en la fisiopatología de una serie de trastornos autoinmunes e inflamatorios.

50 Los compuestos que se iban a ensayar se diluyeron para proporcionar un intervalo de concentraciones apropiadas de los cuales se añadió 1  $\mu\text{l}$  de las soluciones madre diluidas a los pocillos de una placa de 96 pocillos. Después de la adición de la sangre entera (130  $\mu\text{l}$ ) las placas se incubaron a 37 grados (5 % de CO<sub>2</sub>) durante 30 min antes de la adición de 10  $\mu\text{l}$  de LPS 2,8  $\mu\text{g/ml}$ , diluido en RPMI 1640 completo (concentración final = 200 ng/ml), para proporcionar un volumen total de 140  $\mu\text{l}$  por pocillo. Después de una incubación adicional durante 24 horas a 37 grados, se añadieron 140  $\mu\text{l}$  de PBS a cada pocillo. Las placas se sellaron, se agitaron durante 10 minutos y después se centrifugaron (2500 rpm  $\times$  10 min). Se retiraron 100  $\mu\text{l}$  del sobrenadante y los niveles de IL-6 se ensayaron mediante inmunoensayo (normalmente mediante la tecnología MesoScale Discovery), ya sea inmediatamente o después de un almacenamiento a -20 grados. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto a partir de los datos y se calculó un valor de CI<sub>50</sub>.

55 Los Ejemplos 6, 122-131, 137, 139-145, 147-156, 159, 164 y 190 se ensayaron en el ensayo anterior y se descubrió que todos, con la excepción de los Ejemplos 126, 130, 143 y 190, tenían una  $pCI_{50} \geq 5,0$ .



Estos datos demuestran que los inhibidores de bromodominio ensayados en los dos ensayos de sangre completa anteriores inhibieron la producción de los mediadores inflamatorios clave TNF $\alpha$  y/o IL-6.

**Modelo de endotoxemia en ratón in vivo**

5 Las altas dosis de endotoxina (lipopolisacárido bacteriano) administradas a los animales produjeron un síndrome de choque profundo que incluye una fuerte respuesta inflamatoria, la desregulación de la función cardiovascular, la insuficiencia de los órganos y en última instancia la muerte. Este patrón de respuesta es muy similar a la sepsis y el choque séptico humanos, en los que la respuesta del cuerpo a una infección bacteriana significativa puede ser de manera similar potencialmente mortal.

10 Para ensayar los compuestos de la invención a grupos de ocho ratones macho Balb/c se les proporcionó una dosis letal de LPS 15 mg/kg por inyección intraperitoneal. Noventa minutos más tarde, a los animales se les administró por vía intravenosa vehículo (ciclodextrina al 20 % etanol al 1 % en agua apirógena) o compuesto (10 mg/kg). La supervivencia de los animales se controló a 4 días.

	Números de animales que sobreviven a los 4 días (sumados a lo largo múltiples experimentos repetidos)		
	Vehículo	4/66	(6 %)
15	Compuesto de Ejemplo 6	14/24	(58 %)

Estos datos demuestran que el inhibidor de bromodominio ensayado en el modelo anterior dio origen a un efecto significativo de supervivencia de los animales después de la administración intravenosa.

**Ensayo de Crecimiento Oncológico**

20 Se cultivaron líneas celulares humanas (n = 33 que comprende 15 líneas celulares de hemo, 14 líneas celulares de mama y otras 4 líneas celulares) en RPMI-1640 que contenía suero bovino fetal al 10 %, se sembraron 1000 células viables por pocillo en placas de 384 pocillos negras de fondo plano de poliestireno (Greiner N.º 781086) en 48  $\mu$ l de medio de cultivo. Todas las placas se colocaron en 5 % de CO<sub>2</sub>, 37 °C durante la noche. El siguiente día se recolectó una placa con CellTiter-Glo (CTG, Promega N.º G7573) para una medida a tiempo igual a 0 (T0) y se añadió compuesto (titulación de 20 puntos de 14,7  $\mu$ M a 7 pM) a las placas restantes. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue del 0,15 %. Las células se incubaron durante 72 horas o el tiempo indicado y cada placa se reveló con el reactivo CellTiter-Glo usando un volumen equivalente al volumen de cultivo celular de los pocillos. Las placas se agitaron durante aproximadamente 2 minutos y la señal quimioluminiscente se leyó en el Analyst GT (Molecular Devices) o el Lector de Placas EnVision (Perkin Elmer).

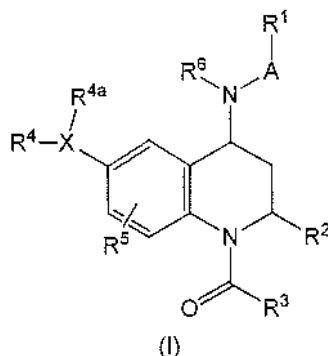
30 Los resultados se expresaron como un porcentaje de la T0 y se representaron frente a la concentración del compuesto. El valor de T0 se normalizó al 100 % y representaba el número de células en el momento de la adición del compuesto y los datos de respuesta a la concentración se ajustaron con un ajuste de curva de 4 parámetros usando el software XLfit (modelo 205). La concentración que inhibía el crecimiento celular en un 50 % (cCI<sub>50</sub>) era el punto medio de la "ventana de crecimiento" (entre el T0 y el control de DMSO). El valor Ymin-T0 se determinó restando el valor T0 (100 %) del valor Ymin (%) determinado a partir del ajuste de la curva de respuesta a la concentración. Los valores de los pocillos sin células se restaron de todas las muestras para la corrección de fondo.

35 El compuesto del Ejemplo 6 se ensayó de acuerdo con el ensayo anterior y se descubrió que tenía una cCI<sub>50</sub> en el intervalo de 35 a 9200 nM en todas las líneas celulares, más específicamente en el intervalo de 35 a 844 nM para las líneas celulares de hemo y de 40 a 9200 nM para las líneas celulares de mama.

40 Estos datos demuestran que el inhibidor de bromodominio ensayado en el ensayo anterior inhibió el crecimiento celular en un panel de líneas celulares oncológicas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



en la que:

- 5 A representa un enlace o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
X representa:
- i) un grupo aromático de 6 a 10 miembros, o
  - ii) un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S;
- 10 R<sup>1</sup> representa:
- i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y -COR<sup>7</sup>
  - ii) un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y -COR<sup>7</sup>, o
  - iii) ciclohexilo;
- R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>4</sup> representa:
- 20 i) H, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>0-6</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, -alquil C<sub>0-6</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> o
- 25 ii) -O<sub>m</sub>-alquilo C<sub>0-6</sub> sustituido con un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros, comprendiendo cada uno 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y en el que dicho heterociclilo o grupo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que cuando el heterociclilo o grupo heteroatómico está unido a través de un heteroátomo y m es 1, entonces el heteroátomo y O no están directamente unidos si la disposición resultante fuera inestable;
- R<sup>4a</sup> representa H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o hidroxialquilo C<sub>0-6</sub>;  
R<sup>5</sup> representa H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub> o -alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
30 R<sup>6</sup> representa H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilciano C<sub>0-6</sub>, -alquil C<sub>0-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>0-2</sub>-COR<sup>7</sup>;  
R<sup>7</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;  
R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan independientemente:
- i) H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilfenilo C<sub>0-6</sub>, -alquilo C<sub>0-6</sub> heteroaromático, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o
  - ii) R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo o heteroaromático de 5 o 6 miembros en el que dicho grupo heterociclilo o heteroaromático puede comprender 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S;
- 35 R<sup>10</sup> representa hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o un heterociclilo o grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;  
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente:
- 40 i) H o alquilo C<sub>1-6</sub>; o
- ii) R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo o heteroaromático de 5 o 6 miembros en el que dicho grupo heterociclilo o heteroaromático puede comprender 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S; y

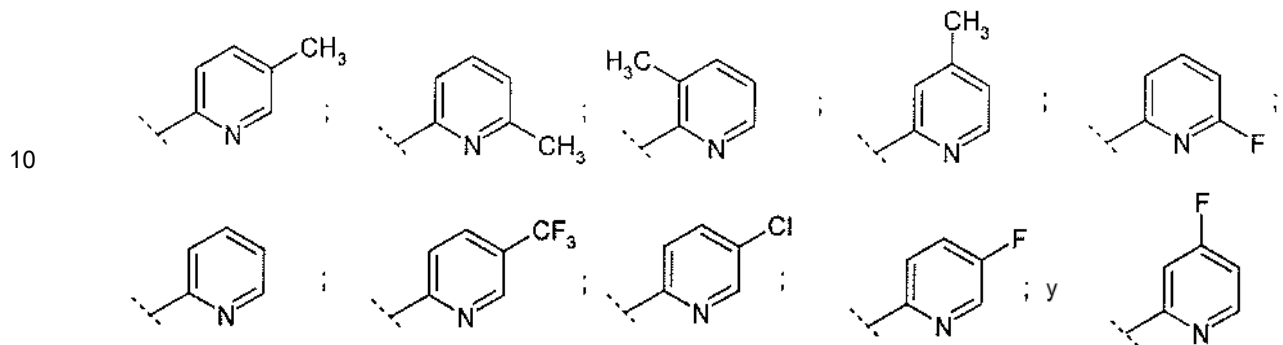
m representa 0 o 1;

sujeto a la condición de que el compuesto no sea 4-[1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]-2-metil-1*H*-imidazol.

2. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup> representa un fenilo opcionalmente sustituido con flúor, cloro, ciano, -CF<sub>3</sub>, metilo -COR<sup>7</sup> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

3. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup> representa un piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con flúor, cloro, metilo o -CF<sub>3</sub>.

4. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup> representa un pirazinilo o pirimidinilo sin sustituir o R<sup>1</sup> representa un piridinilo opcionalmente sustituido seleccionado entre:



5. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que X es fenilo o se selecciona entre piridinilo, imidazolilo, pirazolilo y triazolilo.

6. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre metilo, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, -alquilo C<sub>0-6</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> e -hidroxialquilo C<sub>0-6</sub>.

7. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>2</sup> representa metilo.

8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R<sup>3</sup> representa metilo.

9. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo es el enantiómero (2*S*, 4*R*).

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es uno cualquiera de

ácido 4-{1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}benzoico;

ácido 4-1-acetil-4-[(4-fluorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}benzoico;

ácido 4-{1-acetil-2-metil-4-[(4-metilfenil)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}benzoico;

ácido 4-(-1-acetil-2-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}benzoico;

1-acetil-2-metil-6-[3-(4-morfolinilmetil)fenil]-*N*-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

4-{1-acetil-4-[(4-cianofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}benzoato de metilo;

ácido 4-{1-acetil-4-[(4-cianofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}benzoico;

1-acetil-2-metil-*N*-(4-metilfenil)-6-[4-(4-morfolinilcarbonil)fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

4-{1-acetil-4-[(4-clorofenil)(etil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}-*N*-metilbenzamida;

2-(4-{1-acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etanol;

2-(4-{1-acetil-2-metil-4-[(6-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etanol;

2-(4-{1-acetil-2-metil-4-[(3-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etanol;

2-(4-{1-acetil-2-metil-4-[(4-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etanol;

ácido 4-{1-acetil-2-metil-4-[(5-metil-2-piridinil)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil}benzoico;

2-{4-[-1-acetil-2-metil-4-(2-piridinilamino)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etanol;

1-acetil-2-metil-6-[1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

1-acetil-2-metil-6-[1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-2-piridinil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

(*cis*)-1-acetil-6-(6-amino-3-piridinil)-2-metil-*N*-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-*N*-2-piridinil-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

(*cis*)-1-acetil-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-*N*-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

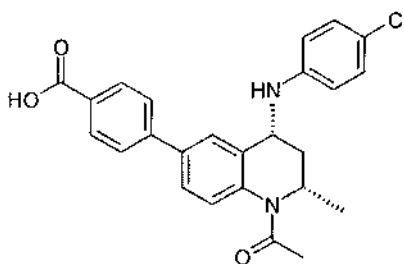
(*cis*)-1-acetil-2-metil-*N*-(5-metil-2-piridinil)-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

(*cis*)-1-acetil-*N*-(5-cloro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

(*cis*)-1-acetil-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamina;

- 4-[[*(cis)*-1-acetil-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil]amino]benzoato de metilo;  
*(cis)*-1-acetil-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(6-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(4-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 5 1-acetil-*N*-(6-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-2-pirazinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-2-pirimidinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(5-metil-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 10 1-acetil-*N*-(4-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{1-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-*N*-(5-fluoro-2-piridinil)-2-metil-6-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 1-acetil-2-metil-*N*-fenil-6-[4-(1-piperidinilmetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina;  
 ácido 4-{-1-acetil-2-metil-4-[4-metilfenil]amino}-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico; y  
 15 ácido 4-{-1-acetil-2-metil-4-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico,  
 o una sal del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 4-(2*S*,4*R*)-{-1-acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]benzoico



o una sal del mismo.

- 20 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 12 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 12, para su uso en terapia.
15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio.