

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 036**

51 Int. Cl.:

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2013 PCT/EP2013/065017**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO2014012934**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013 E 13744464 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2875003**

54 Título: **Nuevos ácidos 5-aminotetrahydroquinolin-2-carboxílicos y su uso**

30 Prioridad:

20.07.2012 EP 12177284

16.05.2013 EP 13167967

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2017

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)

Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

HAHN, MICHAEL;
FOLLMANN, MARKUS;
HÜBSCH, WALTER;
BECKER-PELSTER, EVA-MARIA;
STASCH, JOHANNES-PETER;
KELDENICH, JOERG;
DELBECK, MARTINA;
TINEL, HANNA;
WUNDER, FRANK;
MITTENDORF, JOACHIM;
TEREBESI, ILDIKO;
LANG, DIETER y
MARTIN, RENÉ

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 036 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos ácidos 5-aminotetrahydroquinolin-2-carboxílicos y su uso

La presente solicitud se refiere a ácidos 5-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílicos novedosos, a procedimientos para su preparación, a compuestos citados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares y cardiopulmonares.

Uno de los sistemas de transmisión celulares más importantes en células de mamíferos es el guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que es liberado del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis del GMPc a partir de guanosín-trifosfato (GTP). Los representantes hasta ahora divulgados de esta familia pueden dividirse en dos grupos por las características estructurales, así como por el tipo de ligandos: las guanilatociclasas en partículas que pueden ser estimuladas mediante péptidos natriuréticos y las guanilatociclasas solubles que pueden estimularse con NO. Las guanilatociclasas solubles se componen de dos subunidades y contienen un hemo por heterodímero que es una parte del centro regulador. Este es de importancia central para el mecanismo de activación. El NO puede unirse con el átomo de hierro del hemo y así aumentar significativamente la actividad de la enzima. En cambio, las preparaciones sin hemo no pueden ser estimuladas mediante NO. También el monóxido de carbono (CO) puede acoplarse al átomocentral del hierro del hemo, siendo la estimulación por CO notoriamente menor que la estimulación mediante NO.

Mediante la formación de GMPc y de la consecuente regulación resultante de las fosfodiésterasas, canales iónicos y proteinquinasas, la guanilatociclasa desempeña un papel decisivo en diferentes procesos fisiológicos, especialmente en el relajamiento y la proliferación de células de músculos lisos, la agregación y adhesión plaquetaria y en la transmisión neuronal de señales, así como en enfermedades que se basan en un trastorno de los procesos antes mencionados. En condiciones patofisiológicas puede estar suprimido el sistema NO/GMPc, lo que por ejemplo puede producir hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, activación de plaquetas, mayor proliferación celular, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía e infarto de miocardio.

Una posibilidad de tratamiento de tales enfermedades, independiente de NO y que tiene por objetivo influir en la ruta de señalización del GMPc en los organismos, es un planteamiento prometedor debido a la elevada eficiencia que cabe esperar y a los reducidos efectos secundarios.

Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble hasta ahora se usaron exclusivamente compuestos, tales como nitratos orgánicos, cuyo efecto se basa en NO. Este se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante enlaces en el átomo central de hierro del hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia es una de las desventajas decisivas de esta forma de tratamiento [O.V. Evgenov et al., *Nature Rev. Drug disc.* 5 (2006), 755].

En los últimos años se identificaron sustancias que estimulan directamente la guanilatociclasa soluble, es decir, sin previa liberación de NO. Con el derivado de indazol YC-1 se describió por primera vez un estimulador de las GCs independiente de NO, pero dependiente de hemo [Evgenov et al., *ibid.*]. A partir de YC-1 se encontraron otras sustancias que poseen una potencia más elevada que YC-1 y no desarrollan una inhibición relevante de las fosfodiésterasas (PDE). Esto produjo una identificación de los derivados de pirazolopiridina BAY 41-2272, BAY 41-8543 y BAY 63-2521. Estos compuestos junto con las sustancias recientemente publicadas de diferentes estructuras, CMF-1571 y A-350619, conforman la nueva clase de estimuladores de la GCs [Evgenov et al., *ibid.*]. Una característica común de esta clase de sustancia es una activación selectiva e independiente de NO de la GCs que contiene el grupo hemo. Además, los estimuladores de la GCs muestran en combinación con NO un efecto sinérgico sobre la activación de la GCs que se basa en una estabilización del complejo nitrosil-hemo. Si se elimina el grupo hemo de la guanilatociclasa soluble, la enzima aún evidencia una actividad basal catalítica comprobable, es decir, se continúa produciendo GMPc. La actividad basal catalítica restante de la enzima libre de hemo no puede ser estimulada mediante ninguno de los estimuladores antes nombrados [Evgenov et al., *ibid.*].

Además se han identificado activadores de la GCs independientes de la NO y del grupo hemo, con BAY 58-2667 (Cinaciguato) como prototipo de esta clase. Características comunes de estas sustancias son que en combinación con NO solo ejercen un efecto aditivo sobre la activación enzimática y que la activación de la enzima oxidada o libre de hemo es notoriamente mayor en comparación con la enzima que contiene el grupo hemo [Evgenov et al., *ibid.*; J.P. Stasch et al., *Br. J. Pharmacol.* 136 (2002), 773; J.P. Stasch et al., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552]. Análisis espectroscópicos muestran que BAY 58-2667 desplaza el grupo hemo oxidado, que debido al debilitamiento de el enlace de hierro-histidina solamente presenta un enlace débil con la GCs. También se demostró que es imprescindible el motivo de enlace GCs-hemo característico Tyr-x-Ser-x-Arg, tanto para la interacción de los ácidos propiónicos de carga negativa del grupo hemo como también para el efecto de BAY 58-2667. Sobre esta base se cree que el sitio de enlace de BAY 58-2667 a la GCs es idéntico al sitio de enlace del grupo hemo [J.P. Stasch et al., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552]. Investigaciones de cristalización con el dominio H-NOX *Nostoc*, un dominio de

unión a hemo procariota con elevada homología de secuencia con respecto a la GCs, han mostrado hace poco que BAY 58-2667 se une al bolsillo de unión del hemo [f. van den Akker y col., *J. Biol. Chem.* **285** (2010), 22651].

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad pulmonar progresiva, que sin tratamiento lleva a la muerte en el plazo de pocos años tras establecer el diagnóstico. Según su definición, en una hipertensión pulmonar crónica existe una presión media pulmonar-arterial (mPAP) de > 25 mmHg en reposo o de > 30 mmHg bajo exigencia (valor normal < 20 mmHg). La patofisiología de la hipertensión pulmonar está caracterizada por la vasoconstricción y una remodelación de los vasos pulmonares. En la HP crónica se produce una nueva muscularización primaria de vasos pulmonares no muscularizados, y la musculatura de los vasos ya muscularizados aumenta de tamaño. Por medio de esta creciente obstrucción de las vías circulatorias pulmonares progresivamente aumenta la exigencia del hemicardio derecho, lo que lleva a un menor flujo de salida del hemicardio derecho y finalmente produce un fallo hemicárdico derecho [M. Humbert et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, **43**, 13S-24S]. Aunque la hipertensión pulmonar-arterial idiopática (o primaria) (HPAI) es una enfermedad muy poco frecuente, la hipertensión pulmonar secundaria (non-HPA HP) es bastante frecuente y se supone que ésta actualmente representa el tercer grupo en frecuencia de enfermedades cardiovasculares, después de la enfermedad cardíaca coronaria y la hipertensión arterial sistémica. La clasificación de la hipertensión pulmonar en diferentes subgrupos de acuerdo con el respectivo origen se realiza a partir de 2008 según la clasificación Dana Point [M. Humbert y V.V. McLaughlin, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, **54** (1), S1-S2; D. Montana y G. Simonneau, in: A.J. Peacock et al. (Eds.), *Pulmonary Circulation. diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206].

A pesar de todos los avances logrados en la terapia de la HP hasta ahora no existen perspectivas de curación de esta enfermedad grave. Por medio de los medicamentos estándar disponibles en el mercado (p. ej., análogos de prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa) es posible mejorar la situación, la calidad de vida, la exigencia física y el pronóstico de los pacientes. Se trata de principios de tratamiento aplicados en forma sistémica y que en principio tienen un efecto hemodinámico actuando sobre el tono vascular. La aplicabilidad de estos medicamentos está limitada en parte por los efectos secundarios, algunos de los cuales son graves, y/o las formas de aplicación complejas. El período en el cual se puede estabilizar o mejorar el estado clínico del paciente con una monoterapia específica es limitado (por ejemplo, debido al desarrollo de tolerancia). Finalmente se produce una escalada de la terapia y, por ende, se aplica una terapia combinada en la que deben administrarse varios medicamentos en forma simultánea. En la actualidad estos medicamentos estándar solo están autorizados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial (HPA). En formas secundarias de la HP, tales como HP-EPOC, fracasan estos principios terapéuticos (por ejemplo, Sildenafil, Bosentan) en estudios clínicos, dado que debido a una vasodilatación no selectiva produjeron una reducción (desaturación) del contenido de oxígeno arterial en los pacientes. La causa para ello probablemente es una influencia negativa sobre la adecuación de la ventilación-perfusión en el pulmón en enfermedades pulmonares heterogéneas debido a la administración sistémica de vasodilatadores no selectivos [I. Blanco et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, **181**, 270-278; D. Stolz et al., *Eur. Respir. J.* 2008, **32**, 619-628].

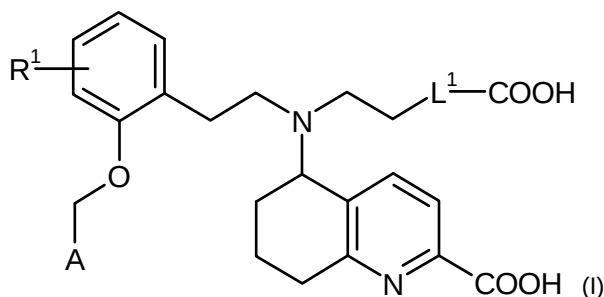
Terapias de combinación novedosas son una de las opciones terapéuticas futuras más prometedoras para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. En este marco, la investigación de mecanismos farmacológicos novedosos para el tratamiento de la HP es de interés especial [Ghofrani et al., *Herz* 2005, **30**, 296-302; E.B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006, **11**, 609-619; T. Ito et al., *Curr. Med. Chem.* 2007, **14**, 719-733]. Ante todo, aquellos enfoques de terapia novedosos que pueden combinarse con los conceptos terapéuticos que ya se encuentran en el mercado, podrían constituir la base de un tratamiento más eficiente y, por lo tanto, una gran ventaja para los pacientes. Además, una aplicabilidad selectiva pulmonar de un principio de acción novedoso de este tipo podría ofrecer la posibilidad de solo usarlo para el tratamiento de la HPA, pero ante todo también brindar una primera opción terapéutica para pacientes con formas de HP secundarias.

En un modelo animal para hipertensión pulmonar pudo demostrarse que el activador de GCs BAY 58-2667 (Cinaciguato), tras administración por vía inhalativa en forma de micropartículas, produce una reducción selectiva dependiente de la dosis de la presión pulmonar-arterial. La administración por vía intravenosa de 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ), que oxida el grupo hemo prostético de la GCs, redujo en este modelo el efecto vasodilatador de NO inhalado (NOi), mientras fue aumentado por BAY 58-2267. Estos resultados dieron lugar a la hipótesis de que la aplicación por vía inhalativa de un activador de GCs podría representar un nuevo procedimiento de tratamiento efectivo para pacientes con hipertensión pulmonar, en particular, cuando la reacción de estos pacientes a ONi y/o a inhibidores de PDE5 puede estar disminuida a causa de una carencia de NO o de una oxidación de la GCs [O.V. Evgenov et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, **176**, 1138-1145]. Pero el cinaciguato mismo en este modelo no mostró una duración suficiente de la acción y además, en dosis más altas, produjo efectos secundarios sistémicos no deseados.

Por lo tanto, fue objetivo de la presente invención proporcionar compuestos novedosos que actuaran de la forma antes descrita como activadores de la guanilatociclasa soluble y como tales pudieran usarse especialmente para el tratamiento y para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Además estos compuestos novedosos han de presentar una mejor selectividad de acción pulmonar y, debido a ello, ser particularmente adecuados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar y de sus formas secundarias. A este fin, los compuestos novedosos deben permitir su combinación con la terapia estándar de HPA, pero también con medicamentos básicos en formas de HP secundaria.

En las solicitudes de patentes WO 01/19780-A2, WO 02/070459-A1, WO 02/070460-A1, WO 02/070461-A1, WO 02/070462-A1 y WO 02/070510-A2 se divulgan diferentes derivados de ácido aminodicarboxílico para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El documento WO 2009/ 023669-A1 describe 5,6,7,8-tetrahidroquinolinas sustituidas como modulares del receptor de C5a para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunes. Los documentos WO 95/18617-A1 y WO 00/35882-A1 han descrito derivados de 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno para el tratamiento de enfermedades neurológicas. El documento WO 2006/104826-A2 divulga 5-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxamidas aciladas como antagonistas del receptor de glucagón para el tratamiento de la diabetes.

Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (I)



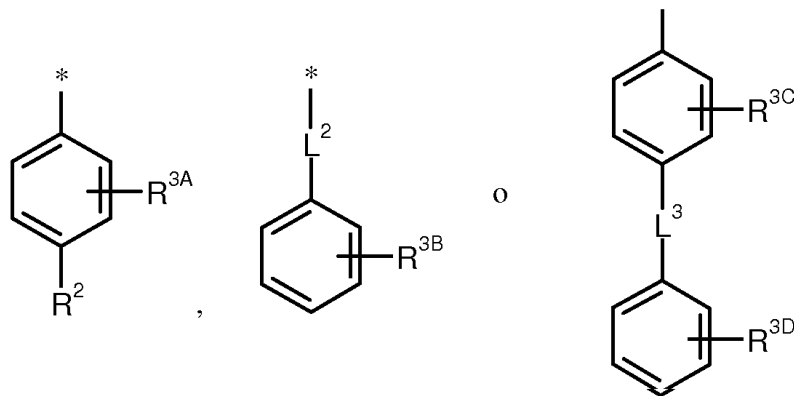
en la que

R¹ representa hidrógeno o flúor,

L¹ representa etan-1,2-diilo o 1,4-fenileno,

y

A representa un grupo de la fórmula



(como se define en las reivindicaciones) en la que * indica el punto de enlace respectivo con el resto de la molécula,

L³ significa un enlace, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,

y

R³ᶜ significa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi y trifluorometoxi y R³ᴰ significa un sustituyente seleccionado del grupo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi y trifluorometoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y los solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas indicadas a continuación y sus sales, solvatos y los solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) indicados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y los solvatos de las sales, en tanto los compuestos comprendidos por la fórmula (I) indicados a continuación no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Además están comprendidas las sales que no son en sí mismas adecuadas para las aplicaciones farmacéuticas pero se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento, la purificación o el almacenamiento de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 5 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido tolueno sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, 10 ácido glucónico, ácido benzoico y ácido embónico. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención además incluyen sales de bases convencionales, a modo de ejemplo y preferentemente las sales de metal alcalino (por ej., sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco y aminas orgánicas que tienen 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 15 monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, colina, procaina, diciclohexilamina, dibencilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, arginina, lisina y 1,2-etilendiamina.

Como solvatos se refieren a aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que, en estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos en los cuales la coordinación es con agua. Como solvatos se prefieren en el contexto de la presente 20 invención los hidratos.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales o eventualmente además como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en el caso de atropisómeros). La presente invención, por lo tanto, abarca los enantiómeros y diastereómeros, y sus respectivas mezclas. Los constituyentes 25 estereoisoméricamente unitarios se pueden aislar de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de manera conocida; los procedimientos de cromatografía se usan preferentemente para esto, en particular la cromatografía HPLC sobre una fase aquiral o quiral.

Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas tautoméricas, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas.

- 30 La presente invención además abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende aquí que significa un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención ha sido intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que usualmente o predominantemente se presenta en la naturaleza. Ejemplos de isotopos que pueden ser incorporados 35 a un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Las variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellos en los cuales se han incorporado uno o más isotopos radioactivos, pueden ser beneficiosos, por ejemplo, para el análisis del mecanismo de acción o de la distribución del ingrediente activo en el cuerpo, debido 40 a la preparación y detección relativamente fácil, especialmente los compuestos etiquetados con isotopos ^3H o ^{14}C son adecuados para este fin. Más aún, la incorporación de isotopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a ventajas terapéuticas particulares como consecuencia de mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo una extensión de la vida media en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida, estas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden, por lo tanto, en algunos casos, constituir además una 45 realización preferente de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos que se describen a continuación y los procedimientos descritos en los ejemplos de realización, usando a este respecto las correspondientes modificaciones isotópicas de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

- 50 En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, tienen el siguiente significado:

Alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) representa en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, monovalente con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

- 55 Alcanodiilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y alcanodiilo ($\text{C}_3\text{-C}_5$) representan en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal, α,ω -divalente con 1 a 6 o 3 a 5 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metileno, etan-1,2-diilo (1,2-etileno), propan-1,3-diilo (1,3-propileno), butan-1,4-diilo (1,4-butileno), pentan-1,5-diilo (1,5-pentileno) y hexan-1,6-diilo (1,6-hexileno).

Alquilcarbonilo (C₁-C₄) representa en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, que está enlazado por medio de un grupo carbonilo [-C(=O)-] con el resto de la molécula. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: acetilo, propionilo, *n*-butirilo, isobutirilo, *n*-pentanoilo y pivaloilo.

5 Alcoxi (C₁-C₄) representa en el contexto de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*.-butoxi y *terc*.-butoxi.

Cicloalquilo (C₃-C₆) representa en el contexto de la invención un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 6 átomos de carbono anulares. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 Heterociclilo de 4 a 6 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo monocíclico saturado con en total 4 a 6 átomos anulares, que contiene uno o dos heteroátomos anulares iguales o diferentes del grupo que consiste en N, O, S y/o S(O)₂ y está unido por medio de un átomo de carbono o eventualmente mediante un átomo de nitrógeno anular. Preferente es un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno anular y además otro heteroátomo anular del grupo que consiste en N u O. A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, 1,2-oxazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,2-oxazinanilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Se da preferencia a pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

20 Heteroarilo de 5 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático (heteroaromático) con en total 5 átomos anulares, que contiene hasta tres heteroátomos anulares iguales o diferentes del grupo que consiste en N, O y/o S y está unido por medio de un átomo de carbono anular o eventualmente un átomo de nitrógeno anular. Preferente es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno anular y además uno o dos otros dos heteroátomos anulares del grupo que consiste en N, O y/o S. A modo de ejemplo se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2-oxazolilo (isoxazolil), 1,3-oxazolilo, 1,2-tiazolilo (isotiazolil), 1,3-tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo. Se da preferencia a 1,2-oxazolilo (isoxazolilo), 1,3-oxazolilo, 1,2-tiazolilo (isotiazolilo), 1,3-tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo.

30 En el contexto de la presente invención rige que para todos los restos que se presentan más de una vez, el significado es independiente entre sí. Cuando están sustituidos los restos en los compuestos de acuerdo con la invención, los restos salvo especificación en contrario, pueden estar mono- o polisustituidos. Es preferente una sustitución con uno o dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. Especialmente preferente es la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes.

Una realización especial de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

35 Otra forma de realización especial de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ representa flúor que se encuentra en posición *para* respecto del grupo ACH₂O,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

Otra realización especial de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

L¹ representa etan-1,2-diilo,

40 así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

Otra realización especial de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

L¹ representa 1,4-fenileno,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

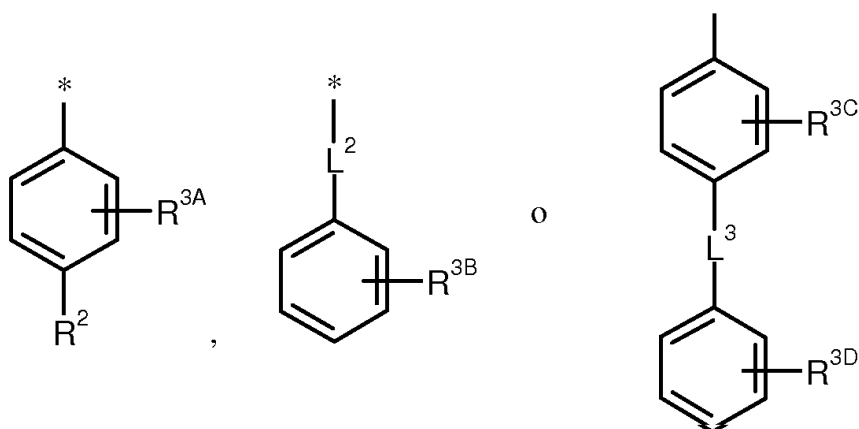
Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

45 R¹ representa hidrógeno o flúor,

L¹ representa etan-1,2-diilo o 1,4-fenileno,

y

A representa un grupo de la fórmula



(como se define en las reivindicaciones), en la que * indica el punto de enlace respectivo con el resto de la molécula,

L^3 significa un enlace, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$,

5 R^{3C} significa flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

y

R^{3D} significa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

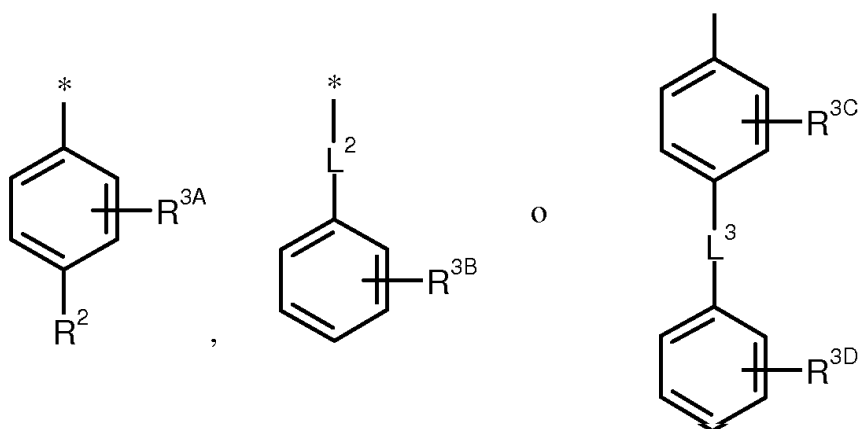
Especialmente preferentes en el contexto de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) en la que

10 R^1 representa hidrógeno o flúor,

L^1 representa etan-1,2-diilo o 1,4-fenileno,

y

A representa un grupo de la fórmula



15 (como se define en las reivindicaciones), en la que * indica el punto de enlace respectivo con el resto de la molécula,

L^3 significa un enlace, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$,

R^{3C} significa, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

y

20 R^{3D} representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

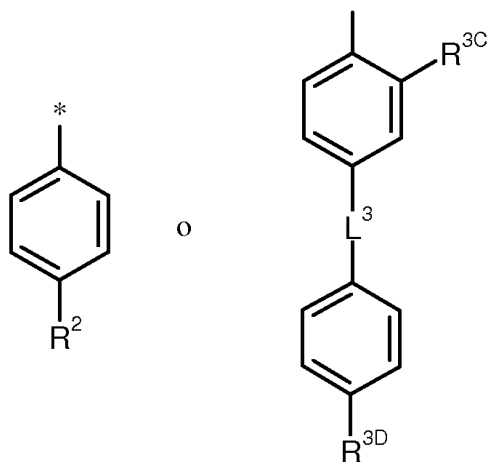
así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

Muy especialmente preferentes en el contexto de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) en la que

R^1 representa hidrógeno o flúor,

L^1 representa etan-1,2-diilo o 1,4-fenileno,

y A representa un grupo de la fórmula



(como se define en las reivindicaciones), en la que * indica el punto de enlace respectivo con el resto de la molécula,

L^3 significa un enlace o $-CH_2-CH_2-$,

R^{3C} significa cloro,

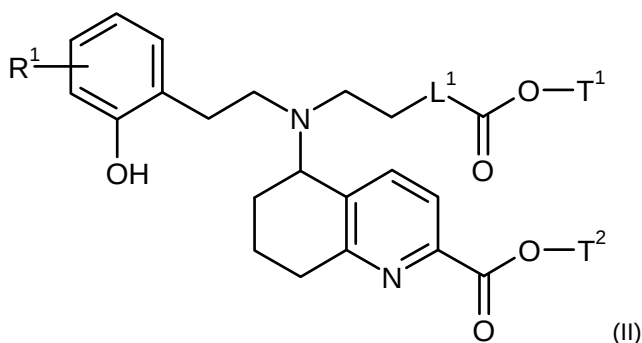
y R^{3D} significa hidrógeno, flúor o trifluorometilo,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o bien en las combinaciones preferentes de restos se sustituyen a voluntad, independientemente de las combinaciones de restos indicadas en cada caso también por definiciones de restos de otras combinaciones. Son especialmente preferentes las combinaciones de dos o de varias áreas preferentes antes mencionadas.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I), caracterizado porque

[A] se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

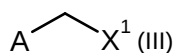


en la que R^1 y L^1 tienen los significados antes mencionados

y

T^1 y T^2 son iguales o diferentes y representan alquilo (C_1-C_4),

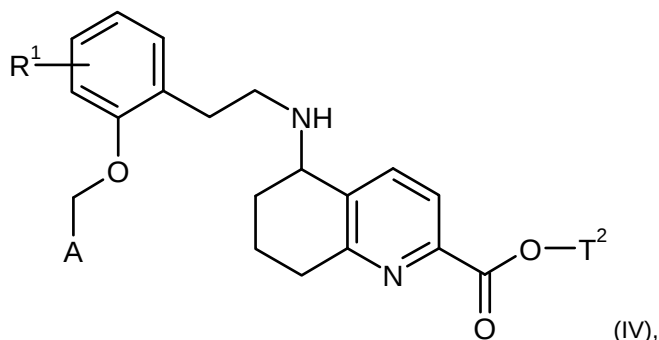
en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



en la que A tiene los significados antes mencionados y

X^1 representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato, o

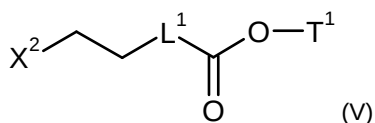
5 [B] se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



en la que R^1 y A tienen los significados antes mencionados y

T^2 representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$),

en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (V)



10

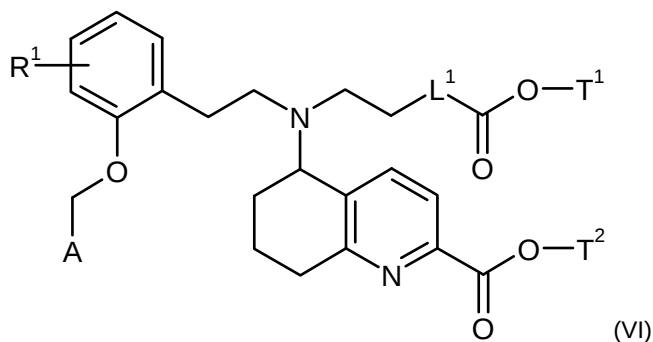
en la que L^1 tiene los significados antes mencionados,

T^1 representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$),

y

X^2 representa un grupo saliente como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

15 y el compuesto resultante en cada caso de la fórmula (VI)



en la que R^1 , A, L^1 , T^1 y T^2 tienen los significados antes mencionados,

a continuación se transforma mediante hidrólisis de los grupos éster $-\text{C}(\text{O})\text{OT}^1$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OT}^2$ en el correspondiente ácido dicarboxílico de la fórmula (I)

20

y eventualmente se separan los compuestos de fórmula (I) así obtenidos en sus enantiómeros y/o diaestereómeros y/o eventualmente se los transforma con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Como disolventes inertes para el paso de procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (VI) y (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) son adecuados por ejemplo éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis-(2-metoxietil)-éter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o disolventes dipolar-apróticos como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan acetonitrilo o dimetilformamida.

Son bases adecuadas para los pasos del procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (VI) y (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) en particular carbonatos alcalinos tales como carbonato de sodio, potasio o cesio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o *tert*-butilato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos como hidruro de sodio o de potasio, amidas como amida de sodio, de litio o amida de bis(trimetilsilil) de potasio o diisopropilamida de litio, o compuestos metaloorgánicos como *n*-butillitio o fenillitio. Preferentemente se usa carbonato de sodio, potasio o cesio como base. Dado el caso es ventajosa la adición de un catalizador de alquilación, como por ejemplo bromuro de litio, yoduro de sodio o de potasio, bromuro de tetra-*n*-butilamonio o cloruro de benciltriethylamonio.

Las reacciones (II) + (III) $\rightarrow$ (VI) y (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) por lo general se realizan en un intervalo de temperatura de 0°C a +150°C, preferentemente a temperaturas de +50°C a +100°C.

La hidrólisis de los grupos éster -C(O)OT¹ y -C(O)OT² en el paso del procedimiento (VI) $\rightarrow$ (I) se realiza de acuerdo con los procedimientos usuales tratando el éster en disolventes inertes con ácidos o con bases, transformándose en esta última variante la sal que se forma en primera instancia mediante tratamiento con ácido en el ácido carboxílico libre. En el caso del *tert*-butiléster se realiza la escisión del éster preferentemente con ácidos.

En diferentes grupos T¹ y T² la hidrólisis puede eventualmente llevarse a cabo en forma simultánea en una reacción de un solo recipiente o en dos pasos de reacción separados.

Como disolventes inertes son apropiados para estas reacciones el agua o los disolventes orgánicos usuales para una escisión de ésteres. Se incluyen aquí preferentemente alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol, o éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes como diclorometano, acetona, metiletilcetona, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Asimismo es posible usar mezclas de estos disolventes. En el caso de una hidrólisis básica de ésteres se usan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, dimetilformamida y/o dimetilsulfóxido. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético se usa preferentemente diclorometano y en el caso de la reacción con ácido clorhídrico preferentemente se usa tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

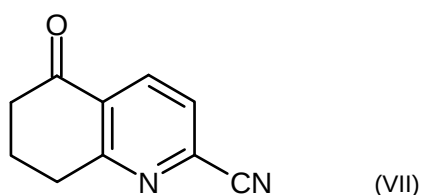
Como bases son adecuadas las bases inorgánicas usuales. Se incluyen especialmente hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos como por ejemplo hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de sodio, potasio o calcio. Se da preferencia a los hidróxidos de litio, sodio o potasio.

Como ácidos son adecuados en general para la escisión de ésteres, ácido sulfúrico, clorhidrato/ácido clorhídrico, bromhidrato/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico o sus mezclas opcionalmente mediante la adición de agua. Se da preferencia a clorhidrato o ácido trifluoroacético en el caso de los *tert*-butilésteres y ácido clorhídrico en el caso de los metilésteres.

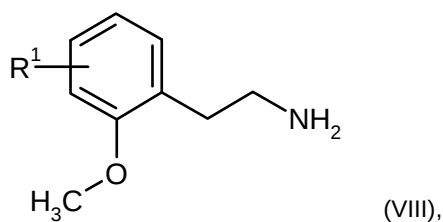
La escisión del éster se realiza por lo general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +120 °C, preferentemente de 0 °C a +80 °C.

Los pasos de procedimiento antes descritos pueden llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (p. ej., en el intervalo de 50 a 500 kPa); por lo general se opera en cada caso a presión normal.

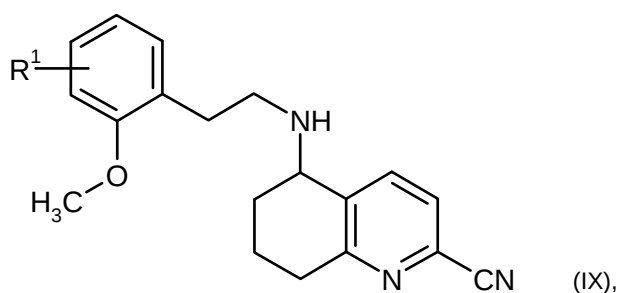
Los compuestos de la fórmula (II) a su vez pueden prepararse transformando 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitrilo (VII)



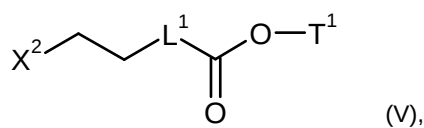
mediante una aminación reductora con una 2-(2-metoxifenil)etilamina de la fórmula (VIII)



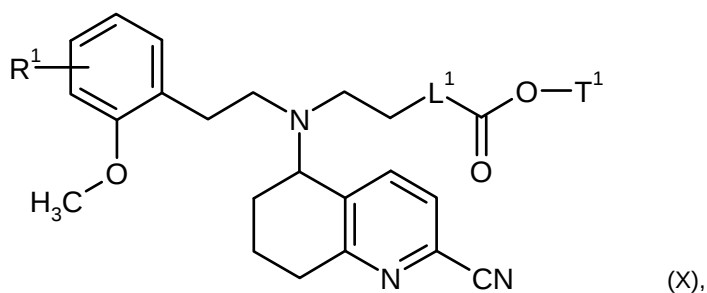
en la que R^1 tiene los significados antes mencionados,
 en una amina secundaria de la fórmula (IX)



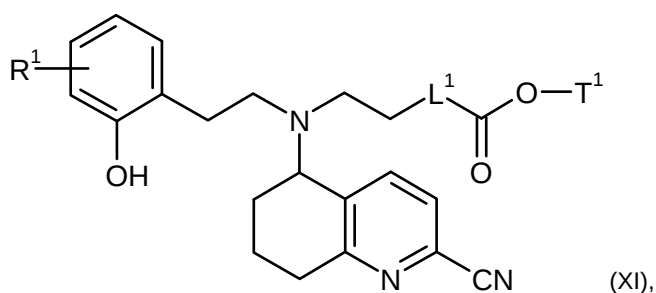
- 5 en la que R^1 tiene los significados antes mencionados,
 a continuación en presencia de una base se alquila con un compuesto de la fórmula (V)



en la que L^1 , T^1 y X^2 tienen los significados antes mencionados,
 dando una amina terciaria de la fórmula (X)

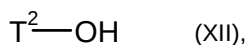


- 10 en la que L^1 , R^1 y T^1 tienen los significados antes mencionados,
 después mediante tratamiento con tribromuro de boro o ácido bromhídrico se escinde el grupo metiléter fenólico y el
 compuesto resultante de la fórmula (XI)



en la que L^1 , R^1 y T^1 tienen los significados antes mencionados,

finalmente se transforma mediante solvolisis catalizada con ácido del grupo nitrilo con un alcohol de la fórmula (XII)



en la que T^2 tiene el significado antes mencionado,

5 en el éster del ácido dicarboxílico de la fórmula (II).

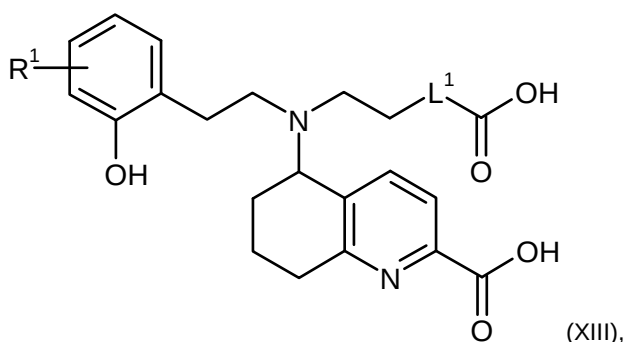
La reacción (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) se realiza en un disolvente usual para aminaciones reductoras que sea inerte en las condiciones de reacción, eventualmente en presencia de un ácido y/o de un agente deshidratante como catalizador. Forman parte de estos disolventes, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, *N,N*-dimetilformamida y alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol o isopropanol; también es posible usar mezclas de
10 tales disolventes. Preferentemente se usan tolueno, metanol y/o etanol. Como catalizador entran en consideración ácidos orgánicos usuales como ácido acético o ácido *p*-toluensulfónico.

Como reductores para esta reacción de aminación son particularmente adecuados los borohidruros, como por ejemplo borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, acetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de tetra-*n*-butilamonio; preferentemente se usa borohidruro de sodio.

15 La reacción (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) se realiza preferentemente en un proceso de dos pasos, en primer lugar, en un intervalo de temperatura de +50°C a +120°C (para la condensación de imina) y después a una temperatura de 0°C a +30°C (para la reducción de borohidruro).

La alquilación en el paso del procedimiento (IX) + (V) $\rightarrow$ (X) se realiza en condiciones de reacción análogas respecto de disolventes, base y temperatura, como anteriormente se ha descrito en la reacción (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI).

20 La escisión del grupo metiléter fenólico en el paso del procedimiento (X) $\rightarrow$ (XI) se realiza de acuerdo con los procedimientos usuales mediante el tratamiento con tribromuro de boro en diclorometano a una temperatura de -20°C a +10°C o por calentamiento con una solución de ácido bromhídrico en ácido acético glacial o agua a una temperatura de +100°C a +130°C. Si en estas condiciones de reacción también se desea efectuar la hidrólisis total o parcial del grupo éster $-C(O)OT^1$ y/o el grupo nitrilo, el aquí obtenido ácido dicarboxílico de la fórmula (XIII)

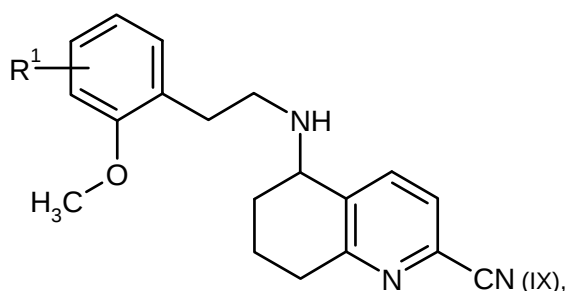


25

en la que L^1 y R^1 tienen los significados antes mencionados,

puede reesterificarse, por ejemplo, mediante el posterior tratamiento con metanol o etanol en presencia de ácido clorhídrico o cloruro de tionilo en el éster del ácido dicarboxílico de la fórmula (II) [$T^1 = T^2 =$ metilo o etilo en (II)].

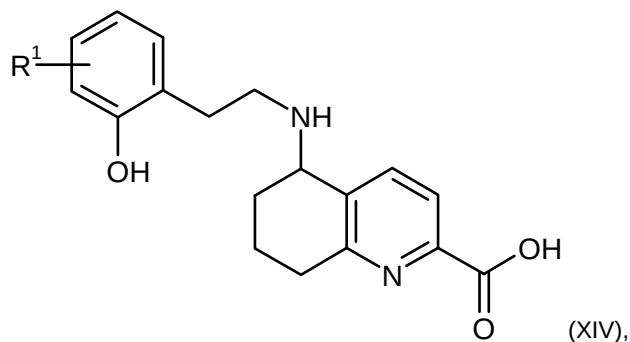
Los compuestos de la fórmula (IV) pueden prepararse transformando el compuesto antes descrito de la fórmula (IX)



30

en la que R^1 tiene los significados antes mencionados,

en primera instancia usando ácido bromhídrico acuoso en el ácido hidroxicarboxílico de la fórmula (XIV)



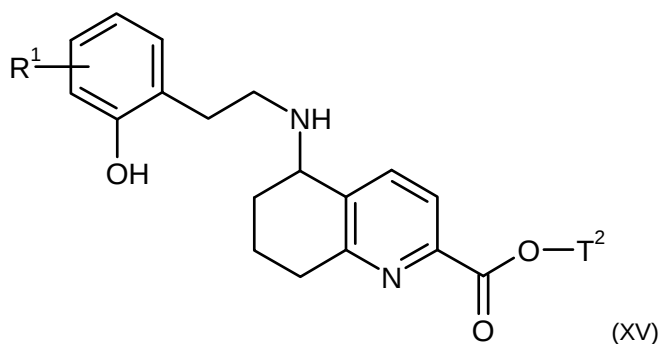
en la que R¹ tiene los significados antes mencionados,

a continuación mediante catálisis ácida con un alcohol de la fórmula (XII)



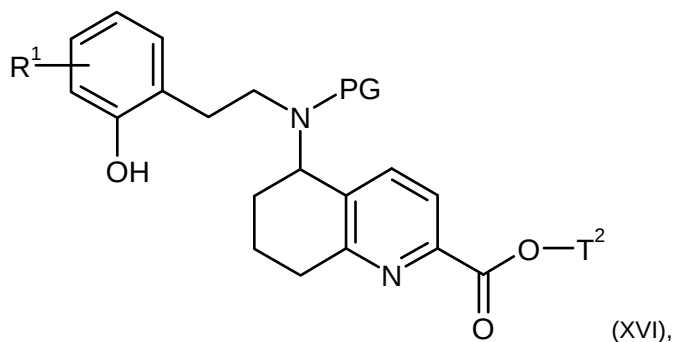
en la que T² tiene el significado antes mencionado,

se esterifica dando un compuesto de la fórmula (XV)



en la que R¹ y T² tienen los significados antes mencionados,

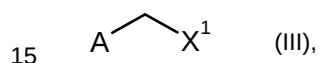
10 luego se transforma el compuesto amina (XV) en un derivado protegido de la fórmula (XVI)



en la que R¹ y T² tienen los significados antes mencionados y

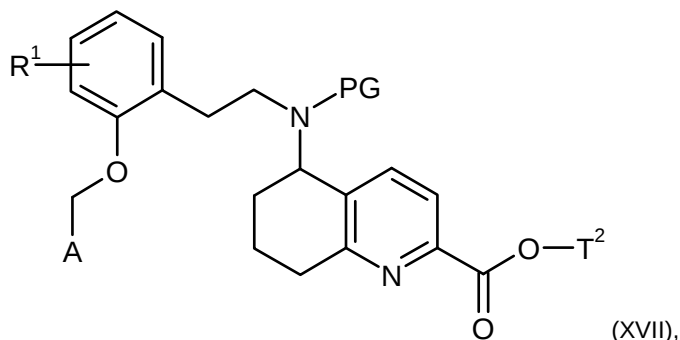
PG representa un grupo protector amino temporal adecuado, como por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo,

a continuación en presencia de una base se alquila con un compuesto de la fórmula (III)



en la que A y X¹ tienen los significados antes mencionados,

dando un compuesto de la fórmula (XVII)



en la que A, PG, R¹ y T² tienen los significados antes mencionados,

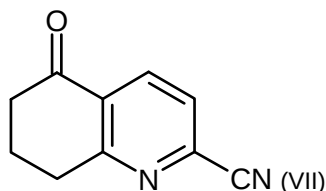
y finalmente se escinde nuevamente el grupo protector temporal PG.

- 5 La transformación (IX) → (XIV) → (XV) se realiza de manera análoga a como se ha descrito antes para la secuencia de reacción (X) → (XI) [o (XIII)] → (II).

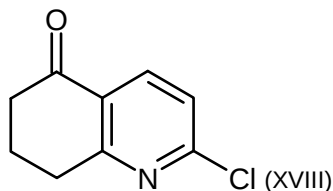
10 Como grupo protector PG en el compuesto (XVI) son adecuados grupos protectores de amino usuales, en particular aquellos del tipo carbamato no bencílicos, como por ejemplo aliloxicarbonilo (Alloc), *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). El grupo protector PG en este caso se selecciona de manera tal que las condiciones de su escisión en el paso del procedimiento (XVII) → (IV) sean compatibles con el resto éster T² usado en cada caso. La introducción y la eliminación del grupo protector se efectúan según los procedimientos usuales [véase p. ej., T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999]. Preferentemente se usa el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

- 15 La alquilación en el paso del procedimiento (XVI) + (III) → (XVII) se efectúa en condiciones de reacción análogas respecto de disolventes, base y temperatura, como anteriormente se ha descrito para la reacción (II) + (III) → (VI).

El compuesto antes indicado de la fórmula (VII)



es novedoso como tal y puede prepararse mediante el intercambio halógeno/cianuro catalizado con paladio, a partir del compuesto de cloro (XVIII) conocido en la literatura



- 20 (véase el esquema de reacción 1 indicado a continuación). La reacción se realiza preferentemente con cianuro de cinc usando tetraakis(trifenilfosfin)paladio como catalizador en un disolvente dipolar-aprótico como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida en un intervalo de temperatura de +80°C a +150°C.

- 25 Las reacciones antes descritas pueden efectuarse a presión normal, elevada o reducida (p. ej., en el intervalo de 50 a 500 bar); por lo general se opera en cada caso a presión normal.

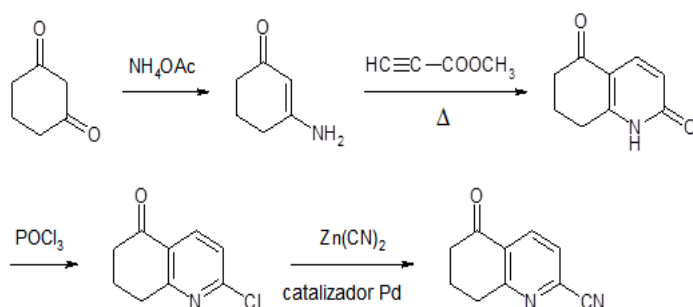
- 30 Una separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diaestereómeros puede eventualmente, según lo adecuado, ya llevarse a cabo en el paso de los compuestos (II), (IV), (VI), (IX), (X), (XI), (XIII), (XIV), (XV), (XVI) o (XVII), que después se continúan transformando en forma separada de acuerdo con las secuencias del procedimiento antes descritas. Una separación tal de los estereoisómeros puede realizarse según los procedimientos usuales, conocidos por el experto en la técnica. En el contexto de la presente invención se usan preferentemente procedimientos cromatográficos en fases de separación

quirales o aquirales; en el caso de ácidos carboxílicos como productos intermedios o finales alternativamente también puede efectuarse una separación por medio de sales diastereoméricas usando bases quirales.

- 5 Los compuestos de las fórmulas (III), (V), (VIII), (XII) y (XVIII) pueden obtenerse en el mercado o están descritos como tales en la literatura o pueden ser preparados por el experto en la técnica en procedimientos conocidos por él en analogía a los publicados en la literatura. Numerosas instrucciones detalladas así como citas bibliográficas para la preparación de los materiales de partida también se incluyen en la parte experimental en la sección de la preparación de los compuestos de partida y de los intermedios.

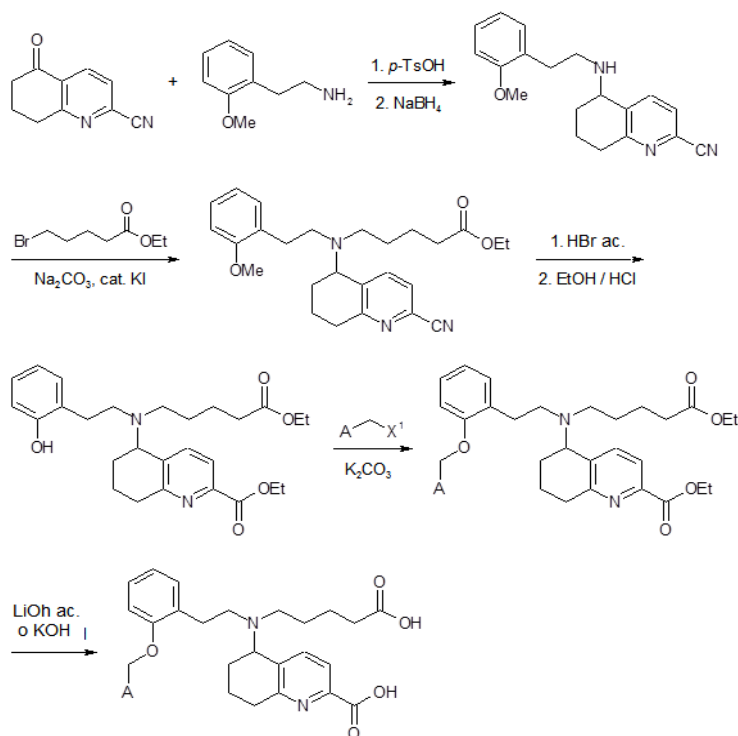
La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

10 **Esquema 1**



[véase también S. J. Stachel *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**, 240-244 (2012); M. Vanejevs *et al.*, *J. Med. Chem.* **51** (3), 634-647 (2008); G. R. Pettit *et al.*, *J. Org. Chem.* **33** (3), 1089-1092 (1968)].

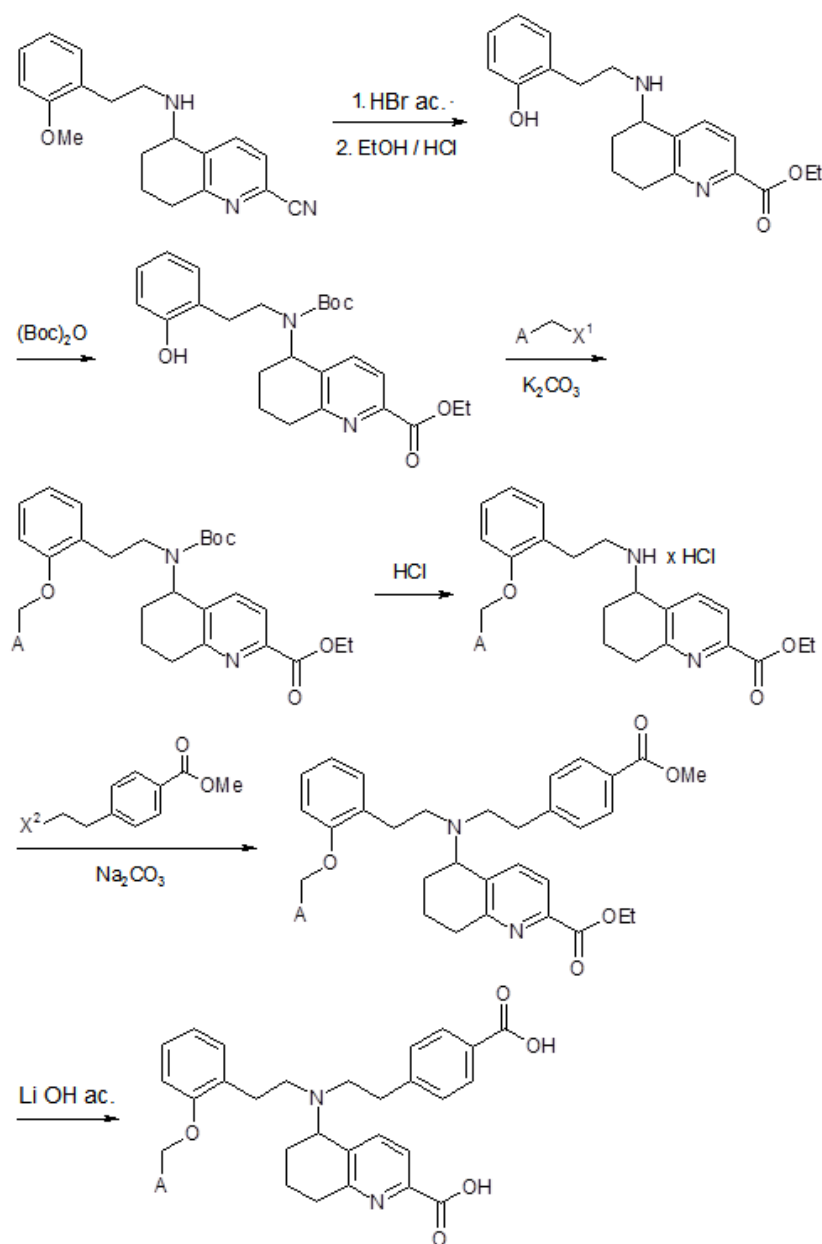
Esquema 2



15

[X¹ = Cl o Br].

Esquema 3



[X¹ = Cl o Br; X² = Cl o I].

Los compuestos de acuerdo con la invención poseen valiosas propiedades farmacológicas y pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en humanos y en animales.

- 5 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye la inhibición, el retardo, la detención, el alivio, la atenuación, la restricción, reducción, supresión, el rechazo o la curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el curso o el avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados. El término "terapia" se entiende aquí como sinónimo del término "tratamiento".

- 10 Los términos "prevención", "profilaxis" o "exclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la evasión o reducción del riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o problema de salud, o un desarrollo o avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, puede ser parcial o completo.

- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención actúan como potentes estimuladores de la guanilato ciclasa soluble. Producen una relajación vascular, una inhibición de la agregación trombocítica y una reducción de la presión arterial, así como un aumento del flujo sanguíneo coronario y microcirculación. Estos efectos se transmiten por medio de una

activación directa e independiente del grupo hemo de la guanilatociclasa soluble y mediante un aumento de la GMPc intracelular.

Por lo demás, los compuestos de acuerdo con la invención presentan otras propiedades ventajosas, en particular, respecto a su acción pulmoselectiva (respecto de una acción sistémica), su tiempo de retención en el pulmón y/o su tiempo de acción tras la administración intrapulmonar.

Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, cardiopulmonares, tromboembólicas, fibróticas y pulmonares.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden por lo tanto usarse en medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, tales como, a modo de ejemplo, hipertensión (hipertensión), insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable o inestable, hipertensión pulmonar arterial (HPA) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), hipertensión renal, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, arritmias auriculares y ventriculares y conducción deficiente tales como, por ejemplo, bloqueos auriventricular de grado I-III, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia Torsade de pointes, extrasístole auricular y ventricular, extrasístole de la unión-AV, síndrome de disfunción sinusal, síncope, taquicardia de reentrada del nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), trastornos cardíacos autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), cardiomiopatía del boxeador, aneurismas, choque tal como choque cardíaco, choque septicémico y choque anafiláctico, además para el tratamiento de afecciones tromboembólicas e isquemias, tales como infarto de miocardio, derrame cerebral, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, afecciones cardiovasculares inflamatorias, espasmo de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edemas tales como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardíaca, trastornos de circulación de circulación periférica, daños de perfusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, debilidad del músculo cardíaco, disfunción endotelial, daños micro- y macrovasculares (vasculitis), así como para evitar restenosis por ejemplo después de terapias de trombólisis, angioplastias percutaneo-transluminales (PTA), angioplastias coronarias percutaneo-transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y cirugías de bypass.

En el contexto de la presente invención, el concepto "hipertensión pulmonar" comprende tanto subformas primarias como también secundarias de esta enfermedad, tal como se han definido según la clasificación de Dana Point según su respectivo origen [véase D. Montana y G. Simonneau, en: A.J. Peacock et al. (Eds.), *Pulmonary Circulation. diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, S. 197-206; M.M. Hoeper et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, *54* (1), S85-S96]. Forman parte de ellas, en particular en el grupo 1, la hipertensión pulmonar-arterial (HPA) que puede incluir entre otros las formas idiopáticas y las familiares (HPAI o HPAF). Además, la HPA también comprende la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos, así como la hipertensión pulmonar-arterial asociada (HPAA) que está asociada con collagenosis, cortocircuitos pulmonares sistémicos congénitos, hipertensión portal, infección por VIH, la toma de determinados principios activos y medicamentos (por ejemplo, de supresores de apetito), con enfermedades con una participación significativa venosa-capilar como la enfermedad pulmonar-veno-oclusiva y la hemangiomatosis pulmonar-capilar o con otras enfermedades tales como afecciones tiroideas, enfermedades de acumulación de glucógeno, Morbus Gaucher, teleangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas y esplenectomía. En el grupo 2 de la clasificación Dana Point se resumen pacientes de HP con una enfermedad causal del hemicardio izquierdo, tales como afecciones ventriculares, auriculares o valvulares. El grupo 3 comprende formas de la hipertensión pulmonar que están asociadas con una enfermedad pulmonar, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial (ILD), fibrosis pulmonar (IPF) y/o una hipoxemia (p. ej., síndrome de apnea de sueño, hipoventilación alveolar, mal de altura crónico, malformaciones debidas a propensión). En el grupo 4 se incluyen los pacientes de HP con afecciones trombóticas crónicas y/o embólicas, por ejemplo, en los casos de obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales y distales (CTEHP) o en el caso de embolias no trombóticas (p. ej., a causa de enfermedades tumorales, parásitos, cuerpos extraños). Las formas menos frecuentes de hipertensión pulmonar, tales como en pacientes con sarcoidosis, histiocitosis X o linfangiomatosis, se resumen en el grupo 5.

En el contexto de la presente invención, el término "insuficiencia cardíaca" además abarca ambas formas aguda y crónica de la insuficiencia cardíaca, y además más tipos específicos o relacionados de la enfermedad, tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, insuficiencia cardíaca asociada con defectos de la válvula cardíaca, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricuspídea, insuficiencia de la válvula tricuspídea, estenosis de la válvula pulmonar, defectos de la válvula cardíaca combinados, inflamación del miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, miocardiopatía alcohólica, taurisomosis cardíaca, así como insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de arteriosclerosis, metabolismo lipídico alterado, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemias, sitosterolemia, xantomatosis, analfalipoproteinemias

hereditaria (enfermedad de Tangier), adiposidad, obesidad e hiperlipidemias combinadas, y además síndrome metabólico.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis del fenómeno de Raynaud primario y secundario, de trastornos de microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis, así como de trastornos reumáticos.

Los compuestos de acuerdo con la invención además pueden aplicarse para evitar los daños ocasionados por isquemia o reperfusión en órganos y tejidos así como adyuvantes para soluciones de perfusión y de conservación de órganos, partes de órganos, tejidos o partes de tejidos de origen humano o animal, especialmente en intervenciones quirúrgicas o en el área de la medicina de trasplantes.

Además de esto, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos renales, especialmente de insuficiencia renal y de fallo renal. En el contexto de la presente invención, los términos insuficiencia renal y fallo renal comprende ambas manifestaciones aguda y crónica de la misma, así como enfermedades renales subyacentes o relacionadas tales como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomerulosclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas, tales como enfermedad renal primaria y congénita, nefritis, enfermedades renales inmunológicas tales como rechazo del injerto de riñón y enfermedades renales inducidas por inmunocomplejo, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefrosclerosis, nefrosclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, las cuales se pueden caracterizar de forma diagnóstica por ejemplo por reducción de creatinina de forma anormal y/o excreción de agua, aumento de las concentraciones sanguíneas de urea de forma anormal, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de las enzimas renales tales como, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmolaridad urinaria alterada o volumen de la orina alterado, microalbuminuria aumentada, macroalbuminuria, lesiones en los glomérulos y las arteriolas, dilación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis. La presente invención además abarca el uso de compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de secuelas de la insuficiencia renal, por ejemplo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos electrolíticos (por ejemplo hipercalemia, hiponatremia) y trastornos en huesos y el metabolismo de los hidratos de carbono.

Además de esto, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema urogenital, por ejemplo, síndrome de próstata benigno (BPS), hiperplasia de próstata benigna (BHP), adenoma de próstata benigno (BPE), obstrucción de la vejiga urinaria (BOO), síndrome del tracto genitourinario inferior (LUTS), vejiga hiperactiva neurógena (OAB), incontinencia, por ejemplo incontinencia mixta, imperiosa, de esfuerzo o por rebosamiento (MUI, UII, SUI, OUI), dolor pélvico, así como disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos asmáticos, enfermedad pulmonar obstructiva-crónica (EPOC), síndrome disneico respiratorio agudo (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), deficiencia de la alfa-1 antitripsina (AATD), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por el humo del cigarrillo) y fibrosis quística (FQ).

Los compuestos que se describen en la presente invención además son principios activos para el combate de enfermedades del sistema nervioso central caracterizadas por trastornos del sistema NO/GMPc. Son adecuados en particular para mejorar la percepción, la concentración, el aprendizaje o la memoria después de deficiencias cognitivas como las que se producen en particular asociadas con situaciones/enfermedades/síndromes tales como insuficiencia cognitiva suave, trastornos del aprendizaje y la memoria asociados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, demencia que se produce después de accidente cerebrovascular (demencia por accidente cerebrovascular), traumatismo craneoencefálico postraumático, trastornos de la concentración generales, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis amiotrofica lateral (ALS), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeldt-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Además son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades del sistema nervioso central tales como la ansiedad, la tensión y la depresión, disfunciones sexuales y trastornos del sueño relacionados con el SNC, y para controlar los trastornos patológicos de la ingesta de alimentos, estimulantes y sustancias adictivas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para la regulación del flujo sanguíneo encefálico y de este modo son agentes efectivos para el combate de la migraña. Además son adecuados para la profilaxis y el combate de secuelas del infarto cerebral (Apoplejia cerebral) tales como accidente cerebrovascular, isquemias cerebrales, y traumatismo craneoencefálico. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar de igual modo para combatir estados de dolor.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen acción antiinflamatoria y por lo tanto se pueden usar como antiinflamatorios para el tratamiento y/o la profilaxis de septicemia (SIRS), insuficiencia orgánica múltiple (MODS, MOF), trastornos inflamatorios del riñón, inflamación del intestino crónica (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoides, enfermedades inflamatorias de la piel y enfermedades oculares inflamatorias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de trastornos fibróticos de los órganos internos, por ejemplo del pulmón, del corazón, de los riñones, de la médula ósea y especialmente del hígado, y además de la fibrosis dermatológica y los trastornos fibróticos del ojo. En el contexto de la presente invención, el término "trastornos fibróticos" abarca especialmente los siguientes términos: fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, lesión fibrótica que surge de la diabetes, mielofibrosis y trastornos fibróticos similares, escleroderma, morfea, queloides, cicatrización hipertrófica, nevos, retinopatía diabética, vítreoretinopatía proliferativa y trastornos del tejido conectivo (por ejemplo sarcoidosis). Además, los compuestos de la invención son adecuados para el control de la cicatrización posoperatoria, por ejemplo que surge de las operaciones de glaucoma, y para fines cosméticos, en el caso de envejecimiento y piel queratinizada.

Sobre la base de su perfil de acción, los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares y cardiopulmonares, como formas primarias y secundarias de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, angina pectoris e hipertensión, así como de enfermedades tromboembólicas, isquemias, trastornos vasculares, trastornos microcirculatorios, insuficiencia renal, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

Otro objetivo de la presente invención proporciona es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades antes mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es un medicamento, que contiene al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades antes mencionadas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. La presente invención se refiere además a los medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades antes mencionadas. Como principios activos adecuados para la combinación se indican preferentemente a modo de ejemplo:

- nitratos orgánicos y donantes de NO, como a modo de ejemplo nitroprusida de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalativo;

- compuestos que inhiben la degradación de guanósil monofosfato cíclico (GMPc) y/o del adenosinomonofosfato cíclico (AMPc), como a modo de ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 4 como roflumilasto o revamilasto e inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil o lodenafil;

- estimuladores de la guanilatociclasa independientes de NO, pero dependientes de hemo, como especialmente riociguato así como los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 y WO 2012/059549;

- análogos de prostaciclina y agonistas de receptores IP, como a modo de ejemplo y preferentemente iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol o NS-304;

- antagonistas del receptor de endotelina, como a modo de ejemplo y preferentemente bosentano, darusentano, ambrisentano o sitaxsentano;

- compuestos que inhiben la elastasa neutrófila humana (HNE), como a modo de ejemplo y preferentemente sivelestat o DX-890 (Reltran);

- los compuestos que inhiben la cascada de la transducción de señal, en particular del grupo de los inhibidores de la tirosina quinasa, como a modo de ejemplo y preferentemente dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib, masitinib o tandutinib;

- los compuestos que inhiben la rho quinasa, como a modo de ejemplo y preferentemente fasudilo, Y-27632, SLX-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049;

- agentes de acción anti-obstructiva, como se usan por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o de asma bronquial, como a modo de ejemplo y preferentemente miméticos de

receptores beta administrados por vía inhalativa o sistémica (p. ej., bedoradrina) o sustancias anti-muscarinérgicas administradas por inhalación;

5 • agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores, como se usan p. ej., para el tratamiento de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de asma bronquial o una fibrosis pulmonar, como a modo de ejemplo y preferentemente corticosteroides administrados en forma sistémica o por vía inhalativa, flutiform, pirfenidon, acetilcisteína, azatioprina o BIBF-1120;

• medicamentos para quimioterapia, como se usan p. ej., para el tratamiento de neoformaciones (neoplasias) del pulmón u otros órganos;

10 • principios activos que se usan para el tratamiento sistémico y/o inhalativo de enfermedades pulmonares, como por ejemplo para la fibrosis quística (alfa-1-antitripsina, aztreonam, ivacaftor, lumacaftor, atalureno, amikacina, levofloxacino), enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas (EPOC) (LAS40464, PT003, SUN-101), síndrome disneico agudo (ARDS) y daño pulmonar agudo (ALI) (interferon-beta-1a, traumacinas), apnea de sueño obstructiva (VI-0521), broncoectasia (manitol, ciprofloxacino), bronquiolitis obstructiva (ciclosporina, aztreonam) y sepsis (pagibaximab, voluven, ART-123);

15 • principios activos que se usan para el tratamiento de distrofia muscular, como por ejemplo idebenona;

• agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de agregación trombocítica, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;

20 • los principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta, antagonistas de los receptores de corticoides minerales así como de los diuréticos; y/o

25 • principios activos que modifican el metabolismo graso, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de los receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de la CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gama y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, absorbentes poliméricos del ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, y antagonistas de las lipoproteínas(a).

Por agentes de acción antitrombótica se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación trombocítica, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

30 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con inhibidor de la agregación de trombocitos, como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

35 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

40 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

45 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.

Se entiende por agentes anti-hipertensivos preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de corticoides minerales así como de los diuréticos.

50 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con bloqueadores de receptores alfa-1, como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con bloqueador de receptores beta, como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con antagonistas de angiotensina AII, como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, cándesartán, valsartán, telmisartán o embursartán.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, como a modo de ejemplo y preferentemente aliskireno, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de corticoide mineral, como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético, como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clorotalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.
- Por medicamentos que alteran el metabolismo graso se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gama y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, absorbentes poliméricos del ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa así como de los antagonistas de la(s) lipoproteína(s).
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna contra la CETP (Avant).
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor tiroideo, como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triiodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, como a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del PPAR-gama, como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del PPAR-delta, como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.

- 5 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimibe, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.

- 10 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbedor polimérico de ácidos biliares, como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestGel o colestimida.

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) como p. ej., AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

- 15 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteínas(a), como a modo de ejemplo y preferentemente gemcabene calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

- 20 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, en general junto con uno o varios adyuvantes inertes, no tóxicos, adecuados para uso farmacéutico, así como su uso para los fines antes enunciados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentar una acción sistémica y/o local. A este fin se los puede administrar de manera adecuada, como p. ej., por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o bien como prótesis endovascular.

- 25 Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

- 30 Para la administración oral son adecuadas formas de administración eficientes de acuerdo con la técnica anterior de liberación rápida o modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como p. ej., comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a jugos gástricos o de disolución lenta o con recubrimiento insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos, obleas/láminas, liofilizados/láminas, cápsulas que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- 35 La administración por vía parenteral se puede realizar evitando un paso de absorción (p. ej., por vía intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbar) o usando la absorción (p. ej., por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral son adecuadas entre otras las formas de aplicación con preparados inyectables o para infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 40 Para las demás vías de administración son adecuadas, p. ej., formas farmacéuticas para inhalación (entre otros, inhaladores en polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos para uso lingual, sublingual o bucal, obleas/láminas o cápsulas, supositorios, preparados óticos u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (p. ej., parches), leches, pastas, espumas, polvo para espolvorear, implantes o prótesis endovasculares.

Preferentemente la administración es por vía oral, intrapulmonar (inhalativa) e intravenosa.

- 45 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser transferidos a las formas de administración indicadas. Esto puede realizarse de un modo en sí conocido por mezclado con adyuvantes inertes, no tóxicos, adecuados para uso farmacéutico. Forman parte de estos adyuvantes entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (p. ej., polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes de dispersión o reticulación (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitanoleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (p. ej., antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (p. ej., pigmentos inorgánicos, como por ejemplo óxidos de hierro) y sustancias mejoradoras del gusto y/o del olor.

En general resultó ventajoso administrar por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados efectivos. Para la

administración por vía oral, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. Para la administración intrapulmonar la cantidad es de aproximadamente 0,1 a 50 mg por inhalación.

5 A pesar de ello, dado el caso puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas y ello en relación con el peso corporal, la vía de administración, la reacción individual frente al principio activo, la forma y el momento en el que o bien el intervalo con el que se realiza la aplicación. De esa manera, puede ser suficiente en algunos casos, administrar menos de la cantidad mínima antes indicada, mientras que en otros casos es necesario exceder el límite superior mencionado. En caso de aplicar cantidades más elevadas puede ser recomendable distribuir estas en varias dosis individuales a lo largo del día.

10 Los ejemplos de realización indicados a continuación explican la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los datos en porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, salvo indicación en contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, de dilución y los datos de la concentración de las soluciones líquido/líquido en cada caso se refieren al volumen.

A. Ejemplos

15 Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
Ac	acetilo
aq.	acuoso, solución acuosa
Boc	terc-butoxicarbonilo
Ej.	ejemplo
Bu	butilo
c	concentración
cat.	catalítico
CI	ionización química (en EM)
d	día(s)
TLC	cromatografía de capa fina
DCI	ionización química directa (en MS)
de	exceso de diaesterómeros
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Ee	exceso enantiomérico
EI	ionización por choque electrónico (en EM)
Ent	pureza enantiomérica, enantiómero
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
CG	cromatografía gaseosa
sat.	saturado
h	hora(s)

HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento, de alta presión
iPr	isopropilo
conc.	concentrado
CL-EM	cromatografía líquida acoplada con espectroscopía de masas
Me	Metilo
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
<i>P</i>	para
Ph	fenilo
Pr	propilo
Rac	racémico, racemato
R_f	índice de retención (en DC)
RP	reverse phase (fase innversa, en HPLC)
TA	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en HPLC o GC)
tBu	<i>terc</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Ts	toluensulfonilo (tosilo)
UV	espectroscopia ultravioleta
v/v	relación volumen-volumen (de una solución)
jun.	juntos

Procedimientos de CG-EM y CL-EM:

Procedimiento 1 (CL-EM):

- 5 Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % A $\rightarrow$ 1,2 min 5 % A $\rightarrow$ 2,0 min 5 % A; caudal: 0,40 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

- 10 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersilo GOLD 1,9 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 97 % A $\rightarrow$ 0,5 min 97 % A $\rightarrow$ 3,2 min 5 % A $\rightarrow$ 4,0 min 5 % A; caudal: 0,3 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

- 15 Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % A $\rightarrow$ 1,2 min 5 % A $\rightarrow$ 2,0 min 5 % A; caudal: 0,40 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 30 mm x 2 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % A $\rightarrow$ 1,2 min 5 % A $\rightarrow$ 2,0 min 5 % A; caudal: 0,60 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 5 (CG-EM):

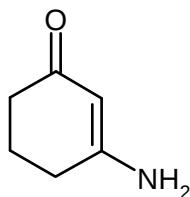
Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60°C; entrada: 220°C; gradiente: 60°C, 30°C/min $\rightarrow$ 300°C (mantener 3,33 min).

Procedimiento 6 (CL-EM):

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 95 % A $\rightarrow$ 6,0 min 5 % A $\rightarrow$ 7,5 min 5 % A; caudal: 0,35 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210-400 nm.

Compuestos de partida e intermedios:Ejemplo 1A

(solo ejemplos, que se encuentren en las reivindicaciones, son de acuerdo con la invención) 3-Aminociclohex-2-en-1-ona

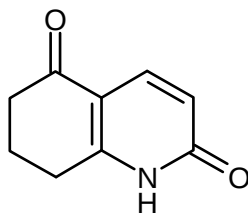


Una solución de 250 g (2,2 mol) de ciclohexan-1,3-diona y 180,45 g (2,3 mol) de acetato de amonio en 1,3 litros tolueno se calentó a reflujo durante 2 horas usando un separador de agua con refrigerante de reflujo. A continuación la preparación se concentró a sequedad. El residuo se absorbió en 1,3 litros de etiléster de ácido acético y 100 ml de metanol y se calentó a 110°C. La solución posteriormente se filtró en caliente y se enfrió lentamente a temperatura ambiente. A continuación, la solución se almacenó hasta el día siguiente a aprox. 4°C en el refrigerador. El precipitado cristalino obtenido se separó por filtración y se secó al vacío. Se obtuvieron 66,59 g (0,60 mol) como primer lote del producto objetivo. El filtrado obtenido se concentró al vacío a un volumen de aprox. 800 ml, se sembró con un poco de producto cristalino y después se almacenó durante 12 días a aprox. 4°C. El precipitado cristalino obtenido se separó por filtración y se secó al vacío. Así se obtuvieron otros 13,28 g (0,12 mol) del producto objetivo. El filtrado obtenido se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de una mezcla de etiléster de ácido acético y metanol (10:1), se aplicó en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: etiléster de ácido acético/metanol 10:1). De esta manera se aislaron otros 113,79 g (1,02 mol) del producto deseado como sólido amarillo. En total se obtuvieron así 193,66 g (1,74 mol, 78 % d. t.) del producto objetivo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,71-1,84 (m, 2H), 2,01 (t, 2H), 2,25 (t, 2H), 4,91 (s, 1H), 6,39-6,99 (s ancho, 2H).

Ejemplo 2A

7,8-dihidroquinolin-2,5(1*H*,6*H*)-diona



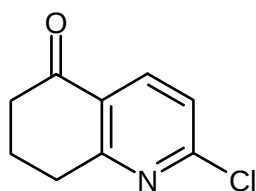
Se calentaron 113,79 g (1,02 mol) de 3-aminociclohex-2-en-1-ona y 114,37 ml (1,19 mol) de metiléster de ácido propiónico se calentaron 1 hora bajo agitación a 105°C. La solución oscura homogénea formada a continuación se continuó calentado lentamente a 170°C. Después de 20 min (temperatura: 135°C) se formó una masa espesa y se

produjo una clara formación de gas. Después de otros 15 min (temperatura: 160°C) se espesó aún más la masa de reacción mientras se formaba menos gas. Después de en total 42 min se llegó a la temperatura de 170°C. Después de otros 13 min a esta temperatura, se enfrió la masa de reacción a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 200 ml de diclorometano a la preparación, se calentó brevemente, se colocó en baño de ultrasonidos y se separó por filtración el residuo cristalino formado. Este proceso se repitió nuevamente con otros 200 ml de diclorometano. Los residuos cristalinos así obtenidos se combinaron, se recogieron en 1,6 litros de metanol y después se calentaron bajo agitación, hasta que se hubo disuelto totalmente el sólido. Esta solución posteriormente se enfrió lentamente a temperatura ambiente y a continuación durante 2 días se lo almacenó a aprox. 4°C en el refrigerador. El precipitado cristalino se separó por filtración y se secó al vacío. Se obtuvieron 47,65 g (0,29 mol, 29 % d. t.) del producto objetivo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,90-2,07 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 6,23 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 12,06 (s ancho, 1H).

Ejemplo 3A

2-cloro-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona

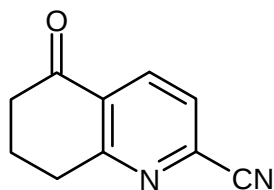


Bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 21,02 g (0,13 mol) de 7,8-dihidroquinolin-2,5(1H,6H)-diona en 100 ml de acetonitrilo (anhidro, < 30 ppm H_2O) y se mezclaron con 135,28 ml (densidad 1,46 g/ml, 1,29 mol) de oxiclورو de fósforo. La suspensión amarillenta después se calentó a 75°C y se agitó 1,25 horas a esta temperatura. A continuación, la solución clara, amarilla se enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con 150 ml de tolueno. La solución posteriormente se concentró en evaporador rotativo a aprox. 100 ml y se mezcló nuevamente con 150 ml de tolueno. A continuación, la solución se concentró a sequedad en evaporador rotativo. El aceite de color anaranjado obtenido se mezcló con 300 ml de etiléster de ácido acético. La solución a continuación se adicionó cuidadosamente (formación de gas) a 500 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se agitó 15 min. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 250 ml de agua y una vez con 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. Se obtuvieron 22,58 g (0,12 mmol, 96 % d. t.) del compuesto objetivo como sólido levemente amarillento.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 2,06-2,17 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplo 4A

5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitrilo



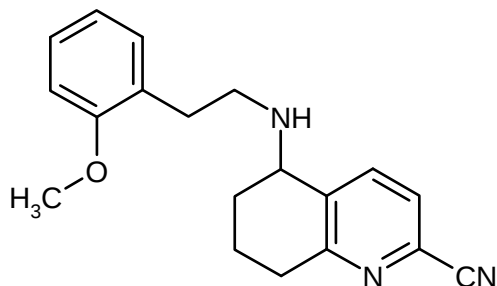
Bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 42,25 g (0,23 mol) de 2-cloro-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona, 54,64 g (0,47 mol) de cianuro de cinc y 13,44 g (0,01 mol) de tetrakis(trifenilfosfin)paladio en 200 ml de *N,N*-dimetilacetamida anhidra (contenido de agua < 0,01%, desgasado antes con nitrógeno), se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas a esta temperatura. Después de haberse completado la reacción (control por TLC, eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 2:1) la mezcla de reacción (suspensión de color gris) se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre celite y la torta de filtro se lavó con 500 ml de acetato de etilo. La solución orgánica obtenida a continuación se mezcló con 200 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Allí se formó una precipitación blanca, que se separó por filtración y se desechó. Se separó la fase orgánica, se lavó tres veces con 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio respectivamente, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se aplicó en 20 g de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho 80 g; caudal: 60 ml/min; eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 95:5 → 60:40 en el transcurso de 40 min, posteriormente en forma isocrática éter de petróleo/acetato de etilo 60:40 durante 30 min). Se obtuvieron 26,35 g (0,15 mmol, 66 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM (EI): $m/z = 172 (M)^+$.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 2,19-2,30 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 5A

rac-5-[[2-(2-metoxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carbonitrilo



5

Se disolvieron 41,10 g (0,24 mol) de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carbonitrilo en 500 ml de tolueno y se mezclaron con 35,51 ml (0,25 mol) de 2-(2-metoxifenil)etilamina y 4,54 g (0,024 mol) de ácido p-toluensulfónico-monohidrato. Después se agitó la solución de reacción 5 horas a reflujo (mediante el uso de un separador de agua). A continuación, la solución de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se recogió en 500 ml de etanol (anhidro) y bajo agitación se enfrió a 0°C. La solución de reacción después se mezcló en porciones con 18,06 g (0,48 mol) de borohidruro de sodio (atención: la mezcla de reacción forma espuma) y se agitó hasta el día siguiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en evaporador rotativo a aprox. 100 ml de y se mezcló con 300 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 250 ml de solución saturada de cloruro de sodio respectivamente, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a un volumen de aprox. 150 ml en evaporador rotativo. La solución así obtenida se aplicó en 50 g de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho 80 g; caudal: 75 ml/min; eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 85:15 → 50:50 en el transcurso de 45 min). Se obtuvieron 39,03 g (0,10 mol, contenido 80%, 43 % d. t.) del compuesto objetivo.

10

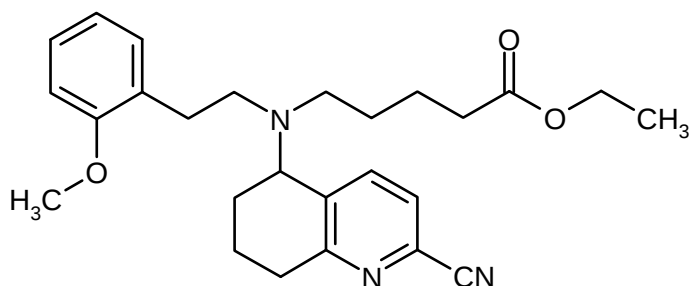
15

20

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 1,68-1,88 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,76-3,02 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,91 (m, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,24 (tt, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

Ejemplo 6A

rac-5-((2-ciano-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)[2-(2-metoxifenil)etil]amino)pentanoato de etilo



25

Una solución de 31,22 g (0,10 mol) de 5-[[2-(2-metoxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carbonitrilo en 300 ml de acetonitrilo seco se mezcló con 17,07 ml (0,11 mol) de 5-bromopentanoato de etilo, 8,43 g (0,05 mol) de yoduro de potasio y 22,61 g (0,21 mol) de carbonato de sodio anhidro y se calentó 4 días a reflujo. A continuación la preparación se concentró hasta un volumen de aprox. 50 ml en evaporador rotativo. La solución obtenida se absorbió en 250 ml de acetato de etilo y 400 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio y a continuación se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con respectivamente 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se aplicó en 25 g de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho 80 g; caudal: 60 ml/min; eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 95:5 → 80:20 en el transcurso de 30 min). Se obtuvieron 28,89 g (0,05 mol, contenido 80%, 52 % d. t.) del compuesto objetivo como aceite de color naranja.

30

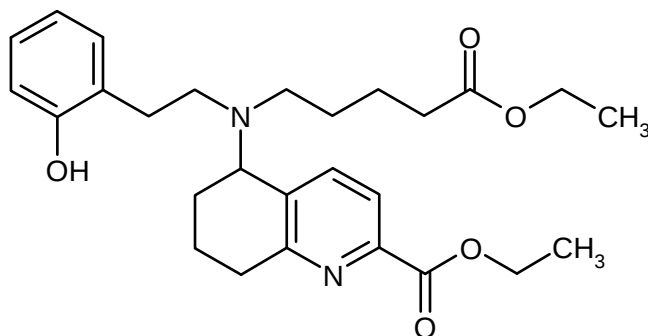
35

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ/ppm): 1,11-1,19 (m, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,33-1,60 (m, 5H), 1,61-1,79 (m, 1H), 1,93-2,09 (m, 3H), 2,23 (t, 2H), 2,39-2,55 (m, 1H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,56-2,75 (m, 2H), 2,77-

2,88 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,96-4,09 (m, 4H), 6,84 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

Ejemplo 7A

rac-5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo



5

Bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 23,23 g (0,05 mol) de 5-[(2-ciano-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)[2-(2-metoxifenil)etil]amino]pentanoato de etilo en 175 ml de ácido bromhídrico (48 % en agua). A continuación se calentó la solución tipo jarabe a 120°C y se agitó 5 horas a esta temperatura. Después se enfrió a temperatura ambiente la solución de reacción clara, amarilla y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se mezcló a continuación con 350 ml de etanol anhidro y 25 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitó hasta el día siguiente a 65°C. La mezcla de reacción después se concentró en evaporador rotativo a aprox. 50 ml, se mezcló cuidadosamente con 550 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con respectivamente 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró a sequedad. El residuo obtenido (aceite de color marrón) se disolvió en 100 ml de acetato de etilo, se mezcló con 65 g de gel de sílice y nuevamente se evaporó a sequedad. A continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (columna metálica 58 x 8 cm, 1600 ml de gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:5, tras aprox. 3 litros 1:4, tras aprox. 3,5 litros 1:3). Se obtuvieron 9,43 g (0,02 mol, 38 % d. t.) del compuesto objetivo como aceite incoloro.

10

15

EM (EI): $m/z = 468 (M)^+$.

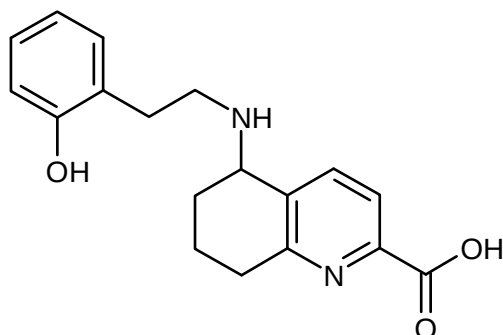
20

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,12-1,19 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,35-1,61 (m, 5H), 1,61-1,79 (m, 1H), 1,93-2,09 (m, 3H), 2,22 (t, 2H), 2,40-2,62 (m, 2H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,62-2,78 (m, 1H), 2,78-2,88 (m, 2H), 3,97-4,09 (m, 4H), 4,32 (c, 2H), 6,62-6,75 (m, 2H), 6,92-7,02 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 9,14 (s, 1H).

Ejemplo 8A

25

Ácido *rac*-5-[(2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico



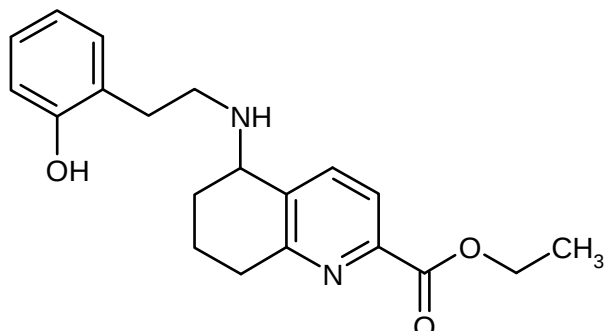
30

Se suspendieron 14,6 g (47,5 mmol) de 5-[(2-(2-metoxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carbonitrilo en 100 ml de ácido bromhídrico (48 % en agua) y se agitó 5 horas a temperatura de ebullición. Después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio se ajustó a un valor de pH 6. Los cristales formados se separaron por filtración con succión, se lavaron con agua y se secaron al aire. Se obtuvieron 14,6 g (46,76 mmol, 98 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 313 (M+H)^+$.

Ejemplo 9A

rac-5-[[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo



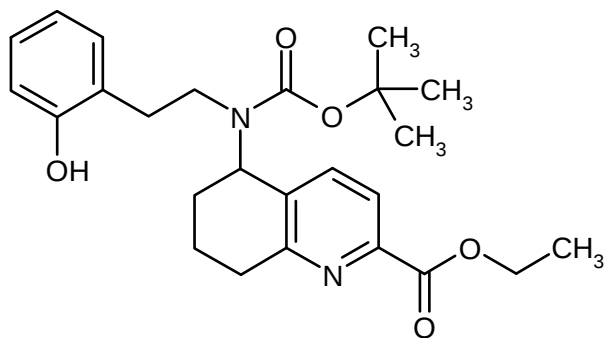
- 5 Se mezclaron 25,8 g (82,59 mmol) de ácido 5-[[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico con 645 ml de etanol anhidro y 52 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitó hasta el día siguiente a reflujo. A continuación, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y primero se mezcló con acetato de etilo y después lentamente con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 23,9 g (70,21 mmol, 85 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 10 CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 0,57$ min; $m/z = 341$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1,42 (t, 3H), 1,85-2,02 (m, 4H), 2,77-2,86 (m, 2H), 2,86-3,05 (m, 2H), 3,06-3,23 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,46 (c, 2H), 6,77 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (d, 1H).

Ejemplo 10A

- 15 *rac*-5-((*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo



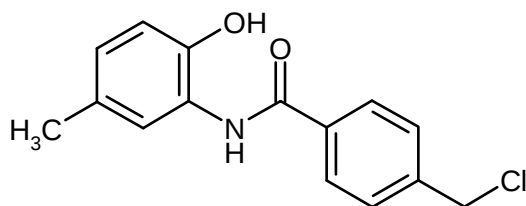
- 20 Se disolvieron 23,85 g (70,06 mmol) de 5-[[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo en 530 ml de diclorometano y bajo agitación se enfrió a 0 °C. A continuación se adicionó gota a gota una solución de 16,06 g (73,56 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 30 ml de diclorometano lentamente y la mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después, la solución de reacción se concentró a sequedad y el residuo se agitó mezclando con etanol. Después de la filtración se lavó la torta de filtro varias veces con etanol y finalmente se secó al aire. Se obtuvieron 27,2 g (61,74 mmol, 88 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 441$ (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1,01-1,24 (m, 4H), 1,24-1,37 (m, 3H), 1,39-1,58 (m, 5H), 1,65-1,90 (m, 1H), 1,90-2,12 (m, 3H), 2,64-3,00 (m, 5H), 3,14-3,55 (m, 1H, parcialmente cubierta por la señal de H₂O), 4,32 (c, 2H), 4,63-4,85 (m, 0,5H), 5,08-5,30 (m, 0,5H), 6,59-6,83 (m, 2H), 6,91-7,14 (m, 2H), 7,40-7,64 (m, 1H), 7,79-7,87 (m, 1H), 9,31 (s, 1H).

Ejemplo 11A

4-(clorometil)-*N*-(2-hidroxi-5-metilfenil)benzamida

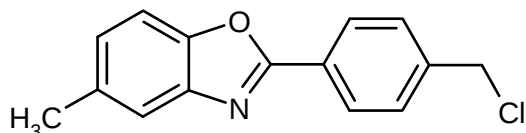


Se mezclaron 50 g (406 mmol) de 2-amino-4-metilfenol en 250 ml de 2-metoxietanol bajo agitación con 37,52 g (446,6 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación, se adicionaron gota a gota a la solución 84,4 g (446,6 mmol) de 4-clorometilcloruro de benzoílo, disuelto en 250 ml de 2-metoxietanol, en el transcurso de 15 min. Durante este tiempo se observó un aumento de la temperatura de reacción desde temperatura ambiente a 40°C. Después de 4 horas de agitación, se adicionó a la mezcla de reacción 1 litro de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. Los cristales formados se separaron por filtración y se secaron al vacío. Se obtuvieron 116 g del compuesto objetivo, que se continuó transformando sin otra purificación.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 276$ (M+H)⁺.

Ejemplo 12A

2-[4-(clorometil)fenil]-5-metil-1,3-benzoxazol



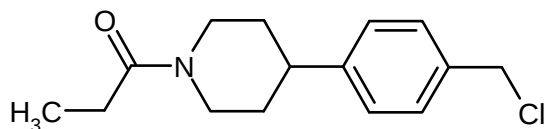
Se mezclaron 116 g (aprox. 406 mmol) de 4-(clorometil)-N-(2-hidroxi-5-metilfenil)benzamida en 700 ml de 1,2-diclorobenceno bajo agitación con 5 g (26,3 mmol) de ácido p-toluensulfónico-monohidrato. A continuación, se calentó la solución de reacción a 175°C (temperatura del baño de aceite) y se agitó 3 horas a esta temperatura en un separador de agua. Después, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 200 ml de hexano y la mezcla se continuó agitando aprox. 1 hora. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y se secó al aire. Se obtuvieron 56 g (217,29 mmol, 53 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 258$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 2,45 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (dd, 3H), 8,20 (d, 2H).

Ejemplo 13A

1-{4-[4-(clorometil)fenil]piperidin-1-il}propan-1-ona

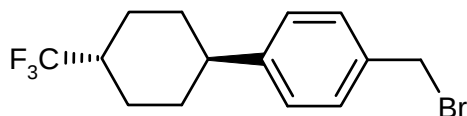


Se dispusieron 5 g (23 mmol) de 1-(4-fenilpiperidin-1-il)propan-1-ona, 4,84 g (161 mmol) de paraformaldehído y 4,7 g (34,5 mmol) de cloruro de zinc en 200 ml de diclorometano. A continuación y bajo fuerte agitación se condujo ácido clorhídrico gaseoso durante 30 min a través de la mezcla de reacción. Después de finalizada la conducción, la mezcla de reacción se continuó agitando hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La solución de reacción después se mezcló con agua, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró a sequedad en evaporador rotativo. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa. Durante la concentración el producto se produjo la hidrolización parcial del producto en el compuesto 4-(hidroximetilo) análogo. A continuación la mezcla del producto obtenida (3,68 g) se absorbió bajo agitación en 100 ml de THF y se mezcló con 500 mg cloruro de zinc y a continuación 2 ml de cloruro de tionilo. Esta mezcla después se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Después de la adición de agua y acetato de etilo a la solución de reacción, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 3,4 g (12,79 mmol, 56 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 2,18$ min; $m/z = 266$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 1,00 (t, 3H), 1,36-1,61 (m, 2H), 1,69-1,84 (m, 2H), 2,35 (c, 2H), 2,52-2,63 (m, 1H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,36 (d, 2H).

Ejemplo 14A

5 1-(bromometil)-4-[*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]benceno

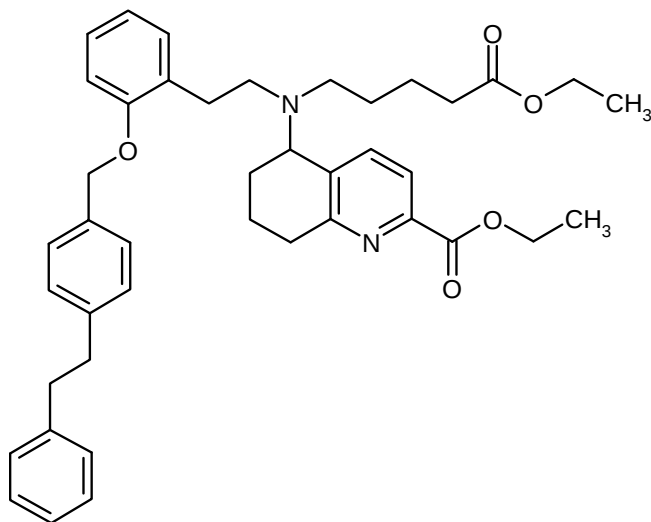
10 Bajo atmósfera de argón se disolvieron 2 g (7,74 mmol) de {4-[*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]fenil}metanol [para la preparación véase la solicitud de patente WO 2009/032249-A1, ejemplo 8 / pasos C-E] en 40 ml de THF y sucesivamente se mezclaron con 2,437 g (9,29 mmol) de trifenilfosfina y 3,081 g (9,29 mmol) de tetrabromuro de carbono. La mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. A continuación primero se

15 CG-EM (Procedimiento 5): $R_t = 6,14$ min; $m/z = 422$ ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1,32-1,59 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 2,27-2,42 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

Ejemplo 15A

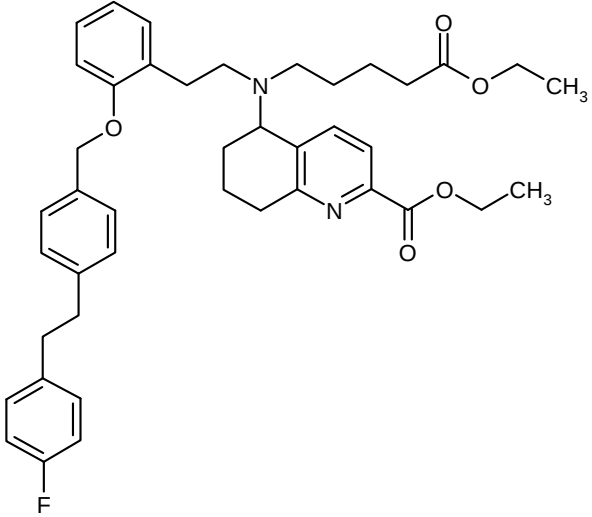
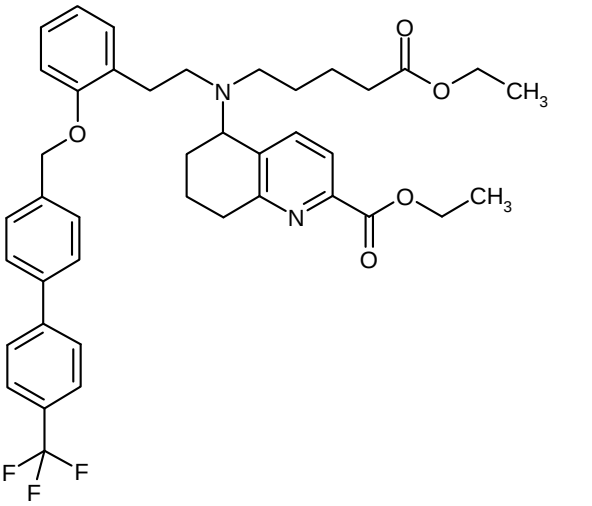
20 *rac*-5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-{[4-(2-feniletil)bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo



25 Bajo atmósfera de argón se calentaron 500 mg (1,07 mmol) de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo, 246 mg (1,07 mmol) de 1-(clorometil)-4-(2-feniletil)benceno así como 295 mg (2,13 mmol) de carbonato de potasio en 5 ml de DMF a 80°C y se agitó 6 horas a esta temperatura. Después de enfriar, se añadió a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo y a continuación se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio y después se concentró a sequedad. Se obtuvieron 760 mg (1,01 mmol, contenido 88%, 94 % d. t.) del compuesto objetivo.

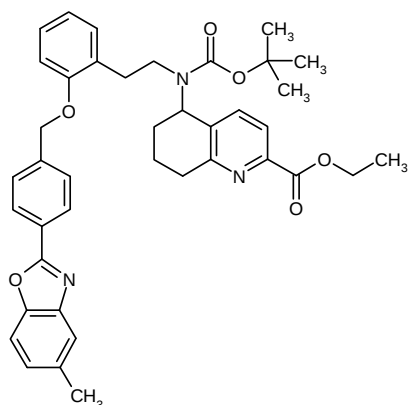
CL-EM(Procedimiento1): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 663$ ($M+H$) $^+$.

30 Análogamente al ejemplo 15A se prepararon los siguientes compuestos a partir de los productos de partida indicados respectivamente:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
16A	<i>rac</i>-5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-[2-(4-(4-fluorofenil)etil)bencil]oxi}fenil]etil-amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo y 1-(clorometil)-4-[2-(4-fluorofenil)etil]benceno	CL-EM (Procedimiento 1): $R_t = 1,36$ min; $m/z = 681$ (M+H)⁺.
17A	<i>rac</i>-5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-{[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo y 4-(bromometil)-4'-(trifluorometil)bifenilo	CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,42$ min; $m/z = 703$ (M+H)⁺.

Ejemplo 18A

rac-5-[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo



Se calentaron 5 g (11,35 mmol) de 5-{{*tert*-butoxicarbonil}[2-(2-hidroxifenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo, 3,51 g (13,62 mmol) de 2-[4-(clorometil)fenil]-5-metil-1,3-benzoxazol y 3,92 g (28,37 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de acetonitrilo a 110°C y se agitaron hasta el día siguiente a esta temperatura. Después de enfriar, se filtró la mezcla de reacción, la torta de filtro se lavó varias veces con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a sequedad en evaporador rotativo. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 2:1). Se obtuvieron 6,59 g (9,96 mmol, 87 % d. t.) del compuesto objetivo.

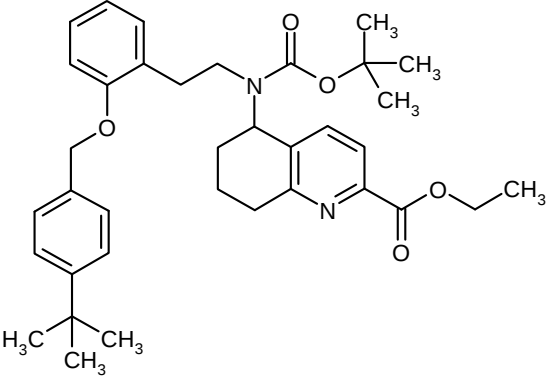
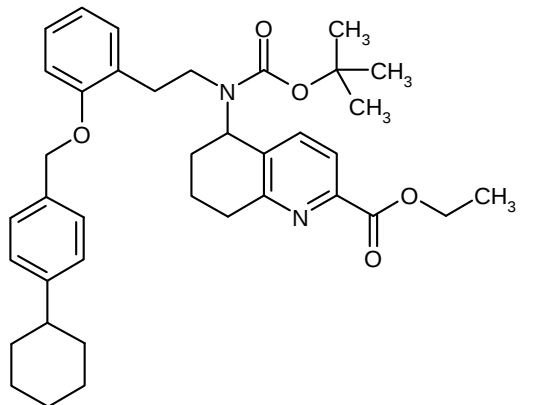
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 662$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1,01-1,21 (m, 4H), 1,22-1,35 (m, 3H), 1,37-1,59 (m, 5,5H), 1,60-1,74 (m, 0,5H), 1,74-1,97 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,57-2,79 (m, 2H), 2,79-3,04 (m, 3H), 3,16-3,30 (m, 0,5H), 3,40-3,54 (m, 0,5H), 4,27 (c, 2H), 4,44-4,64 (m, 0,5H), 5,03-5,28 (m, 2,5H), 6,83-6,95 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 0,5H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 0,5H), 7,49-7,72 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

15 Análogamente al ejemplo 18A se prepararon los siguientes compuestos a partir de los productos de partida indicados respectivamente:

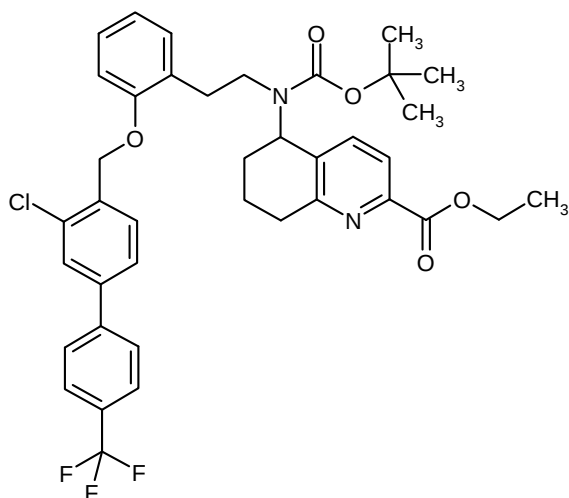
Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
19A	<i>rac</i>-5-{{(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-{[4-(1-propionilpiperidin-4-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo a partir de 5-{{(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo y 1-{4-[4-(clorometil)fenil]-piperidin-1-il}propan-1-ona	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,45$ min; $m/z = 670$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,02 (t, 3H), 1,07-1,22 (m, 4H), 1,26-1,34 (m, 3H), 1,34-1,62 (m, 7H), 1,64-1,95 (m, 5H), 2,29-2,41 (m, 2H), 2,47-2,98 (m, 7H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 3,00-3,14 (m, 1H), 3,14-3,33 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 3,37-3,49 (m, 1H), 3,87-4,03 (m, 1H), 4,24-4,38 (m, 2H), 4,45-4,63 (m, 1H), 4,92-5,19 (m, 3H), 6,80-6,93 (m, 1H), 6,95-7,58 (m, 8H), 7,82 (d, 1H).

(continuación)

20A	<i>rac</i>-5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butilbencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo y bromuro de 4-<i>tert</i>-butilbencilo	CL-EM (Procedimiento 4): R _t = 1,64 min; m/z = 587 (M+H) ⁺
21A	<i>rac</i>-5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)(2-{2-[(4-ciclohexilbencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo y 1-(clorometil)-4-ciclohexilbenceno	CL-EM (Procedimiento 3): R _t = 1,72 min; m/z = 613 (M+H) ⁺

Ejemplo 22A

5 *rac*-5-[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-{[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo

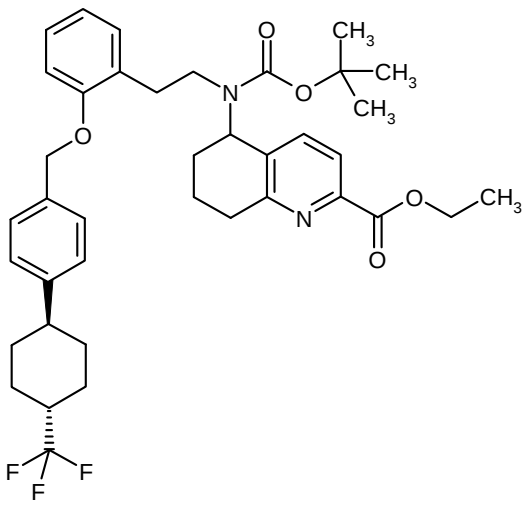


250 mg (0,57 mmol) de *rac*-5-[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)-etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 10A), 277 mg (0,68 mmol) de 4-(bromometil)-3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenilo y 118 mg (0,85 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de acetonitrilo se calentaron a 110°C y se agitaron 4 h a esta temperatura. Después de enfriar, se filtró la mezcla de reacción, la torta de filtro se lavó varias veces con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a sequedad en evaporador rotativo. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). El producto así obtenido se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua 9:1). Se obtuvieron 182 mg (0,26 mmol, 45 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,70$ min; $m/z = 709/711$ (M+H)⁺.

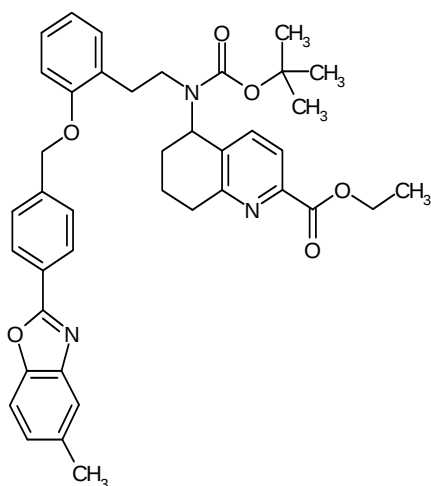
Análogamente al ejemplo 18A también se prepararon los siguientes compuestos a partir de los productos de partida respectivamente indicados:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
23A	<i>rac</i>-5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)(2-{2-[(5-fenil-pentil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo y (5-bromopentil)benceno	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,64$ min; $m/z = 587$ (M+H) ⁺ .

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
24A	<i>rac</i>-5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil){2-[2-({4-[<i>trans</i>-4-(trifluorometil)ciclohexil]bencil}oxi)fenil]etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo y 1-(bromometil)-4-[<i>trans</i>-4-(trifluorometil)ciclohexil]benceno	CL-EM (Procedimiento 3): R _t = 1,66 min; m/z = 681 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 25A y Ejemplo 26A

5-[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



5

Se separaron 6,59 g (9,96 mmol) del 5-[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 18A) mediante cromatografía líquida supercrítica (SFC) en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiracel OD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 75:25 (v/v); caudal: 125 ml/min; presión: 15,0 MPa; detección UV: 210 nm; temperatura: 38°C]:

10

Ejemplo 25A (*enantiómero 1*):

(+)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo

Rendimiento: 2864 mg

$R_t = 2,92$ min; pureza química >99%; >99,9 % ee

[columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 75:25 (v/v); caudal: 4 ml/min; temperatura: 34,3°C; detección UV: 210 nm].

5 $[\alpha]_D^{20} = +6,345^\circ$, $c = 0,415$, metanol.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 662$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 1,01-1,21 (m, 4H), 1,22-1,35 (m, 3H), 1,37-1,59 (m, 5,5H), 1,60-1,74 (m, 0,5H), 1,74-1,97 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,57-2,79 (m, 2H), 2,79-3,04 (m, 3H), 3,16-3,30 (m, 0,5H), 3,40-3,54 (m, 0,5H), 4,27 (c, 2H), 4,44-4,64 (m, 0,5H), 5,03-5,28 (m, 2,5H), 6,83-6,95 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 0,5H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 0,5H), 7,49-7,72 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

Ejemplo 26A (*enantiómero 2*):

(-)-5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo

Rendimiento: 2359 mg

15 $R_t = 4,52$ min; pureza química >99%; >99,9 % ee

[columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 75:25 (v/v); caudal: 4 ml/min; temperatura: 34,3°C; detección UV: 210 nm].

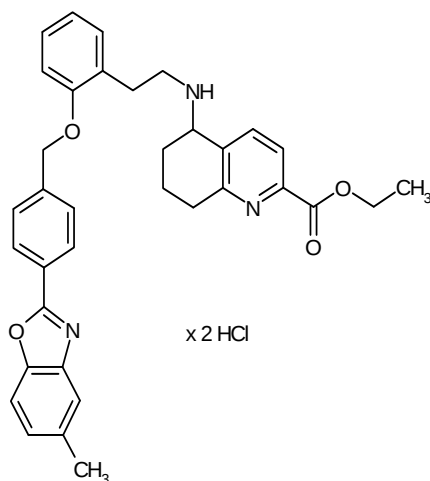
$[\alpha]_D^{20} = -6,082^\circ$, $c = 0,589$, metanol.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 662$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 0,98-1,20 (m, 4H), 1,21-1,33 (m, 3H), 1,37-1,59 (m, 5,5H), 1,60-1,74 (m, 0,5H), 1,74-1,98 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,58-2,79 (m, 2H), 2,79-3,03 (m, 3H), 3,17-3,30 (m, 0,5H), 3,40-3,54 (m, 0,5H), 4,27 (c, 2H), 4,44-4,64 (m, 0,5H), 5,02-5,27 (m, 2,5H), 6,83-6,96 (m, 1H), 6,96-7,04 (m, 0,5H), 7,04-7,13 (m, 1H), 7,14-7,30 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 0,5H), 7,49-7,72 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

Ejemplo 27A

25 5-[[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 1*)



30 Se mezclaron 581 mg (0,88 mmol) de (+)-5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 25A) con 5 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitaron 4 h a temperatura ambiente. La solución de reacción posteriormente se concentró a sequedad y el residuo se secó hasta el día siguiente al alto vacío. Se obtuvieron 564 mg (0,88 mmol, 100 % d. t.) del producto objetivo como sólido color beige.

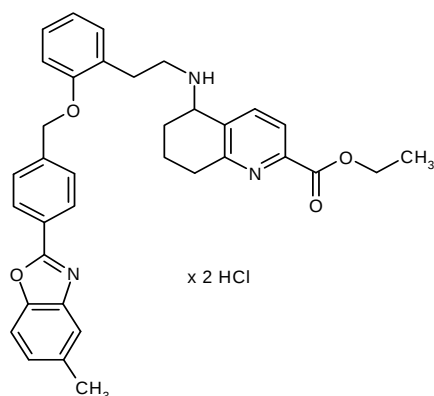
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 562$ (M+H)⁺.

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 1,28 (t, 3H), 1,76-1,89 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,14-3,72 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 4,29 (c, 2H),

4,62-4,71 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 8,20 (d, 3H), 9,29-9,46 (s ancho, 2H).

Ejemplo 28A

5-{{2-(2-{{4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)encil}oxi}fenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*)



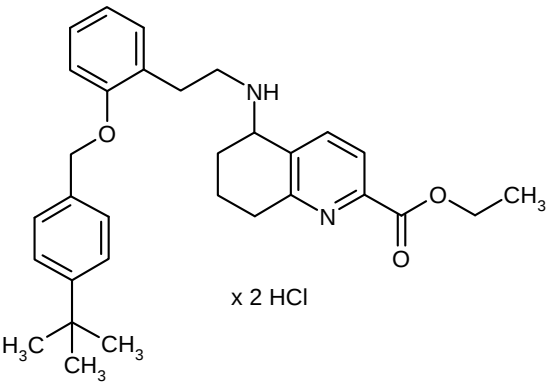
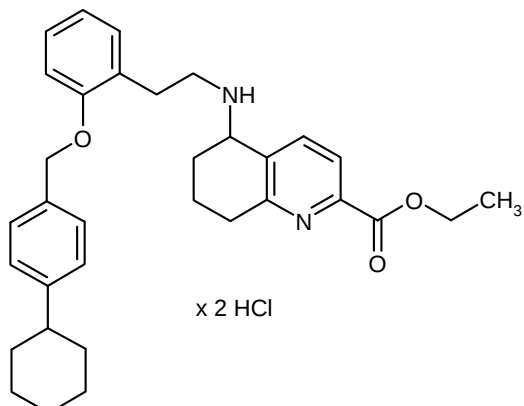
Se mezclaron 620 mg (0,94 mmol) de (-)-5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-{{4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)encil}oxi}fenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 26A) con 6,1 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitaron 4 h a temperatura ambiente. La solución de reacción posteriormente se concentró a sequedad y el residuo se secó hasta el día siguiente a alto vacío. Se obtuvieron 604 mg (aprox. 0,95 mmol, aprox. 100 % d. t.) del producto objetivo como sólido color beige.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 562$ (M+H)⁺.

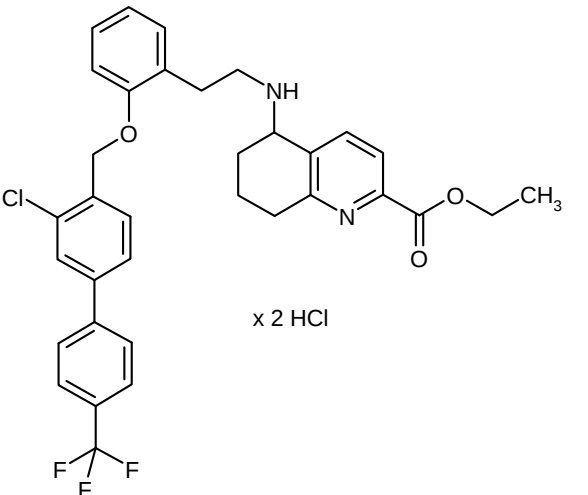
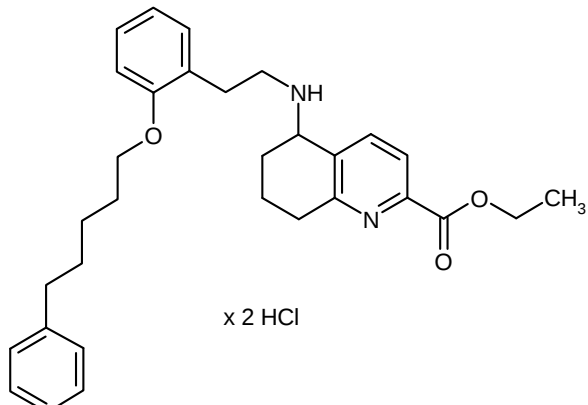
Análogamente a los ejemplos 27A y 28A se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
9A	<i>rac</i>-5-{{2-(2-{{4-(1-propionilpiperidin-4-il)encil}oxi}fenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato x 2 HCl a partir de 5-{{(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-{{4-(1-propionilpiperidin-4-il)encil}oxi}fenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,89$ min; $m/z = 570$ (M+H)⁺.

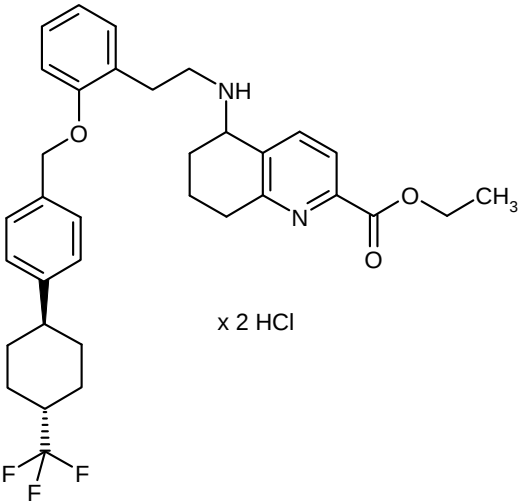
(continuación)

30A	<i>rac</i>-5-[(2-{2-[(4-<i>terc</i>-butilbencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato  x 2 HCl a partir de 5-[(<i>terc</i>-butoxicarbonil)(2-{2-[(4-<i>terc</i>-butilbencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo	CL-EM (Procedimiento 1): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺.
31A	<i>rac</i>-5-[(2-{2-[(4-ciclohexilbencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato  x 2 HCl a partir de 5-[(<i>terc</i>-butoxicarbonil)(2-{2-[(4-ciclohexilbencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 513$ (M+H)⁺.

(continuación)

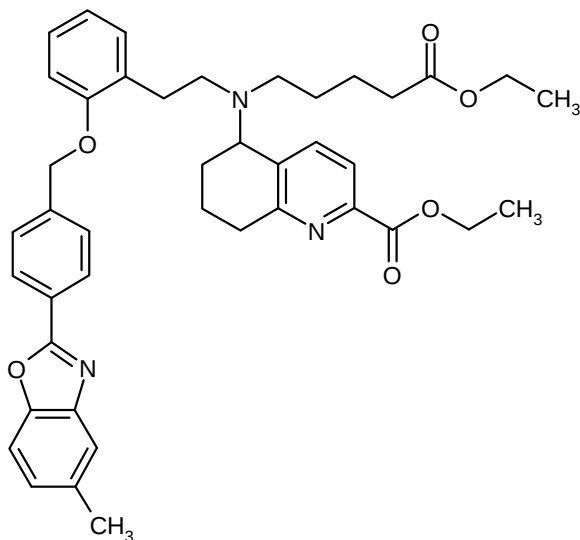
32A	<i>rac</i>-5-{{2-(2-{{3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}metoxi}fenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato  x 2 HCl a partir de 5-((<i>tert</i>-butoxicarbonil)(2-(2-{{3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}metoxi}fenil)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): R _t = 1,05 min; m/z = 609 (M+H) ⁺ .
33A	<i>rac</i>-5-[(2-[2-[(5-fenilpentil)oxi] fenil] etil) amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato  x 2 HCl a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)(2-[2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil]etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): R _t = 0,97 min; m/z = 487 (M+H) ⁺ .

(continuación)

34A	<i>rac</i>-5-((2-[2-((4-[<i>trans</i>-4-(trifluorometil)ciclohexil]bencil)oxi)fenil]etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato  x 2 HCl a partir de 5-[(<i>terc</i>-butoxicarbonil){2-[2-((4-[<i>trans</i>-4-(trifluorometil)ciclohexil]bencil)oxi)fenil]etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo	El compuesto del título se continuó transformando sin otra caracterización.
-----	---	--

Ejemplo 35A

(-)-5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-[2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1*)



5

10

Una solución de 543 mg (0,86 mmol) de 5-[[2-[2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 1*, ejemplo 27A) en 10 ml de acetonitrilo seco se mezcló con 0,27 ml (1,70 mmol) de 5-bromopentanoato de etilo, 14 mg (0,09 mmol) de yoduro de potasio así como 372 mg (2,57 mmol) de carbonato de sodio anhidro y se calentó a reflujo hasta el día siguiente. A continuación se adicionaron otros 0,2 ml de 5-bromopentanoato de etilo y la mezcla se continuó agitando durante 8 horas a reflujo. Después se adicionaron nuevamente 0,2 ml de 5-bromopentanoato de etilo así como aprox. 14 mg de yoduro de potasio y hasta el día siguiente se continuó calentando a reflujo. Después de una nueva adición de 0,2 ml de 5-bromopentanoato de etilo se agitó nuevamente durante 8 horas a reflujo. Finalmente se adicionaron nuevamente aprox. 14 mg de yoduro de potasio y la mezcla se continuó calentando hasta el día siguiente a reflujo. La

preparación después se filtró, la torta de filtro se lavó con acetonitrilo y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1). Se obtuvieron 396 mg (0,57 mmol, 67 % d. t.) del compuesto de referencia como aceite incoloro.

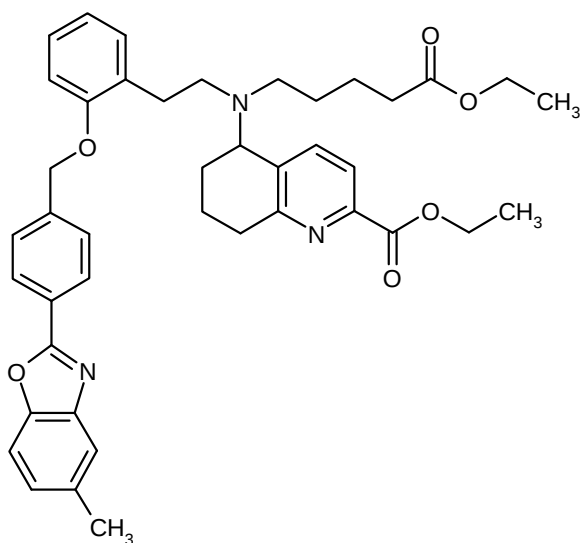
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,36$ min; $m/z = 690$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,30-1,70 (m, 7H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,45 (s, 3H), 2,65-2,86 (m, 4H), 3,92-4,02 (m, 3H), 4,26 (c, 2H), 5,04-5,15 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,15 (d, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = -52,70^\circ$, $c = 0,420$, metanol.

10 Ejemplo 36A

(+)-5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)



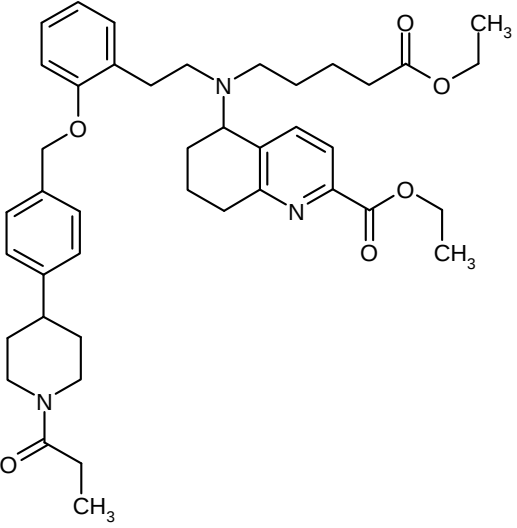
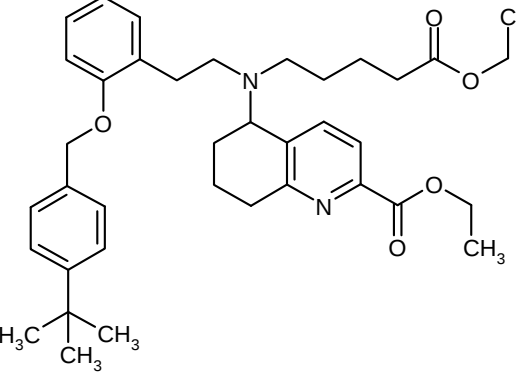
- 15 Una solución de 564 mg (0,89 mmol) de 5-[[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*, ejemplo 28A) en 10 ml de acetonitrilo seco se mezcló con 0,28 ml (1,78 mmol) de 5-bromopentanoato de etilo, 15 mg (0,09 mmol) de yoduro de potasio así como 283 mg (2,67 mmol) de carbonato de sodio anhidro y se calentó a reflujo hasta el día siguiente. A continuación se adicionaron otros 0,2 ml de 5-bromopentanoato de etilo y la mezcla se continuó agitando durante 8 horas a reflujo. Después se adicionaron nuevamente 0,2 ml de 5-bromopentanoato de etilo así como aprox. 14 mg de yoduro de potasio y se continuó calentando hasta el día siguiente a reflujo. Después de una nueva adición de 0,2 ml de 5-bromopentanoato de etilo se agitó nuevamente durante 8 horas a reflujo. Finalmente se adicionaron nuevamente aprox. 14 mg de yoduro de potasio y la mezcla se continuó calentando hasta el día siguiente a reflujo. La preparación después se filtró, la torta de filtro se lavó con acetonitrilo y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1). Se obtuvieron 320 mg (0,46 mmol, 52 % d. t.) del compuesto de referencia como aceite incoloro.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 690$ (M+H)⁺.

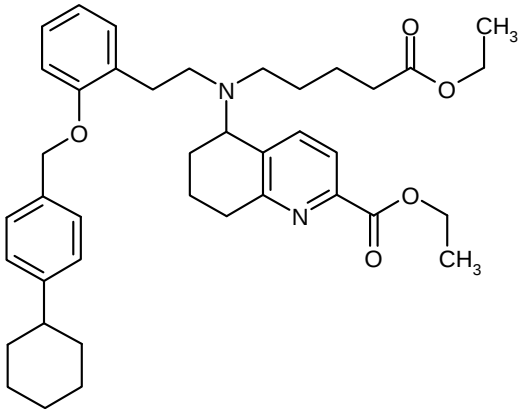
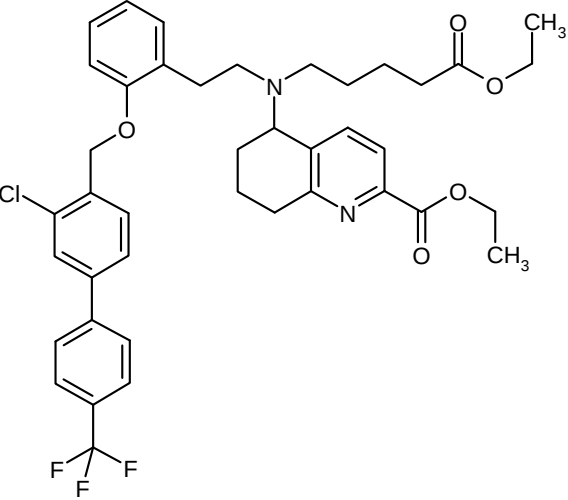
- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,30-1,70 (m, 7H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,38-2,64 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,45 (s, 3H), 2,65-2,87 (m, 4H), 3,91-4,03 (m, 3H), 4,26 (c, 2H), 5,04-5,15 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (dd, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,15 (d, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +54,95^\circ$, $c = 0,330$, metanol.

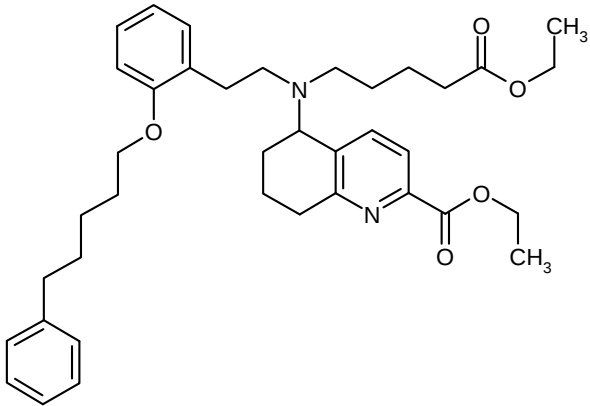
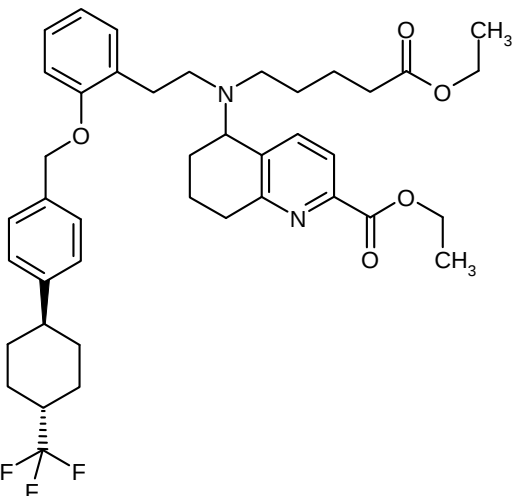
Análogamente a los ejemplos 35A y 36A se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
37A	<i>rac</i>-5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-{[4-(1-propionilpiperidin-4-il)-bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(2-(2-{[4-(1-propionilpiperidin-4-il)-bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato y etil-5-bromopentanoato	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 698$ (M+H)⁺.
38A	<i>rac</i>-5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butilbencil)oxi]fenil)etil}(5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butilbencil)oxi]fenil)etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 615$ (M+H)⁺.

(continuación)

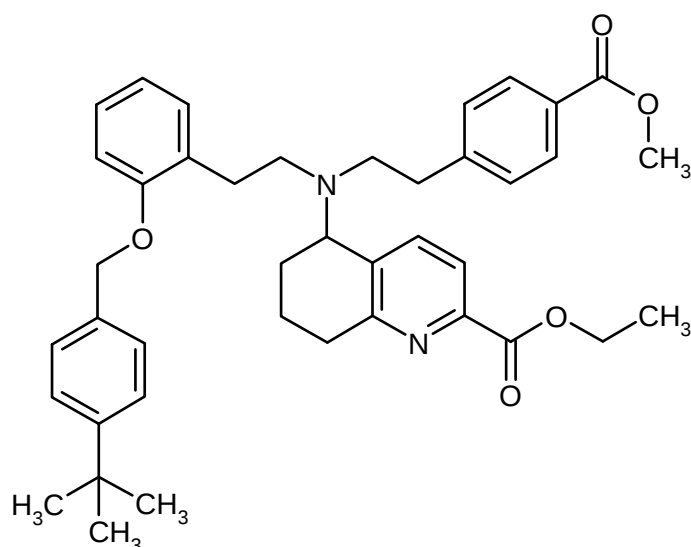
39A	<i>rac</i>-5-[(2-{2-[(4-ciclohexilbencil)oxi]fenil}etil)(5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(2-{2-[(4-ciclohexilbencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,49$ min; $m/z = 641$ (M+H)⁺.
40A	<i>rac</i>-5-[(2-{2-[(3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}fenil)etil)(5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(2-{2-[(3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}fenil)etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato y etil-5-bromopentanoato	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,49$ min; $m/z = 737$ (M+H)⁺.

(continuación)

41A	<i>rac</i>-5-[(5-etoxi-5-oxopentil)(2-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(2-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; m/z = 615 (M+H)⁺.
42A	<i>rac</i>-5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-[2-({4-[<i>trans</i>-4-(trifluorometil)ciclohexil]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-[(2-[2-({4-[<i>trans</i>-4-(trifluorometil)ciclohexil]bencil}oxi)fenil]etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min; m/z = 709 (M+H)⁺.

Ejemplo 43A

rac-5-[(2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}etil){2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo

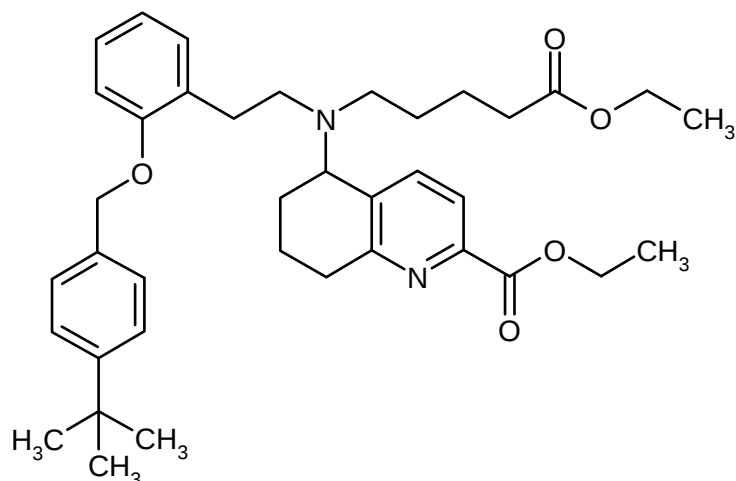


Una solución de 210 mg (0,43 mmol) de 5-[(2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato en 4 ml de acetonitrilo seco se mezcló con 129 mg (0,65 mmol) de 4-(2-cloroetil)benzoato de metilo así como 91 mg (0,86 mmol) de carbonato de sodio anhidro y primero se calentó a reflujo durante 4 horas. A continuación se adicionaron otros 0,1 ml de 4-(2-cloroetil)benzoato de metilo y la mezcla se continuó agitando durante 4 horas a reflujo. Se adicionaron nuevamente 0,1 ml de 4-(2-cloroetil)benzoato de metilo y la mezcla después se calentó a reflujo hasta el día siguiente. Después se adicionaron nuevamente 0,1 ml de metil-4-(2-cloroetil)benzoato así como 100 mg de carbonato de sodio anhidro y se agitó otras 5 horas a reflujo. Finalmente, se adicionaron nuevamente 0,1 ml de metil-4-(2-cloroetil)benzoato así como 0,2 ml de 4-(2-yodoetil)benzoato de metil- y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 2 días a reflujo. Después, la preparación se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 38 mg (0,06 mmol, contenido 92%, 14 % d. t.) del compuesto de referencia como aceite incoloro.

CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,66$ min; $m/z = 649$ (M+H)⁺.

Ejemplo 44A y Ejemplo 45A

5-[(2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}etil)(5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



Se separaron 765 mg (1,24 mmol) del 5-[(2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}etil)(5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 38A) mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: fase quiral de gel de sílice sobre la base del selector poli(*N*-metacrilóil-L-fenilalanin-D-neomentilamida) en gel de sílice SH esférico, 10 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: acetato de etilo/*iso*-hexano 20:80 (v/v); caudal: 20 ml/min; detección UV: 270 nm; temperatura: 25°C]:

Ejemplo 44A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 318 mg

R_t = 2,84 min; pureza química >98%; >99,9 % ee

[columna: fase quiral de gel de sílice sobre la base del selector poli(*N*-metacrililoil-*L*-fenilalanin-*D*-neometilamida) en gel de sílice SH esférico, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; eluyente: acetato de etilo/*iso*-hexano 20:80 (v/v); caudal: 1,5 ml/min; detección UV: 260 nm; temperatura: 25°C].

Ejemplo 45A (*enantiómero 2*):

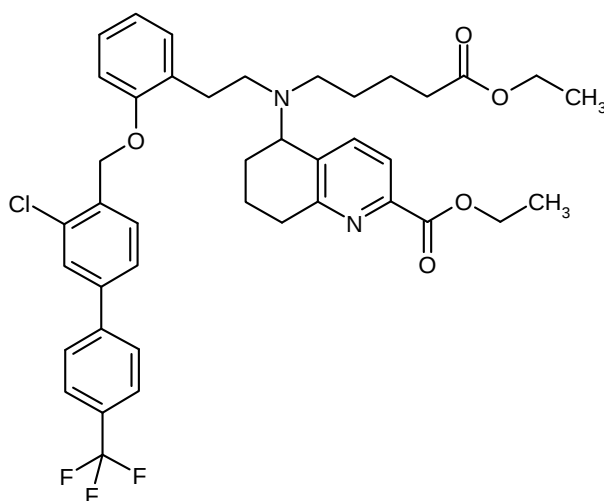
Rendimiento: 316 mg

R_t = 3,50 min; pureza química >98%; >99 % ee

[columna: fase quiral de gel de sílice sobre la base del selector poli(*N*-metacrililoil-*L*-fenilalanin-*D*-neomentilamida) en gel de sílice SH esférico, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; eluyente: acetato de etilo/*iso*-hexano 20:80 (v/v); caudal: 1,5 ml/min; detección UV: 260 nm; temperatura: 25°C].

Ejemplo 46A y Ejemplo 47A

5-[[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



Se separaron 69 mg (0,09 mmol) del 5-[[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 40A) mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol/*iso*-hexano 50:50 + 0,2 % dietilamina (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C]:

Ejemplo 46A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 28 mg

R_t = 4,34 min; pureza química >99%; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: etanol/*iso*-hexano 50:50 + 0,2 % dietilamina (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,51 min; m/z = 737 ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{20}$ = +61,09°, c = 0,275, metanol.

Ejemplo 47A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 29 mg

R_t = 5,14 min; pureza química >99%; >99 % ee

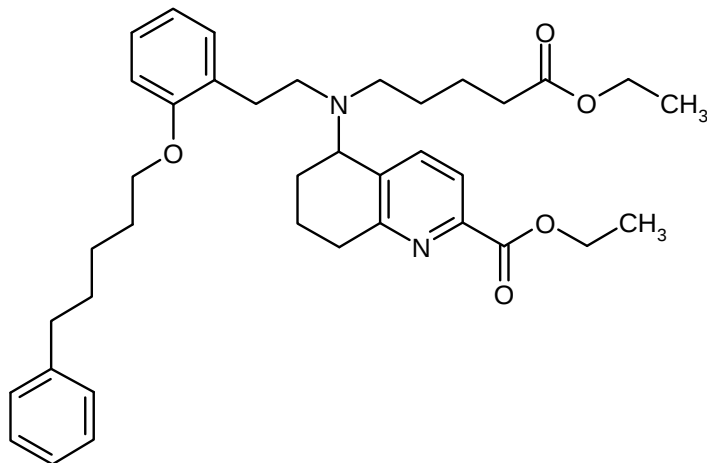
[columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: etanol/*iso*-hexano 50:50 + 0,2 % dietilamina (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,50 min; m/z = 737 ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{20}$ = -81,21°, c = 0,330, metanol.

Ejemplo 48A y Ejemplo 49A

5-[(5-etoxi-5-oxopentil)(2-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



- 5 Se separaron 67 mg (0,11 mmol) del 5-[(5-etoxi-5-oxopentil)(2-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 41A) mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol/*iso*-hexano 15:85 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C]:

Ejemplo 48A (*enantiómero 1*):

- 10 Rendimiento: 14 mg

R_t = 5,84 min; pureza química >99%; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: etanol/*iso*-hexano 15:85 + 0,2 % dietilamina (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,38 min; m/z = 615 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 49A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 10 mg

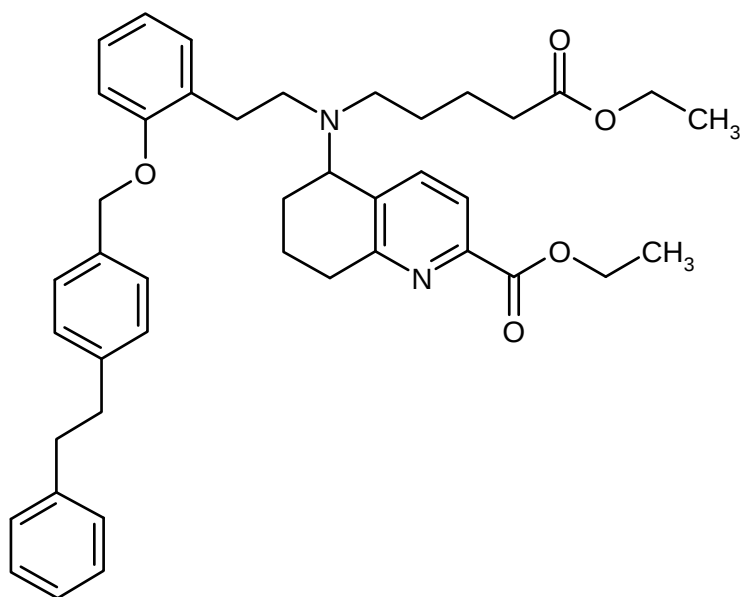
R_t = 7,30 min; pureza química >99%; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: etanol/*iso*-hexano 15:85 + 0,2 % dietilamina (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

- 20 CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; m/z = 615 (M+H)⁺.

Ejemplo 50A y Ejemplo 51A

5-{(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-{[4-(2-feniletíl)bencil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



Se separaron 760 mg (1,15 mmol) del 5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-[[4-(2-feniletil)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 15A) mediante HPLC preparativa en fase quirál en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *iso*-propanol (+ 0,2 % dietilamina)/*iso*-hexano 50:50 (v/v); caudal: 20 ml/min; detección UV: 210 nm; temperatura: 20°C]:

Ejemplo 50A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 261 mg

R_t = 8,78 min; pureza química >98%; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-propanol/*iso*-hexano 15:85 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 20°C].

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,40 min; m/z = 663 (M+H)⁺.

Ejemplo 51A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 276 mg

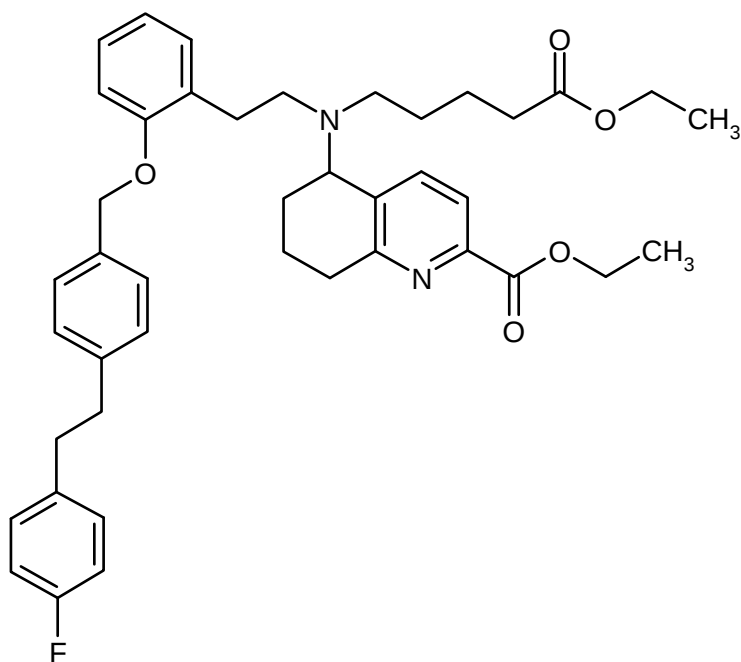
R_t = 9,89 min; pureza química >86%; >98,5 % ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-propanol/*iso*-hexano 15:85 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 20°C].

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,40 min; m/z = 663 (M+H)⁺.

Ejemplo 52A y Ejemplo 53A

5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



Se separaron 603 mg (0,89 mmol) del 5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 16A) mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *iso*-propanol/*iso*-hexano 10:90 (v/v); caudal: 20 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25°C]:

Ejemplo 52A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 70 mg

R_t = 10,83 min; pureza química >97,5%; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-propanol (+ 0,2 % dietilamina)/*iso*-hexano 10:90 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 40°C].

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,40 min; m/z = 681 (M+H)⁺.

Ejemplo 53A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 72 mg

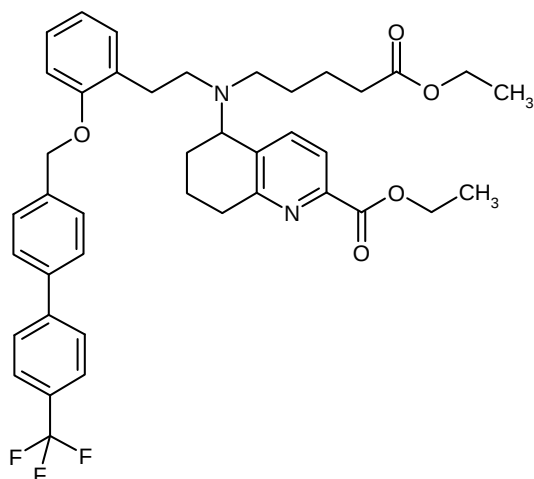
R_t = 12,69 min; pureza química >93,5%; >98 % ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-propanol (+ 0,2 % dietilamina)/*iso*-hexano 10:90 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 40°C].

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,40 min; m/z = 681 (M+H)⁺.

Ejemplo 54A y Ejemplo 55A

5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-(2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



Se separaron 642 mg (0,91 mmol) del 5-{{(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-{[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 17A) mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: *iso*-propanol/*iso*-hexano 20:80 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C]:

Ejemplo 54A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 161 mg

R_t = 5,50 min; pureza química >99%; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-propanol (+ 0,2 % dietilamina)/*iso*-hexano 20:80 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,44 min; m/z = 703 (M+H)⁺.

Ejemplo 55A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 168 mg

R_t = 7,01 min; pureza química >97,5%; >99 % ee

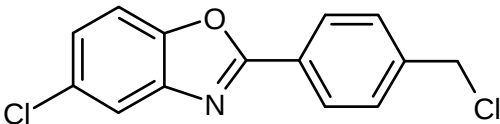
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-propanol (+ 0,2 % dietilamina)/*iso*-hexano 20:80 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,44 min; m/z = 703 (M+H)⁺.

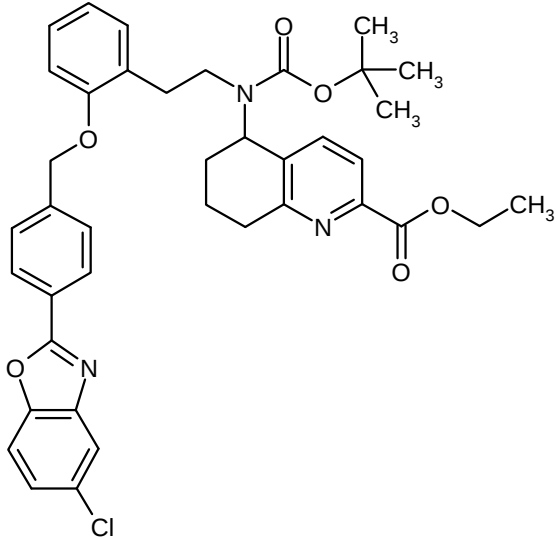
Análogamente al ejemplo 11A se preparó el siguiente compuesto a partir de los productos de partida indicados:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
56A	<i>N</i>-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-(clorometil)benzamida de 2-amino-4-clorofenol y 4-(clorometil)benzoílo	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,05 min; m/z = 296/298 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 4,85 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 9,53 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).

Análogamente al ejemplo 12A se preparó el siguiente compuesto a partir del producto de partida indicado:

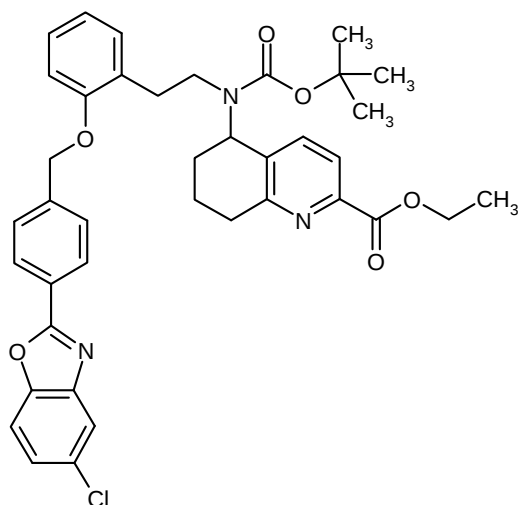
Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
57A	5-cloro-2-[4-(clorometil)fenil]-1,3-benzoxazol  de N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-(clorometil)benzamida	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 278/280$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 4,89 (s, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,22 (d, 2H).

Análogamente al ejemplo 18A se preparó el siguiente compuesto de los productos de partida indicados:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
58A	<i>rac</i>-5-{{(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-{[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de 5-{{(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo y 5-cloro-2-[4-(clorometil)fenil]-1,3-benzoxazol	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,64$ min; $m/z = 682/684$ (M+H)⁺.

Ejemplo 59A y Ejemplo 60A

5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-{[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



Se separaron 494 mg (0,72 mmol) del 5-((*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 58A) mediante cromatografía líquida supercrítica (SFC) en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiracel OD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 100 ml/min; presión: 10,0 MPa; detección UV: 210 nm; temperatura: 40°C]:

Ejemplo 59A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 247 mg

R_t = 4,47 min; pureza química >99,9%; >99 % ee

10 [columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,62 min; m/z = 682/684 (M+H)⁺.

Ejemplo 60A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 213 mg

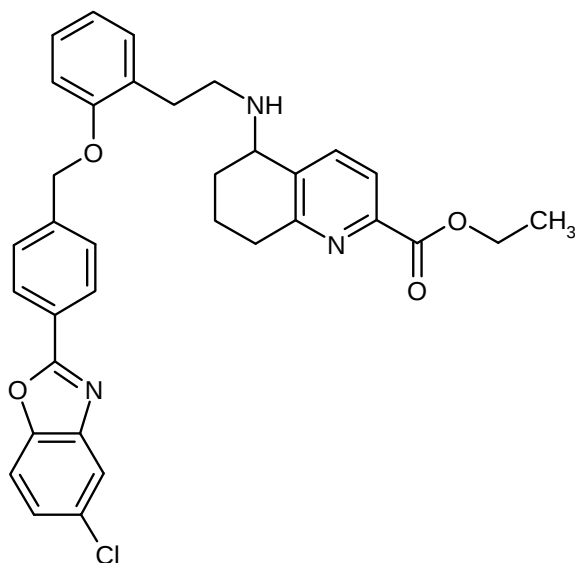
15 R_t = 9,22 min; pureza química >99%; >99 % ee

[columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,62 min; m/z = 682/684 (M+H)⁺.

Ejemplo 61A

20 5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1*)



- 247 mg (0,36 mmol) de 5-((*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (enantiómero 1, ejemplo 59A) se mezclaron con 10 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitaron 4 h a temperatura ambiente. La solución de reacción posteriormente se concentró a sequedad y el residuo se secó hasta el día siguiente al alto vacío. Se obtuvieron 210 mg del compuesto de referencia como clorhidrato en forma de un sólido. Este sólido se absorbió en 5 ml de THF, se mezcló con 0,13 ml de trietilamina y se agitó una hora a temperatura ambiente. La mezcla posteriormente se mezcló con agua y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y a continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se concentró a sequedad. Se obtuvieron 149 mg (0,26 mmol, 72 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 582/584$ ($M+H$)⁺.

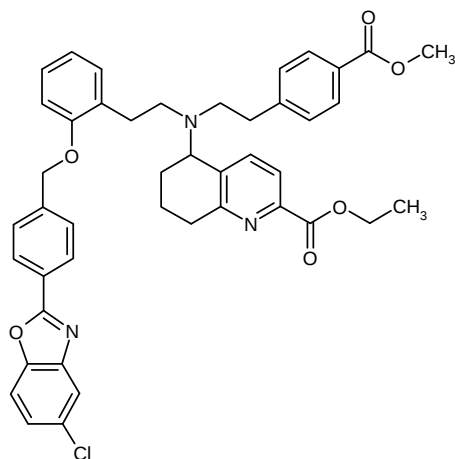
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 1,27 (t, 3H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,81-2,02 (m, 2H), 2,71-2,91 (m, 6H), 3,44-3,54 (m, 0,5H), 3,64-3,74 (m, 0,5H), 3,75-3,84 (s ancho, 1H), 4,27 (c, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (d, 2H).

- 15 Análogamente al ejemplo 61A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
62A	5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>) a partir de 5-((<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 60A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 582/584$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 63A

5-([2-(2-{[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1*)



- 5 Una solución de 149 mg (0,26 mmol) de 5-([2-(2-{[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1*, Ejemplo 61A) en 10 ml de acetonitrilo seco se mezcló con 112 mg (0,39 mmol) de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y 41 mg (0,39 mmol) de carbonato de sodio anhidro y se calentó a reflujo hasta el día siguiente. A continuación se adicionaron otros 112 mg de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y la mezcla nuevamente se calentó a reflujo hasta el día siguiente. La preparación después se concentró a sequedad, se absorbió el residuo en agua y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se concentró a sequedad y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 72 mg (0,10 mmol, 38 % d. t.) del compuesto de referencia.

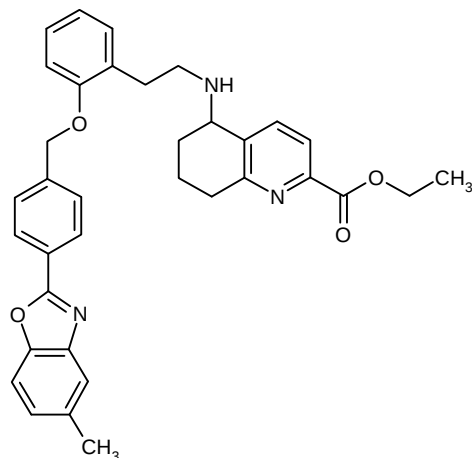
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,60$ min; $m/z = 744/746$ ($M+H$)⁺.

Análogamente al ejemplo 63A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
64A	5-([2-(2-{[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>) a partir de 5-([2-(2-{[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 62A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo de etilo	(Procedimiento 3): $R_t = 1,61$ min; $m/z = 744/746$ ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,26 (t, 3H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,44-2,84 (m, 10H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 3,76 (s, 3H), 4,01-4,12 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 5,04-5,15 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,46-7,57 (m, 4H), 7,72 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,09 (d, 2H).

Ejemplo 65A

5-[[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1*)



- 5 Se disolvieron 3,8 g (5,99 mmol) de 5-[[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 1*, Ejemplo 27A) en 50 ml de THF, se mezclaron con 2,5 ml de trietilamina y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla posteriormente se mezcló con agua y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, a continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 2,48 g (4,42 mmol, 74 % d. t.) del compuesto objetivo.

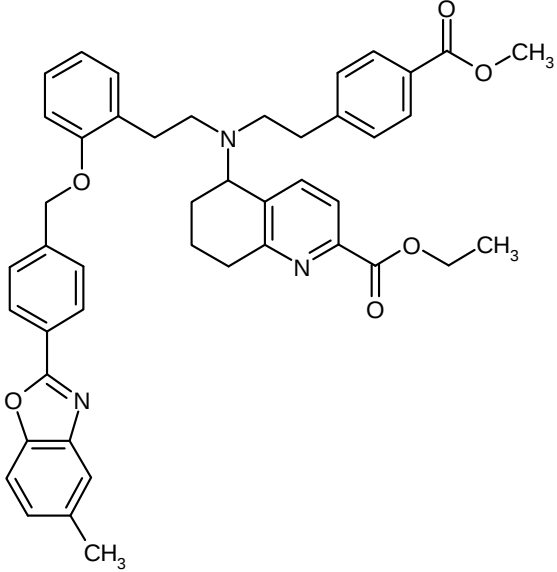
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 562$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,27 (t, 3H), 1,59-1,79 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,01-2,16 (m, 1H), 2,69-2,92 (m, 6H), 3,42-3,55 (m, 1H), 3,64-3,87 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,28 (c, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,84-6,95 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,20 (s, 3H), 7,58-7,70 (m, 4H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,83-7,94 (m, 1H), 8,18 (d, 2H).

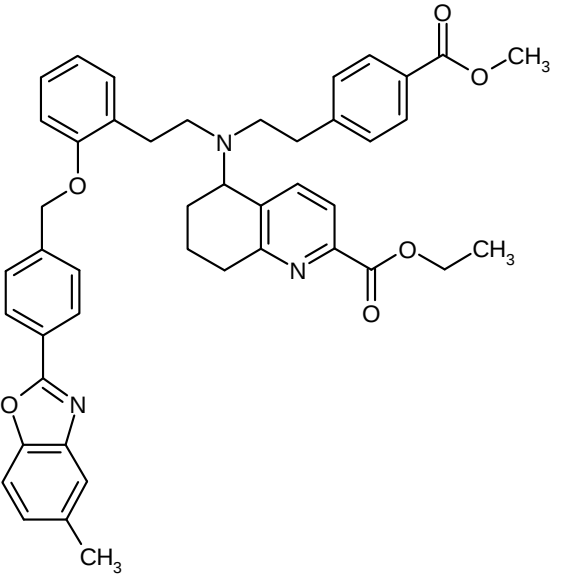
- 15 Análogamente al ejemplo 65A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
66A	5-[[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>) a partir de 5-[[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 28A)	CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 3,24$ min; $m/z = 562$ (M+H)⁺.

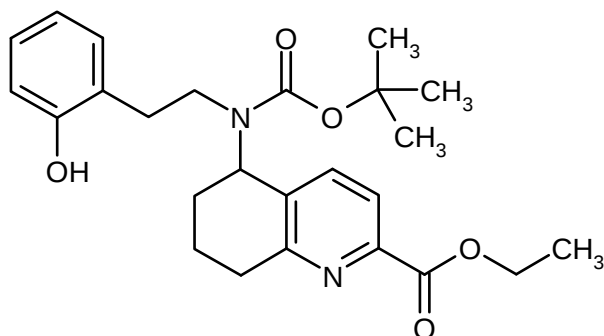
Análogamente al ejemplo 63A se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
67A	5-({2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-{[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 65A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,61 \text{ min}$; $m/z = 724 (M+H)^+$.

(continuación)

68A	5-({2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de {[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 66A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,58$ min; $m/z = 724$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,26 (t, 3H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,55-1,71 (m, 1H), 1,89-2,09 (m, 2H), 2,42-2,57 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO) 2,57-2,86 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 4,02-4,13 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 5,08 (m, 2H), 6,79-6,92 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,17-7,29 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,57-7,69 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,09 (d, 2H).
-----	--	---

Ejemplo 69A

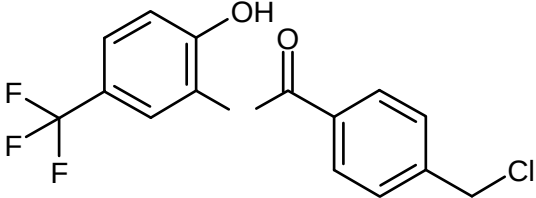
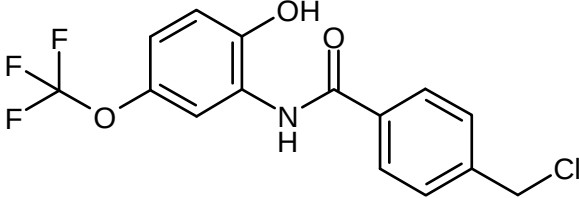
5-({*tert*-butoxicarbonil}[2-(2-hidroxifenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)

- 5 Se disolvieron 10 g (15,11 mmol) de (-)-5-({*tert*-butoxicarbonil}[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 26A) en 500 ml de etanol y se mezclaron con 9,53 g (151,10 mmol) de formiato de amonio así como 161 mg (1,51 mmol) de 10 % de paladio sobre carbón activo. A continuación se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se agitó hasta el día siguiente a esta temperatura. Después se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se mezcló nuevamente con 100 mg del catalizador paladio y se agitó otras 6 h a 80°C. La mezcla de reacción después se enfrió nuevamente a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 2:1). Se obtuvieron 6,55 g (14,87 mmol, 98 % d. t.) del compuesto de referencia.

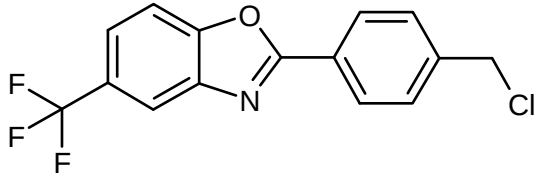
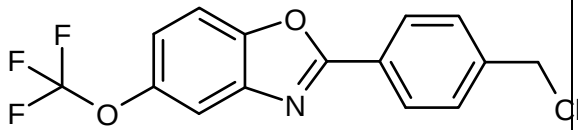
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 441$ (M+H)⁺.

- 15 Una ruta de síntesis alternativa al ejemplo 69A se ha indicado en relación con la descripción del ejemplo 147A (véase allí).

Análogamente al ejemplo 11A se prepararon los siguientes compuestos a partir de los productos de partida indicados:

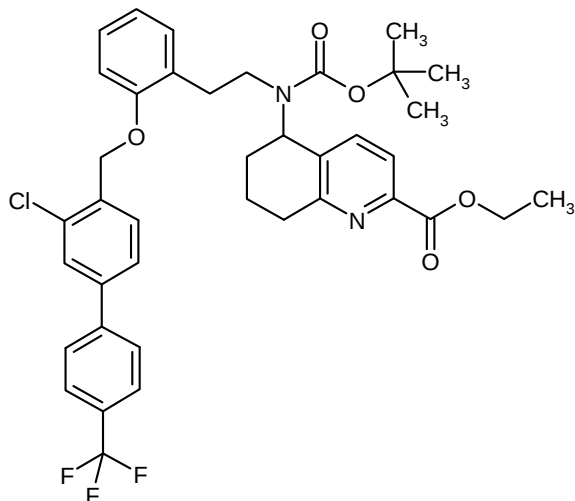
Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
70A	4-(clorometil)-N-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)-fenil]benzamida  de 2-amino-4-(trifluorometil)fenol y cloruro de 4-(clorometil)benzoílo	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,12 min; m/z = 330 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 4,85 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 9,62 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).
71A	4-(clorometil)-N-[2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-fenil]benzamida  a partir de 2-amino-4-(trifluorometoxi)fenol y cloruro de 4-(clorometil)benzoílo	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,14 min; m/z = 346 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 4,85 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,78-7,90 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 9,54 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Análogamente al ejemplo 12A se prepararon los siguientes compuestos a partir del producto de partida indicado:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
72A	2-[4-(clorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol  a partir de 4-(clorometil)-N-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]benzamida	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,32 min; m/z = 312 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 4,90 (s, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,19-8,35 (m, 3H).
73A	2-[4-(clorometil)fenil]-5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol  a partir de 4-(clorometil)-N-[2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil]benzamida	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,37 min; m/z = 328 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 4,89 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,87-8,01 (m, 2H), 8,23 (d, 2H).

Ejemplo 74A

5-{{*tert*-butoxicarbonil}[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)



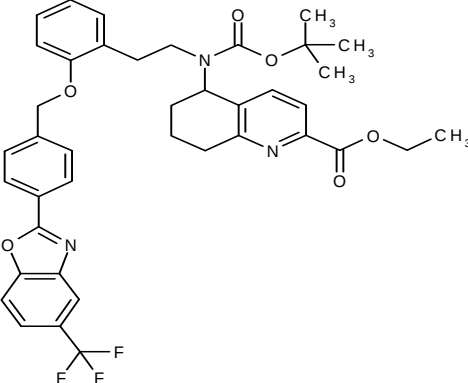
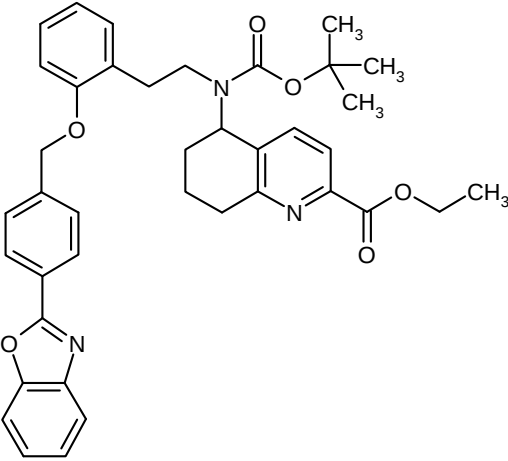
- 5 Una suspensión de 51,21 g (116,24 mmol) de 5-{{*tert*-butoxicarbonil}[2-(2-hidroxifenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 69A), 44,70 g (127,86 mmol) de 4-(bromometil)-3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenilo y 40,16 g (290,60 mmol) de carbonato de potasio en 1420 ml de acetonitrilo se calentaron a 110°C y se agitaron hasta el día siguiente a esta temperatura. Después de enfriar, se filtró la mezcla de reacción, la torta de filtro se lavó varias veces con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a sequedad en evaporador rotativo. El residuo obtenido se purificó cromatográficamente en gel de sílice (2,5 kg) (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 79 g (111,39 mmol, 96 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,69$ min; $m/z = 709$ ($M+H$)⁺.

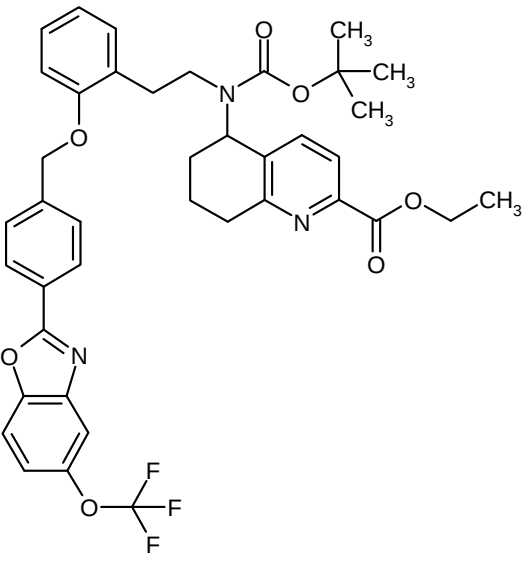
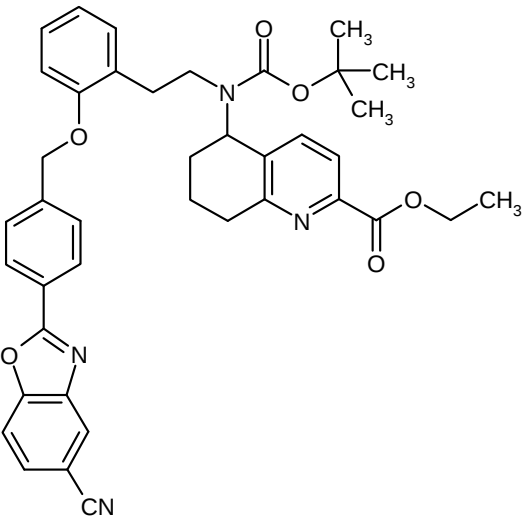
- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 1,05-1,20 (m, 4H), 1,21-1,34 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,56-1,74 (m, 2H), 1,75-1,93 (m, 2H), 2,76-2,99 (m, 3H), 4,30 (c, 2H), 5,00-5,24 (m, 3H), 6,86-6,99 (m, 1H), 7,03-7,16 (m, 1,5H), 7,17-7,29 (m, 1,5H), 7,38-7,45 (m, 0,5H), 7,50-7,56 (m, 0,5H), 7,58-7,68 (m, 1H), 7,69-7,78 (m, 1,5H), 7,79-7,93 (m, 5H), 8,01-8,12 (m, 1,5H).

Una ruta de síntesis alternativa al ejemplo 74A se ha indicado en relación con la descripción del ejemplo 148A (véase allí).

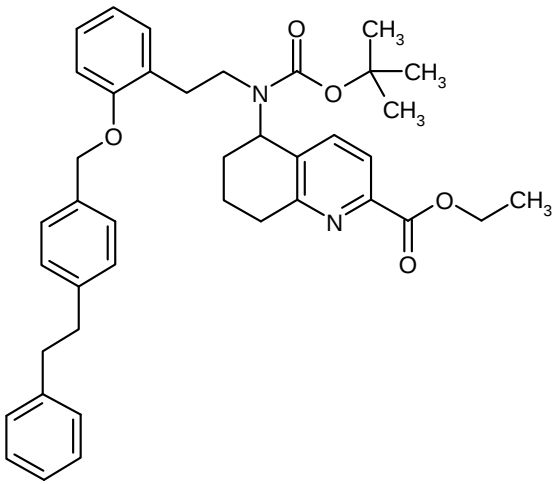
- 20 Análogamente al ejemplo antes descrito 74A se prepararon los siguientes compuestos a partir de los productos de partida indicados respectivamente:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
75A	5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil){2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero</i> 2)  a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero</i> 2, ejemplo 69A) y 2-[4-(clorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 716$ (M+H)⁺.
76A	5-[[2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil](<i>tert</i>-butoxicarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero</i> 2)  a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero</i> 2, ejemplo 69A) y 2-[4-(clorometil)fenil]-1,3-benzoxazol	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,53$ min; $m/z = 648$ (M+H)⁺.

(continuación)

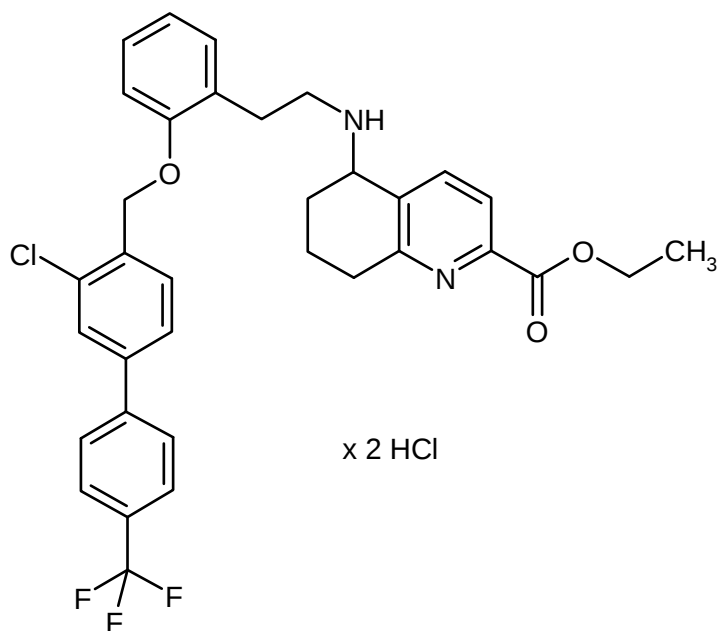
77A	5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil){2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 69A) y 2-[4-(clorometil)fenil]-5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,63 \text{ min}$; $m/z = 732 \text{ (M+H)}^+$.
78A	5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-{{4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)benzil}oxi)fenil}etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 69A) y 2-[4-(clorometil)fenil]-1,3-benzoxazol-5-carbonitrilo [CAS Reg.-Nº 885050-65-7]	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,47 \text{ min}$; $m/z = 673 \text{ (M+H)}^+$.

(continuación)

79A	5-((<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-{[4-(2-fenil-etil)bencil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-((<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 69A) y 1-(clorometil)-4-(2-feniletíl)benceno	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,58 \text{ min}$; $m/z = 635 (M+H)^+$.
-----	--	---

Ejemplo 80A

5-[[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*)



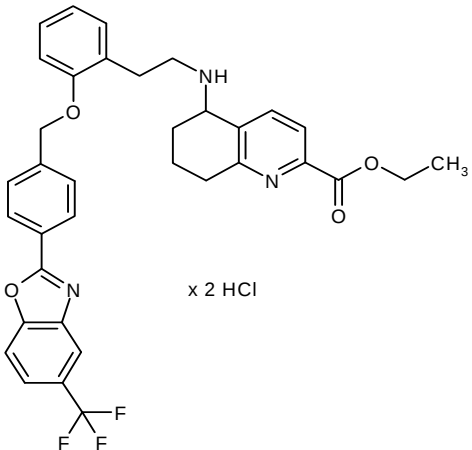
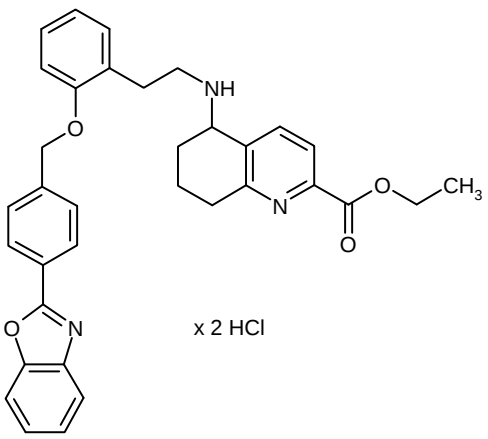
5

Se mezclaron 79 g (111,39 mmol) de 5-((*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 74A) con 557 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, diluida con otros 389 ml de dioxano, y se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La solución de reacción posteriormente se concentró a sequedad y el residuo se secó hasta el día siguiente a alto vacío. Se obtuvieron 78 g (111,39 mmol, aprox. 100 % d. t.) del producto objetivo.

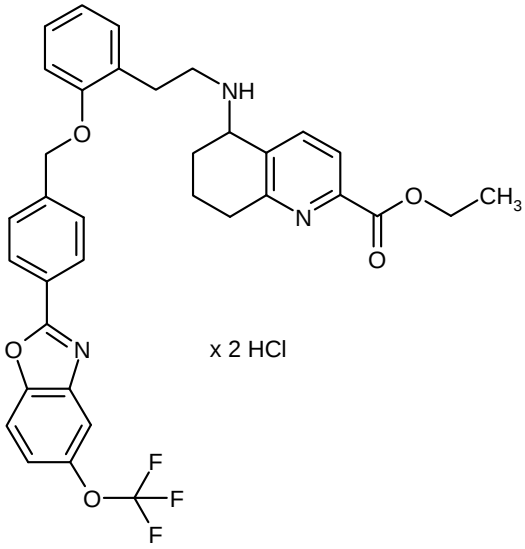
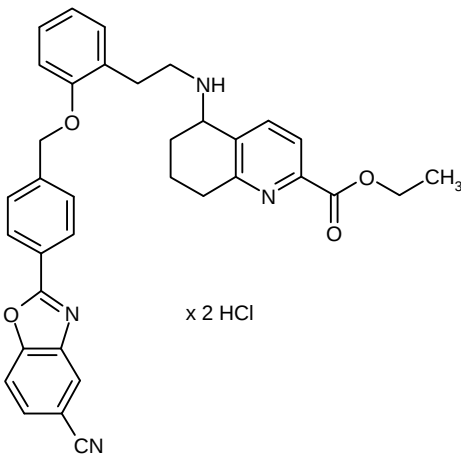
10

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 609/611$ ($M+H$)⁺.

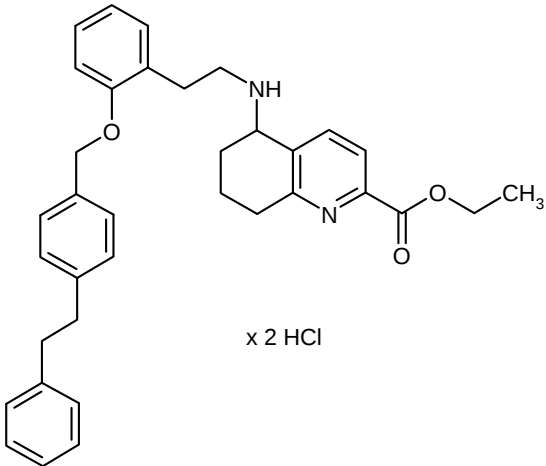
Análogamente al ejemplo 80A se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
81A	5-({2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>)  x 2 HCl a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil){2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 616$ ($M+H$) ⁺ .
82A	5-[[2-(2-[[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>)  x 2 HCl a partir de 5-[[2-(2-[[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil](<i>tert</i>-butoxicarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)	

(continuación)

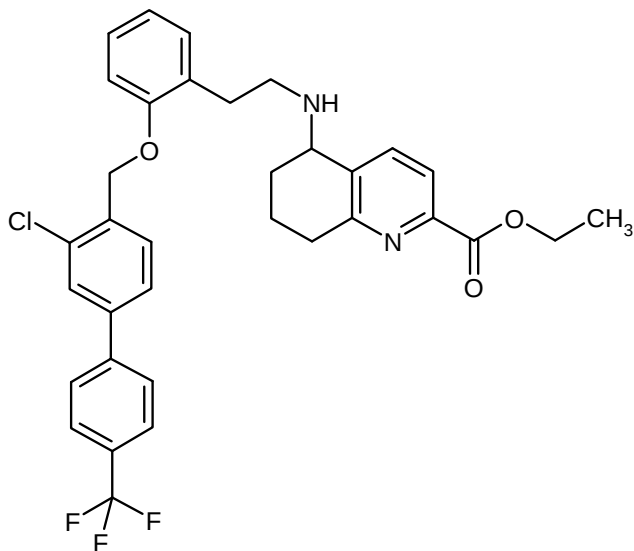
83A	5-({2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>)  x 2 HCl a partir de 5-((<i>tert</i>-butoxicarbonil){2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 632$ (M+H)⁺.
84A	5-([2-(2-([4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil]oxi)fenil]etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>)  x 2 HCl a partir de 5-((<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-([4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il) bencil]oxi)fenil]etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,92$ min; $m/z = 573$ (M+H)⁺.

(continuación)

85A	5-[[2-(2-[[4-(2-feniletíl)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>)  x 2 HCl a partir de 5-((<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-[[4-(2-feniletíl)bencil]oxi]fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo(<i>enantiómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,03 min; m/z = 535 (M+H)⁺.
-----	---	--

Ejemplo 86A

5-[[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)



5

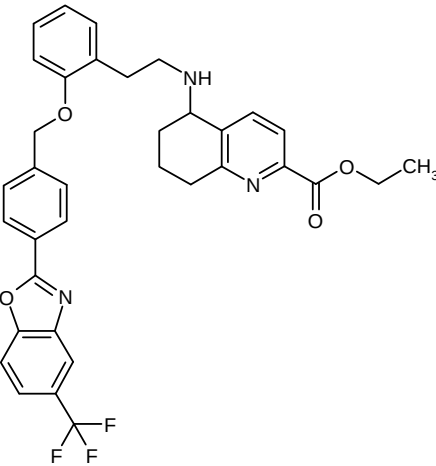
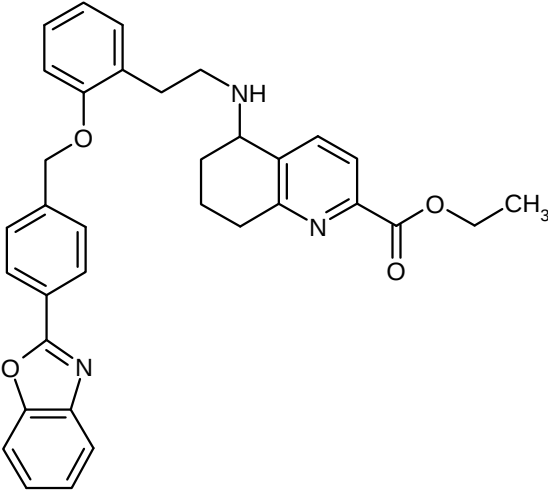
10

Se suspendieron 78 g (111,39 mmol) de 5-[[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*, ejemplo 80A) en 1200 ml de THF, se mezclaron con 47 ml de trietilamina y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se separaron por filtración los cristales precipitados de cloruro de trietilamonio y se lavó posteriormente con THF. El filtrado obtenido se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó dos veces con solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó nuevamente a sequedad. Se obtuvieron 69 g (111,24 mmol, 99,9 % d. t.) del compuesto objetivo.

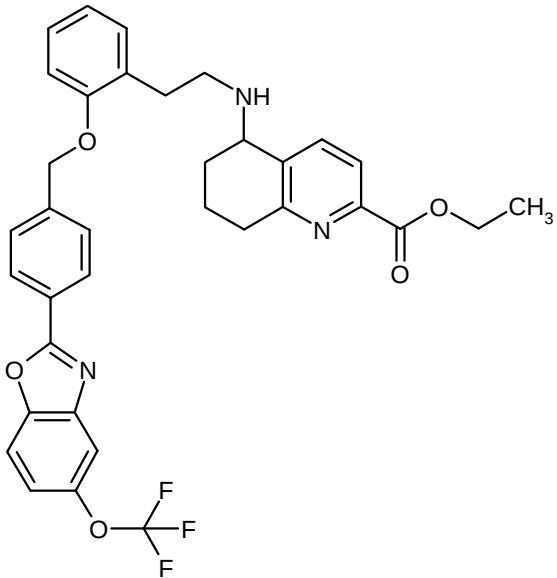
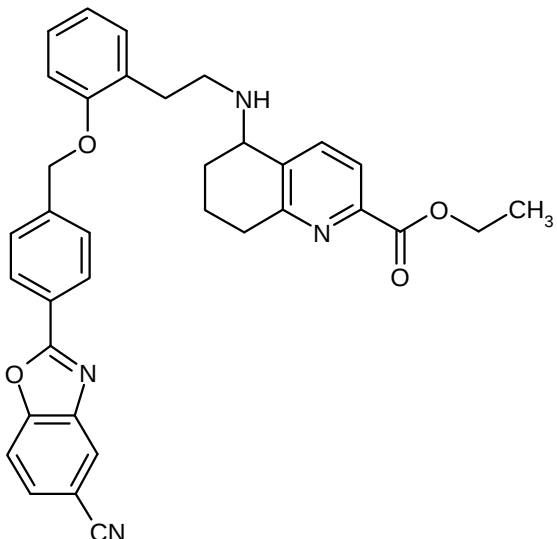
CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,07 min; m/z = 609/611 (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,27 (t, 3H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,76-1,87 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,66-2,89 (m, 6H), 3,75 (s ancho, 1H), 4,27 (c, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,16-7,27 (m, 2H), 7,65-7,77 (m, 3H), 7,83 (d, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,94 (d, 2H).

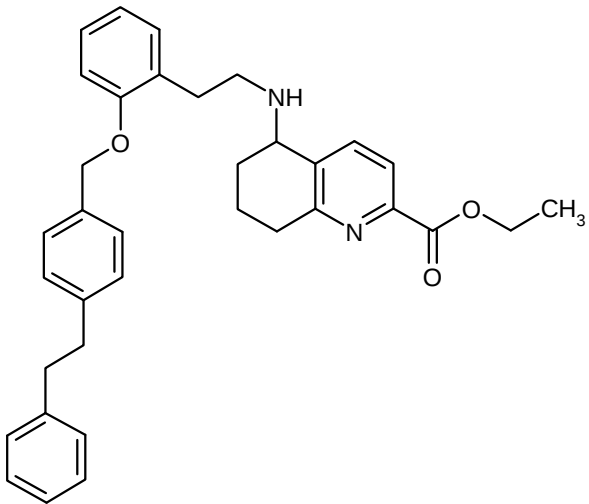
Análogamente al ejemplo 86A se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
87A	5-({2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil]oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-({2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil]oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 81A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,06 \text{ min}$; $m/z = 616 (M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1,27 (t, 3H), 1,61-1,79 (m, 2H), 1,81-2,03 (m, 3H), 2,72-2,92 (m, 6H), 3,73-3,86 (m, 1H), 4,27 (c, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15-7,27 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,18-8,30 (m, 3H).
88A	5-[[2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[[2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 82A)	

(continuación)

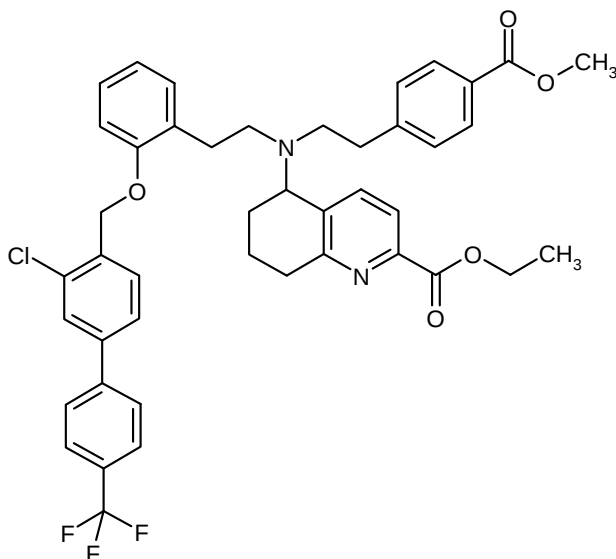
89A	5-({2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-({2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 83A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 632$ (M+H)⁺.
90A	5-([2-(2-([4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)fenil]etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-(2-([4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)fenil]etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 84A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,93$ min; $m/z = 573$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,27 (t, 3H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,81-2,02 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 1H), 2,69-2,91 (m, 6H), 3,78 (s ancho, 1H), 4,27 (c, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,65-7,77 (m, 3H), 7,83-7,95 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,43 (d, 1H).

(continuación)

91A	5-([2-(2-([4-(2-feniletíl)bencil]oxi)fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-(2-([4-(2-feniletíl)bencil]oxi)fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 85A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,02 \text{ min}$; $m/z = 535 (M+H)^+$.
-----	--	---

Ejemplo 92A

5-([2-(2-([3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)



5

10

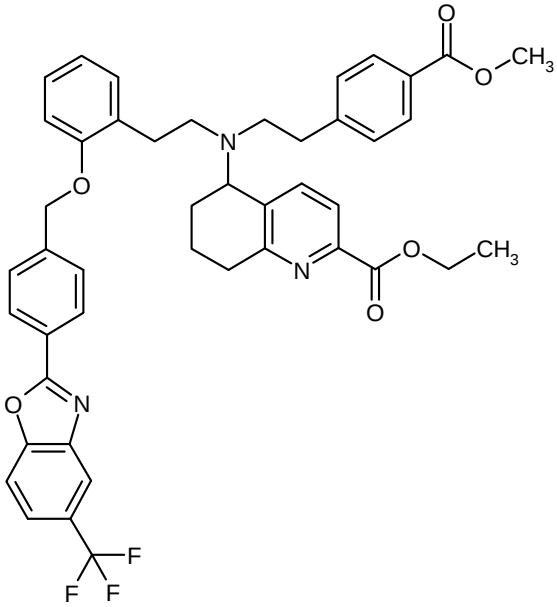
Una suspensión de 69 g (111,24 mmol) de 5-([2-(2-([3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 86A), 129 g (444,98 mmol) de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y 17,68 g (166,87 mmol) de carbonato de sodio anhidro en 1500 ml de acetonitrilo seco se agitaron a una temperatura de baño de 110°C hasta el día siguiente. A continuación se adicionaron otros 65,54 g de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo así como 23,06 g (166,87 mmol) de carbonato de potasio pulverizado y la mezcla nuevamente se calentó a reflujo durante 48 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se separaron por filtración las sales inorgánicas y el filtrado obtenido se evaporó a sequedad. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo, se lavó dos veces con solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se evaporó nuevamente a sequedad. El residuo obtenido se purificó

cromatográficamente en gel de sílice (3 kg) (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 8:2 → 7:3). Se obtuvieron 42 g (54,45 mmol, 49 % d. t.) del compuesto objetivo.

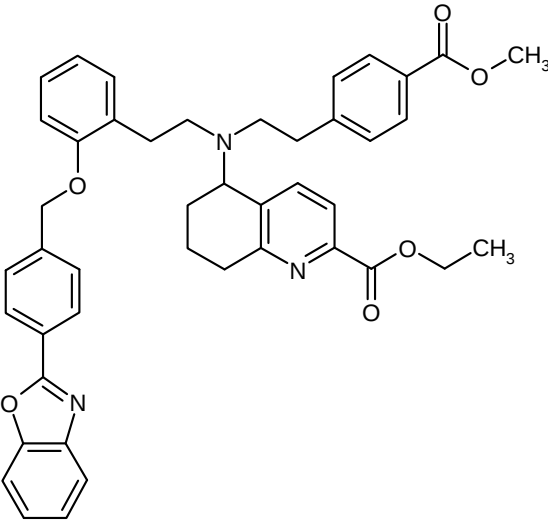
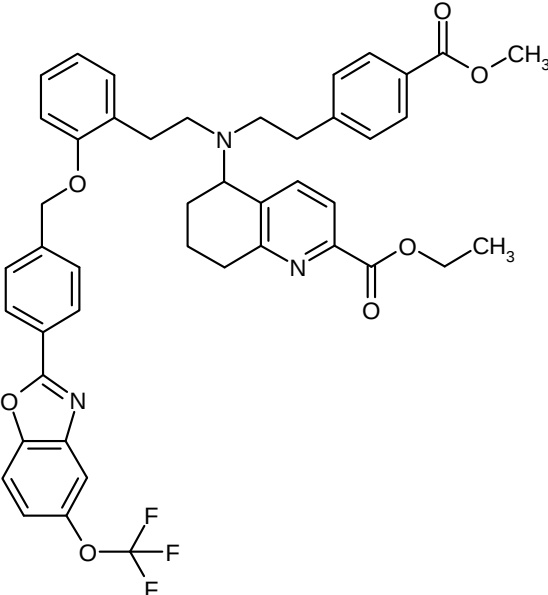
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,69$ min; $m/z = 771/773$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,27 (t, 3H), 1,37-1,52 (m, 1H), 1,52-1,67 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,56-2,79 (m, 10H), 3,80 (s, 3H), 3,97-4,09 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 5,07 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 7,01-7,16 (m, 4H), 7,24 (t, 1H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,77-7,88 (m, 5H).

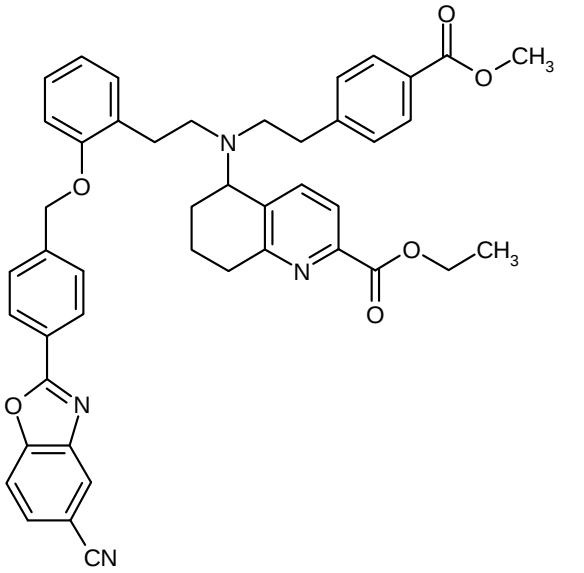
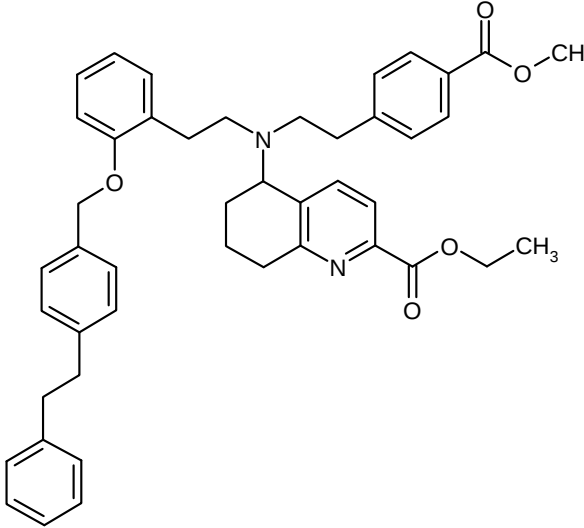
Análogamente al ejemplo 92A se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
93 ^a	5-({2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}{2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]-bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-({2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 87^a) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,63$ min; $m/z = 778$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,26 (t, 3H), 1,43-1,55 (m, 1H), 1,56-1,69 (m, 1H), 1,89-2,09 (m, 2H), 2,58-2,86 (m, 10H), 3,74 (s, 3H), 4,03-4,12 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 5,02-5,20 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,00-7,14 (m, 4H), 7,16-7,26 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,72 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,23 (s, 1H).

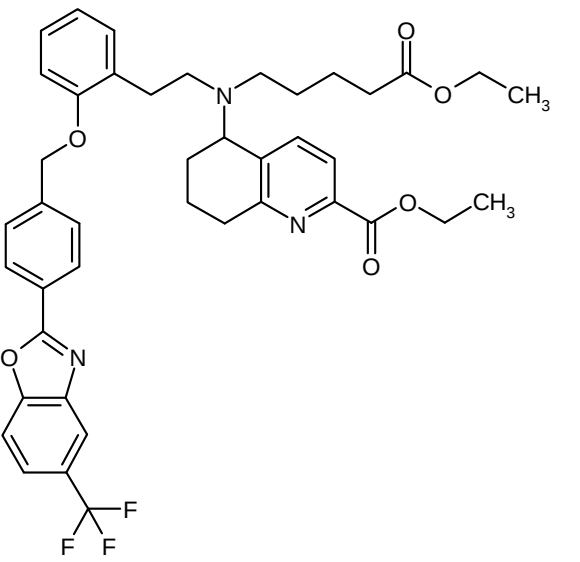
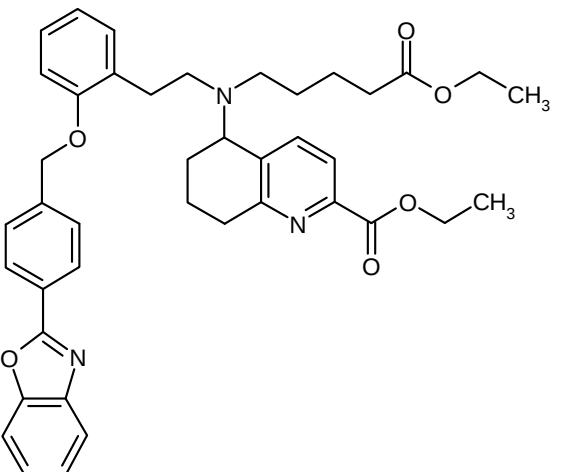
(continuación)

94A	5-([2-(2-([4-(1,3-benzoxazol-2-il)encil]oxi)fenil]etil){2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-(2-([4-(1,3-benzoxazol-2-il)encil]oxi)fenil]etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 88A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,55$ min; $m/z = 710$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,26 (t, 3H), 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,71 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,58-2,84 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 4,03-4,13 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 5,03-5,16 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,77-7,85 (m, 2H), 8,11 (d, 2H).
95A	5-([2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]{2-[2-([4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]encil]oxi)fenil]etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-[2-([4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]encil]oxi)fenil]etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 89A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,66$ min; $m/z = 794$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,26 (t, 3H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,57-2,85 (m, 10H), 3,75 (s, 3H), 4,02-4,12 (m, 1H), 4,25 (c, 2H), 5,05-5,15 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,06-7,15 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,87-7,95 (m, 2H), 8,10 (d, 2H).

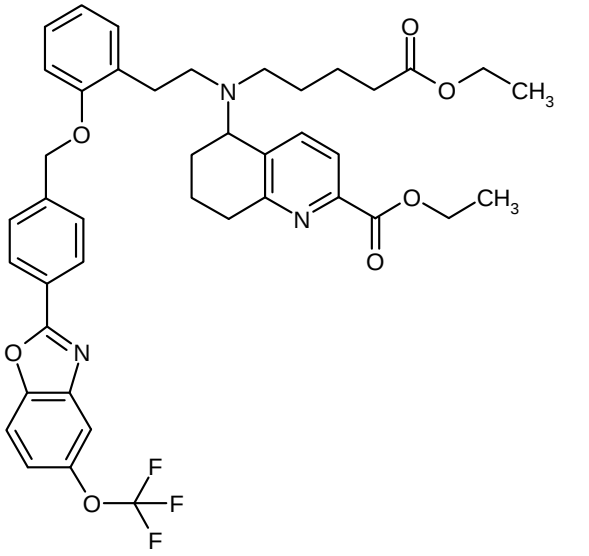
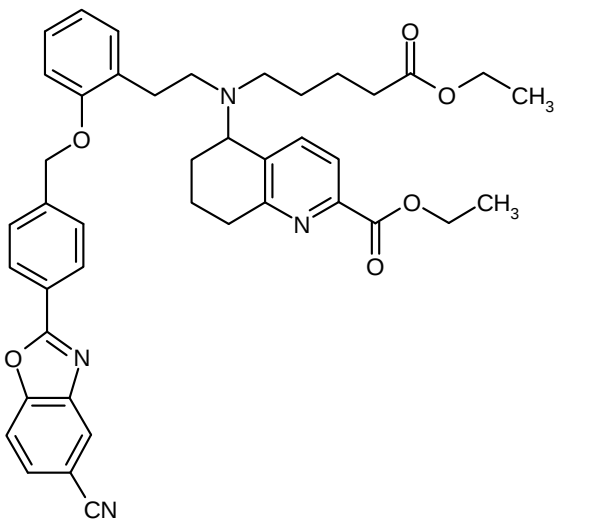
(continuación)

96A	5-([2-(2-[4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil]oxi)fenil]etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-(2-[4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil]oxi)fenil]etil)amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 90A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,50$ min; $m/z = 735$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,26 (t, 3H), 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,71 (m, 1H), 1,89-2,10 (m, 2H), 2,58-2,86 (m, 10H), 3,75 (s, 3H), 4,00-4,13 (m, 1H), 4,25 (c, 2H), 5,03-5,17 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99-7,14 (m, 4H), 7,21 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,71 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,42 (s, 1H).
97A	5-([2-[4-(metoxycarbonyl)fenil]etil]2-(2-[4-(2-feniletíl)bencil]oxi)fenil]etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-[4-(metoxycarbonyl)fenil]etil]2-(2-[4-(2-feniletíl)bencil]oxi)fenil]etil)amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 91A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,58$ min; $m/z = 697$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,29 (t, 3H), 1,40-1,53 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,88-2,06 (m, 2H), 2,57-2,87 (m, 14H), 3,83 (s, 3H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,29 (c, 2H), 4,91 (c, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,95-7,07 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 10H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,80 (d, 2H).

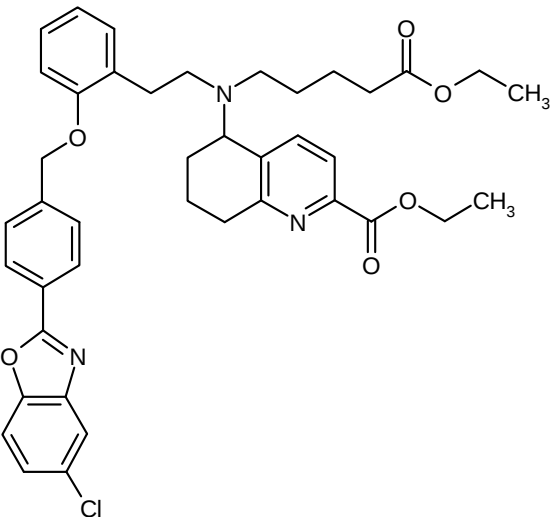
Análogamente a los ejemplos 35A y 36A se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
98A	5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-({2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 87A) y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 744$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,09 (t, 3H), 1,25 (t, 4H), 1,30-1,56 (m, 5H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,65-2,89 (m, 4H), 3,90-4,03 (m, 3H), 4,26 (c, 2H), 5,05-5,18 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,79-7,91 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,26 (s, 1H).
99A	5-[[2-(2-[[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[[2-(2-[[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 88A) y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 676$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 4H), 1,31-1,57 (m, 5H), 1,58-1,71 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSEMO), 2,64-2,88 (m, 4H), 3,92-4,02 (m, 3H), 4,26 (c, 2H), 5,02-5,18 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,78-7,92 (m, 3H), 8,18 (d, 2H).

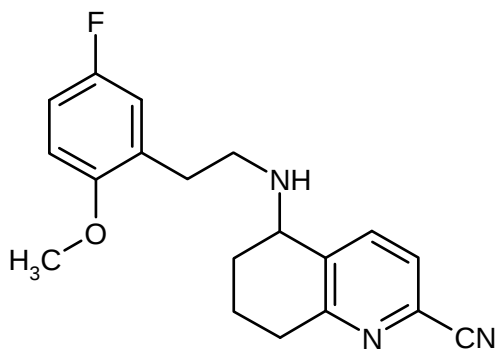
(continuación)

100A	5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-({2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 89A) y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,43 min; m/z = 760 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,09 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,30-1,56 (m, 6H), 1,56-1,71 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,90-4,03 (m, 3H), 4,27 (c, 2H), 5,04-5,18 (m, 2H), 6,88 (br. t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09-7,23 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 8,19 (d, 2H).
101A	5-[[2-(2-[[4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil]oxi]fenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[[2-(2-[[4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 90A) y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,24 min; m/z = 701 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,30-1,72 (m, 7H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,91-4,02 (m, 3H), 4,26 (c, 2H), 5,11 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,10-7,24 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,44 (s, 1H).

(continuación)

102A	5-{{2-(2-{{4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil}oxi}fenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-{{2-(2-{{4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil}oxi}fenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 62A) y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 710/712$ ($M+H$)⁺.
------	---	--

Ejemplo 103A

rac-5-{{2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carbonitrilo

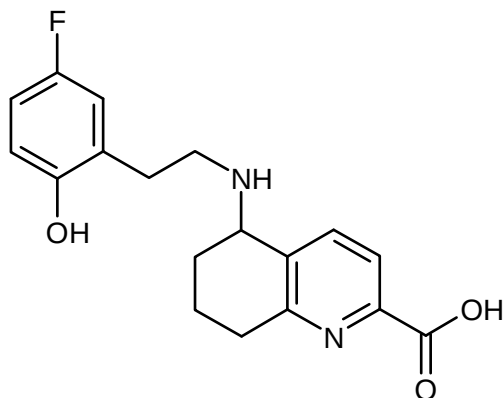
- 5 Se disolvieron 21,98 g (127,66 mmol) de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carbonitrilo, 21,6 g (127,66 mmol) de 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etanamina [CAS Reg.-N° 1000533-03-8] y 3,64 g (19,15 mmol) de ácido p-toluensulfónico-monohidrato en 511 ml de tolueno y la solución se agitó hasta el día siguiente a reflujo usando un separador de agua. A continuación se separaron por destilación 200 ml de tolueno y después de enfriar se substituyó por tolueno fresco. Después se evaporó a sequedad la solución de reacción y el residuo resultante se absorbió en 511 ml de etanol anhidro y 511 ml de THF anhidro. La solución se mezcló bajo agitación a una temperatura de 15° a 20°C en porciones con 9,66 g (255,32 mmol) de borohidruro de sodio (Atención: la mezcla de reacción forma espuma). Después, se continuó agitando la solución de reacción a la misma temperatura hasta el día siguiente. La mezcla de reacción después se mezcló cuidadosamente con solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y a continuación se concentró a sequedad. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtuvieron 19,5 g (59,93 mmol, 46 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,55$ min; $m/z = 326$ ($M+H$)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 1,63-1,81 (m, 2H), 1,84-2,04 (m, 2H), 2,12 (s ancho, 1H), 2,63-2,93 (m, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,80 (s ancho, 1H), 6,87-7,08 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,94 (d, 1H).

Ejemplo 104A

Ácido 5-[[2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico *racémico*



5

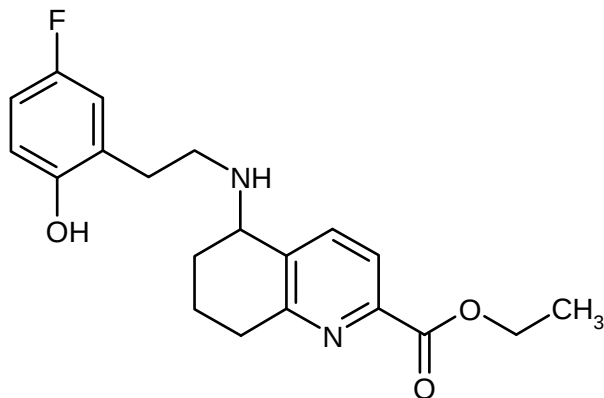
Se suspendieron 72,8 g (223,73 mmol) de *rac*-5-[[2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carbonitrilo en 360 ml de ácido bromhídrico (48 % en agua) y primero se agitó durante 12 h a temperatura de ebullición, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar hasta el día siguiente a esta temperatura. Después, se diluyó la solución de reacción con 400 ml de agua diluida y se ajustó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a un valor de pH 6. Los cristales formados se separaron por filtración con succión, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 59 g (178,59 mmol, 80 % d. t.) del compuesto objetivo.

10

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,30$ min; $m/z = 331$ ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 105A

15 *rac*-5-[[2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo



20

Se mezclaron 1,93 g (5,84 mmol) de ácido 5-[[2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico *racémico* con 40 ml de etanol anhidro y 4 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitó hasta el día siguiente a reflujo. A continuación se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se mezcló primero con acetato de etilo y después lentamente con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 1,67 g (4,66 mmol, 80 % d. t.) del compuesto objetivo.

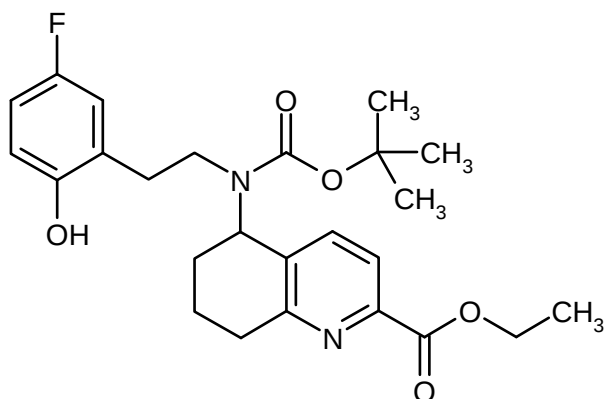
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,60$ min; $m/z = 359$ ($M+H$) $^+$.

25

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 1,32 (t, 3H), 1,69-1,82 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 1H), 2,64-2,77 (m, 4H), 2,79-2,91 (m, 2H), 3,81-3,90 (m, 1H), 4,33 (c, 2H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 10,56-10,73 (m, 1H).

Ejemplo 106A

rac-5-((*tert*-butoxicarbonil)[2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo



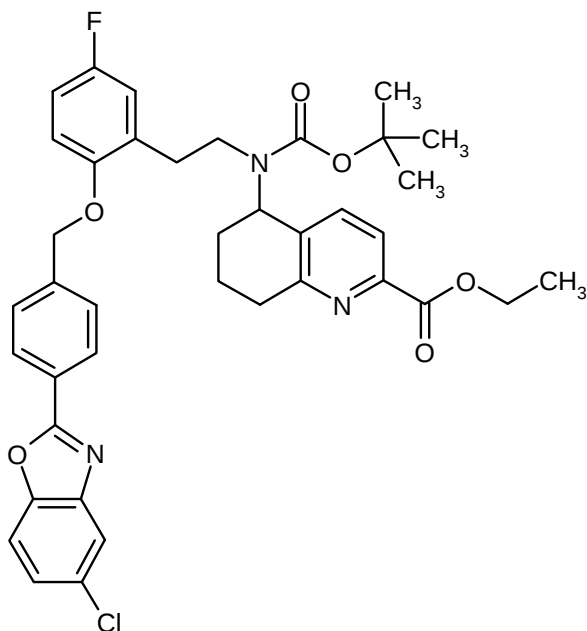
Se disolvieron 3,73 g (10,41 mmol) de *rac*-5-([2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo en 30 ml de diclorometano y bajo agitación se enfrió a 0 °C. A continuación se adicionó lentamente gota a gota una solución de 2,95 g (13,53 mmol) de di-*tert*-butildicarbonato en 10 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después, la solución de reacción se concentró a sequedad y el residuo se mezcló agitando con dietiléter. Después de la filtración, se lavó la torta de filtro varias veces con dietiléter y finalmente se secó al aire. Se obtuvieron 4,17 g (9,09 mmol, 87 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1,12 (s ancho, 4H), 1,31 (t, 3H), 1,47 (s, 5H), 1,67-1,90 (m, 1H), 1,91-2,11 (m, 3H), 2,63-2,98 (m, 5H), 3,20-3,55 (m, 1H, parcialmente cubierta por la señal de H₂O), 4,32 (c, 2H), 4,64-4,87 (m, 0,5H), 5,08-5,27 (m, 0,5H), 6,65-7,00 (m, 3H), 7,43-7,63 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 9,37 (s, 1H).

Ejemplo 107A

rac-5-((*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)encil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo

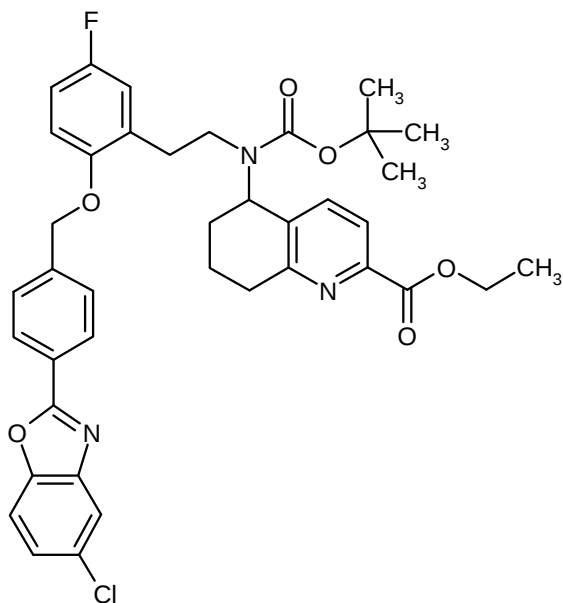


Se calentaron 4,17 g (9,09 mmol) de *rac*-5-((*tert*-butoxicarbonil)[2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo, 3,04 g (10,91 mmol) de 5-cloro-2-[4-(clorometil)fenil]-1,3-benzoxazol y 3,14 g (22,74 mmol) de carbonato de potasio en 120 ml de acetonitrilo a 110°C y se agitaron hasta el día siguiente a esta temperatura. Después de enfriar, se filtró la mezcla de reacción, la torta de filtro se lavó varias veces con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a sequedad en evaporador rotativo. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtuvieron 5,43 g (7,75 mmol, 85 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,60$ min; $m/z = 700/702$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 108A y Ejemplo 109A

5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



5

Se separaron 2,5 g (3,57 mmol) del 5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 107A) mediante cromatografía líquida supercrítica (SFC) en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiracel OD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 75:25 (v/v); caudal: 100 ml/min; presión: 8,0 MPa; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C]:

10

Ejemplo 108A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 1020 mg

$R_t = 3,497$ min; pureza química >99,9%; >99 % ee

[columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

15

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,60$ min; $m/z = 700/702$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 109A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 1040 mg

$R_t = 4,97$ min; pureza química >99%; >95 % ee

[columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

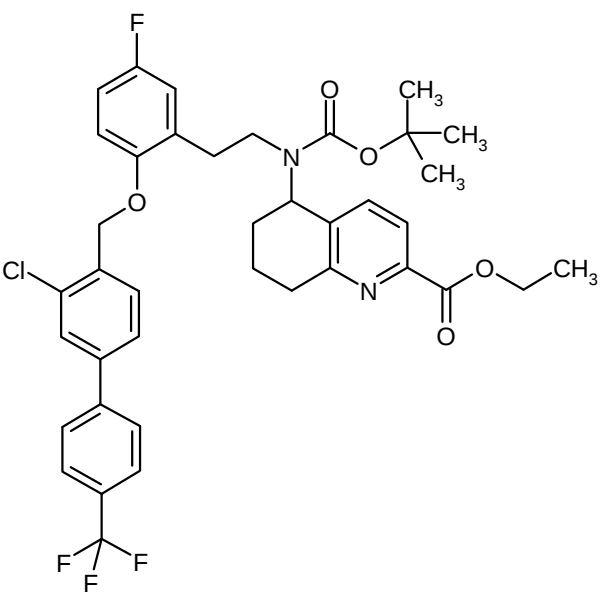
20

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,60$ min; $m/z = 700/702$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 1,09 (s ancho, 4H), 1,27 (m, 3H), 1,43 (s, 5H), 1,50-1,62 (m, 0,5H), 1,63-1,75 (m, 0,5H), 1,76-1,97 (m, 3H), 2,59-2,80 (m, 2H), 2,81-3,04 (m, 3H), 3,20-3,40 (m, 0,5H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 3,42-3,57 (m, 0,5H), 4,27 (c, 2H), 4,39-4,60 (m, 0,5H), 5,00-5,11 (m, 0,5H), 5,11-5,26 (m, 2H), 6,90-6,98 (m, 0,5H), 6,99-7,17 (m, 2,5H), 7,44 (d, 0,5H), 7,51 (d, 1,5H), 7,59 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76-7,89 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

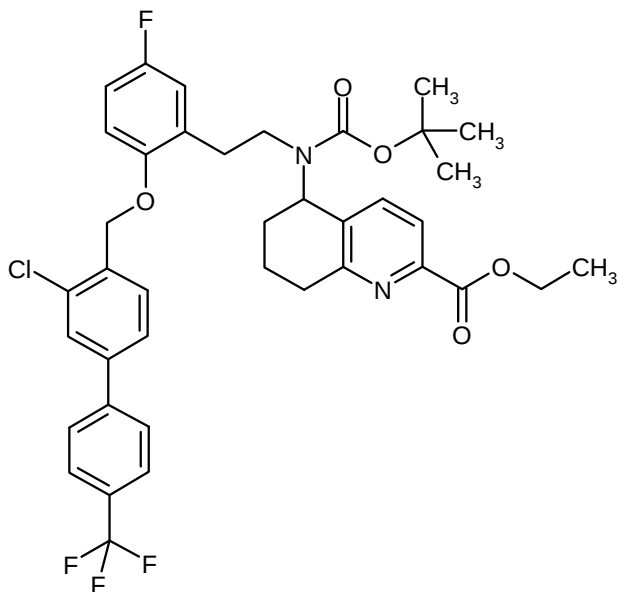
25

Análogamente al ejemplo 107A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
110A	<i>rac</i>-5-{{(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-5-fluorofenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo  a partir de <i>rac</i>-5-{{(<i>tert</i>-butoxicarbonil)[2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo y 4-(bromometil)-3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenilo	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1,10 (s ancho, 4H), 1,21-1,34 (m, 3H), 1,43 (s, 5H), 1,56-1,76 (m, 2H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 0,5H), 2,58-2,73 (m, 2H), 2,74-2,99 (m, 2,5H), 3,16-3,29 (m, 0,5H), 3,38-3,53 (m, 0,5H), 4,30 (c, 2H), 4,39-4,65 (m, 0,5H), 5,00-5,22 (m, 2,5H), 6,93 (d, 1H), 7,01-7,19 (m, 2H), 7,41 (d, 0,5H), 7,52 (d, 0,5H), 7,64 (t, 1H), 7,73 (s ancho, 2H), 7,79-7,93 (m, 4H), 7,99-8,12 (m, 1H).

Ejemplo 111A y Ejemplo 112A

5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-5-fluorofenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



5

Se separaron 2,59 g (3,56 mmol) del 5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-5-fluorofenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 110A) mediante cromatografía líquida supercrítica (SFC) en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiracel OD, 20 μm ,

250 mm x 30 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 80:20 (v/v); caudal: 175 ml/min; presión: 13,5 MPa; detección UV: 210 nm; temperatura: 40°C]:

Ejemplo 111A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 1130 mg

- 5 $R_t = 2,24$ min; pureza química >85%; >99 % ee [columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,65$ min; $m/z = 727/729$ (M+H)⁺.

Ejemplo 112A (*enantiómero 2*):

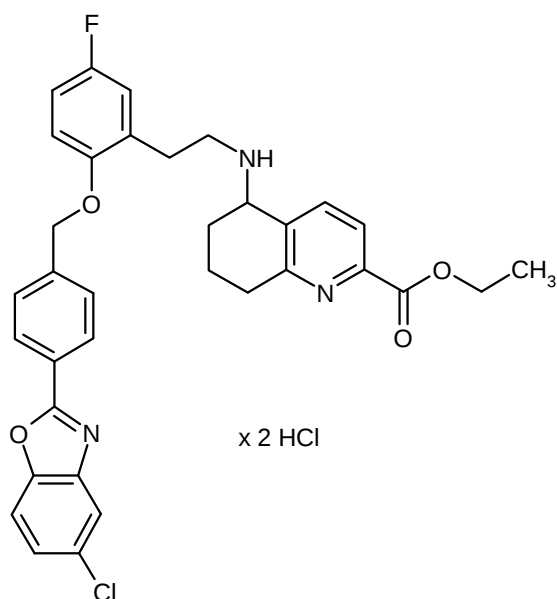
- 10 Rendimiento: 1170 mg

$R_t = 3,33$ min; pureza química >99%; >90 % ee [columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,65$ min; $m/z = 727/729$ (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 113A

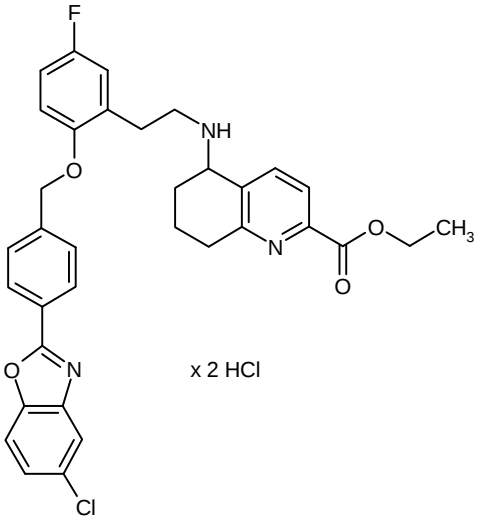
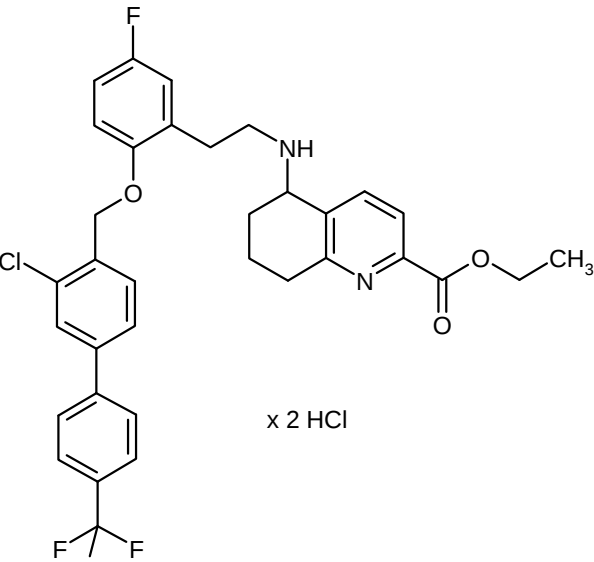
5-{{2-([4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)encil]oxi)-5-fluorofenil}etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*)



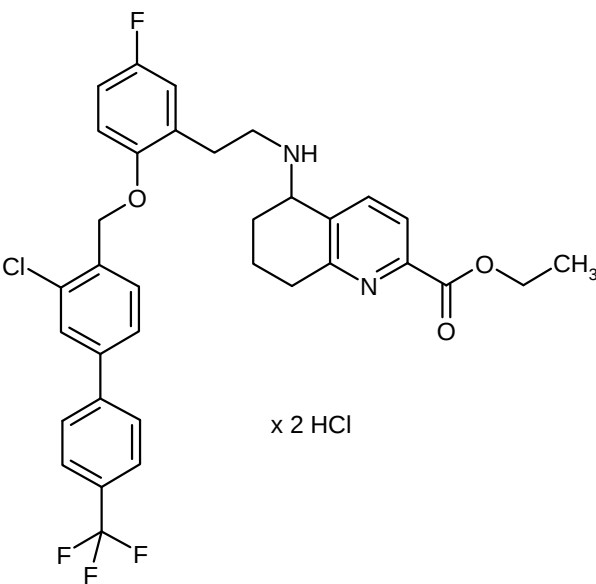
- 20 Se mezclaron 1025 mg (1,46 mmol) de 5-{{(terc-butoxicarbonil)[2-([4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)encil]oxi)-5-fluorofenil}etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 109A) con 11 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó varias veces con dietiléter y a continuación se secaron hasta el día siguiente al alto vacío a 40°C. Se obtuvieron 980 mg (1,46 mmol, aprox. 99 % d. t.) del producto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 600/602$ (M+H)⁺.

- 25 Análogamente al ejemplo 113A se prepararon los siguientes compuestos:

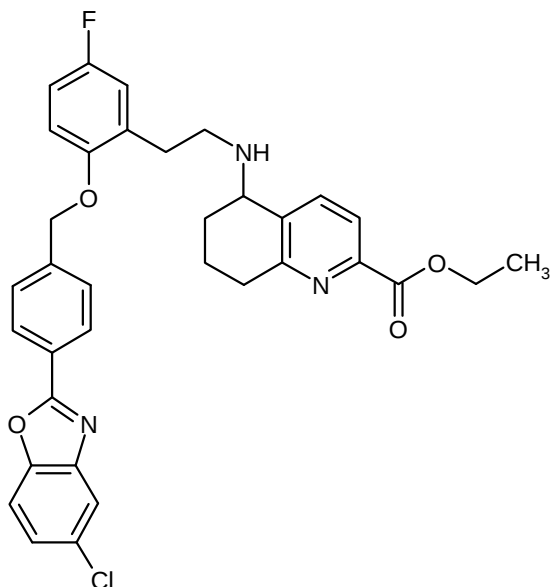
Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
114A	5-{{2-(2-{{4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil}oxi}-5-fluorofenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 1</i>)  x 2 HCl a partir de 5-{{(terc-butoxicarbonil)[2-(2-{{4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil}oxi}-5-fluorofenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 108A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 600/602$ $(M+H)^+$.
115A	5-{{2-(2-{{[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}-5-fluorofenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 1</i>)  x 2 HCl a partir de 5-{{(terc-butoxicarbonil)[2-(2-{{[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}-5-fluorofenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 111A)	

(continuación)

116A	5-[[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-5-fluorofenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 2</i>)  x 2 HCl a partir de 5-((<i>terc</i>-butoxicarbonil)[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-5-fluorofenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 112A)	
------	--	--

Ejemplo 117A

5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)



5

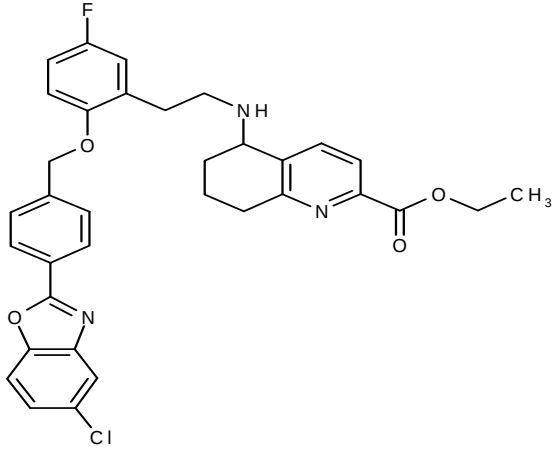
Se suspendieron 980 mg (1,46 mmol) de 5-[[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*, ejemplo 113A) en 20 ml de THF, se mezclaron con 0,81 ml de trietilamina y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la solución de reacción con acetato de etilo y agua, se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo una vez más con acetato

de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 760 mg (1,27 mmol, 87 % d. t.) del compuesto objetivo.

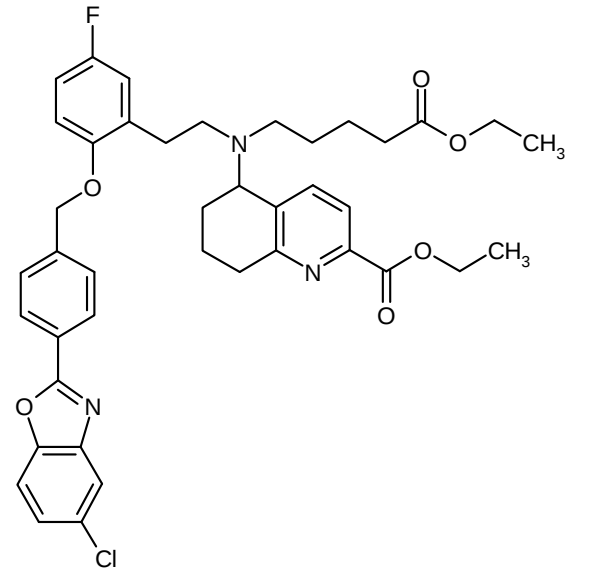
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 600/602$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,28 (t, 3H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,80-2,01 (m, 2H), 2,03-2,17 (m, 1H), 2,70-2,92 (m, 6H), 3,65-3,89 (m, 1H), 4,28 (c, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,94-7,15 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,19 (d, 2H).

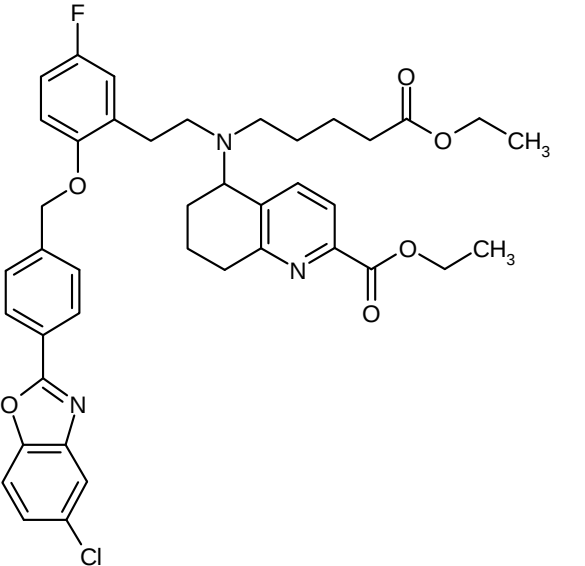
Análogamente al ejemplo 117A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
118A	5-{{2-(2-{{4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil}oxi}-5-fluorofenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-{{2-(2-{{3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il}metoxi}fenil)etil}amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 114A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 600/602$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,28 (t, 3H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,81-2,02 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 1H), 2,72-2,91 (m, 6H), 3,71-3,87 (m, 1H), 4,28 (c, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,95-7,15 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,19 (d, 2H).

10 Análogamente a los ejemplos 35A y 36A se prepararon los siguientes compuestos:

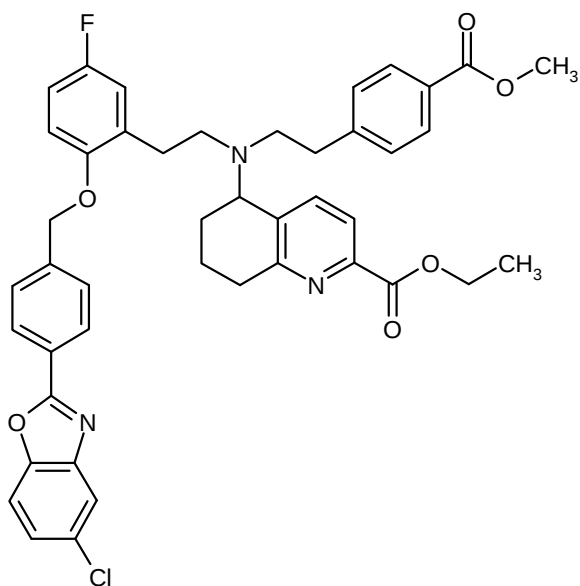
Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
119A	5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 118A) y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,48 min; m/z = 728/730 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,30-1,70 (m, 6H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 4H), 3,91-4,02 (m, 3H), 4,26 (c, 2H), 5,02-5,15 (m, 2H), 6,96-7,08 (m, 3H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,78-7,88 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,17 (d, 2H).

(continuación)

120A	5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 117A) y 5-bromopentanoato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,49$ min; $m/z = 728/730$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,30-1,69 (m, 6H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 4H), 3,91-4,01 (m, 3H), 4,26 (c, 2H), 5,02-5,16 (m, 2H), 6,95-7,07 (m, 3H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,79-7,88 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,17 (d, 2H).
------	---	---

Ejemplo 121A

5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil][2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)



5

Una suspensión de 375 mg (0,63 mmol) de 5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 117A), 272 mg (0,94 mmol) de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y 99 mg (0,94 mmol) de carbonato de sodio anhidro en 10 ml de acetonitrilo seco se agitaron a una temperatura de baño de 110°C hasta el día siguiente. A continuación se

10

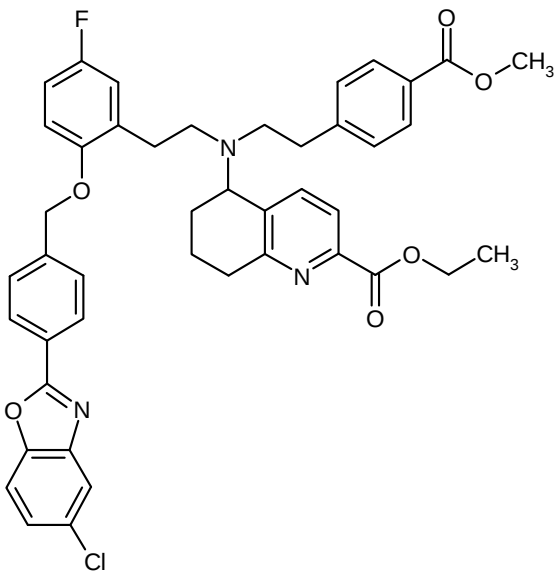
adicionaron otros 272 mg de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo así como 99 mg de carbonato de sodio y la mezcla

nuevamente se calentó a reflujo hasta el día siguiente. Después se adicionaron nuevamente 272 mg de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y 99 mg de carbonato de sodio y la mezcla nuevamente se calentó a reflujo hasta el día siguiente. Después de enfriar la mezcla de reacción, se adicionó acetato de etilo y agua, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo tres veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 4:1 → 2:1). Se obtuvieron 324 mg (0,42 mmol, 68 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,63$ min; $m/z = 762/764$ (M+H)⁺.

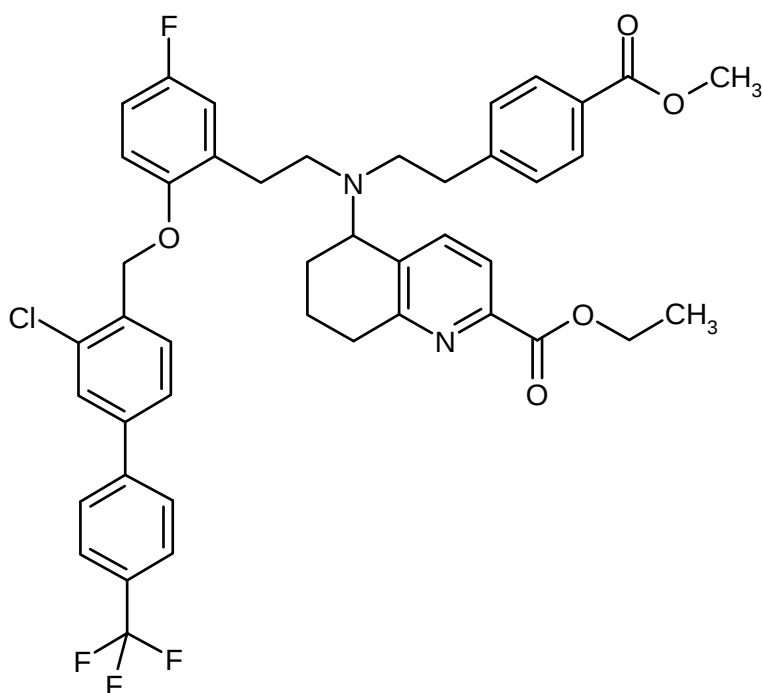
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,26 (t, 3H), 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,57-2,83 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 4,02-4,12 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 5,02-5,12 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,45-7,56 (m, 4H), 7,72 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,09 (d, 2H).

Análogamente al ejemplo 121A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
122A	5-([2-(2-([4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)-5-fluorofenil)etil]{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-([2-(2-([4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)-5-fluorofenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 118A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,63$ min; $m/z = 762/764$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,26 (t, 3H), 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,57-2,81 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 4,02-4,11 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 5,02-5,12 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,45-7,56 (m, 4H), 7,72 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,09 (d, 2H).

Ejemplo 123A

5-([2-(2-([3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)-5-fluorofenil)etil]{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)



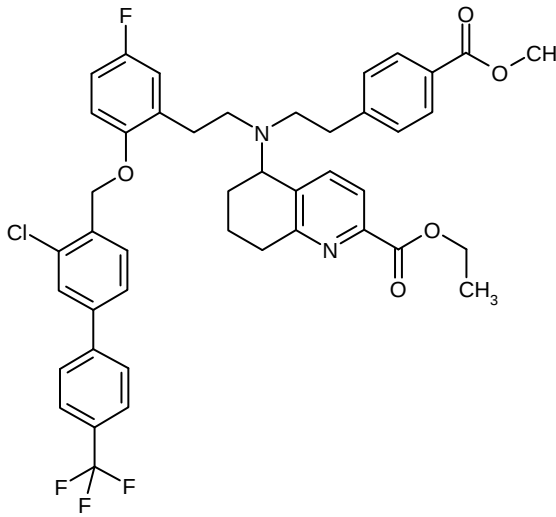
Una solución de 740 mg (1,18 mmol) de 5-[[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-5-fluorofenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (enantiómero 2, ejemplo 116A) en 20 ml de acetonitrilo seco se mezcló con 685 mg (2,36 mmol) de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y 188 mg (1,77 mmol) de carbonato de sodio anhidro y se calentó a reflujo hasta el día siguiente. A continuación se adicionaron otros 342 mg de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y la mezcla se continuó agitando hasta el día siguiente a reflujo. Este proceso se repitió dos veces más en los días subsiguientes. Después se adicionaron nuevamente 342 mg de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo así como 188 mg de carbonato de sodio anhidro y la mezcla se agitó nuevamente hasta el día siguiente a reflujo. La solución de reacción finalmente se mezcló una vez más con 342 mg de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo, se calentó a reflujo hasta el día siguiente y después se enfrió a temperatura ambiente. La preparación se filtró, la torta de filtro se lavó con acetonitrilo y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se absorbió en acetato de etilo y se mezcló con agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtuvieron 588 mg (0,40 mmol, 63 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,68$ min; $m/z = 789/791$ ($M+H$)⁺.

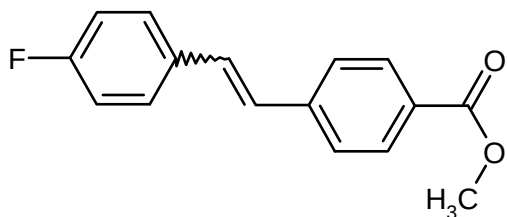
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,27 (t, 3H), 1,38-1,51 (m, 1H), 1,51-1,68 (m, 1H), 1,87-2,05 (m, 2H), 2,57-2,80 (m, 10H), 3,81 (s, 3H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 5,00-5,10 (m, 2H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,01-7,15 (m, 4H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,77-7,88 (m, 5H).

Análogamente al ejemplo 123A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
---------	--	------------------

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
124A	5-([2-(2-([3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)-5-fluorofenil)etil]{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (enantiómero 1)  a partir de 5-([2-(2-([3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)-5-fluorofenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (enantiómero 1, ejemplo 115A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,68$ min; $m/z = 789/791$ ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,27 (t, 3H), 1,42-1,69 (m, 2H), 1,86-2,05 (m, 2H), 2,58-2,79 (m, 10H), 3,81 (s, 3H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,26 (c, 2H), 5,00-5,10 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 1H), 7,03-7,15 (m, 4H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,77-7,89 (m, 5H).

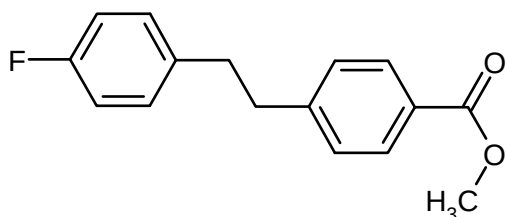
Ejemplo 125A

4-[(*E/Z*)-2-(4-fluorofenil)vinil]benzoato de metilo

- 5 Se disolvieron 79,75 g (176,70 mmol) de bromuro de (4-fluorobencil)(trifenil)fosfonio y 29,59 g (180,24 mmol) de 4-formilbenzoato de metilo en 250 ml de metanol, se enfriaron a 0 °C y se mezcló en porciones con 10,98 g (203,21 mmol) de metanolato de sodio. A continuación se calentó la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agitó hasta el día siguiente a esta temperatura. Después se enfrió nuevamente la solución de reacción a 0 °C, se mezcló en porciones con otros 4,77 g (88,35 mmol) de metanolato de sodio y después de calentar a temperatura ambiente se continuó agitando nuevamente hasta el día siguiente. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con metanol y se secó hasta el día siguiente a 40°C en el secado al vacío. Se obtuvieron 21,08 g (82,25 mmol, 46,5 % d. t.) del compuesto objetivo. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron así otros 23,75 g (92,67 mmol, 52 % d. t.) del compuesto de referencia.
- 10
- 15 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 2,80$ min; $m/z = 257$ ($M+H$)⁺ (fracción 1); $R_t = 2,82$ min; $m/z = 257$ ($M+H$)⁺ (fracción 2).

Ejemplo 126A

4-[2-(4-fluorofenil)etil]benzoato de metilo

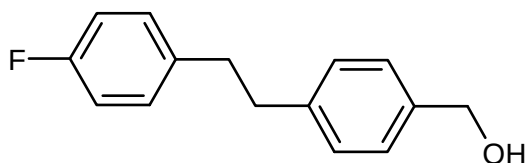


Se mezclaron 44 g (171,70 mmol) de 4-[(E/Z)-2-(4-fluorofenil)vinil]benzoato de metilo en 500 ml de THF con 2 g de paladio al 10 % sobre carbón y se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después se adicionó nuevamente 1 g de paladio al 10 % sobre carbón y la mezcla se agitó nuevamente hasta el día siguiente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción y el filtrado resultante se concentró a sequedad. Se obtuvieron 35 g (135,5 mmol, 79 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 2,76$ min; $m/z = 259$ (M+H)⁺.

Ejemplo 127A

{4-[2-(4-fluorofenil)etil]fenil}metanol



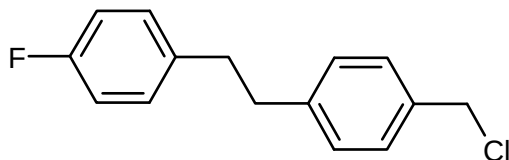
A una solución de 35,4 g (136,98 mmol) de 4-[2-(4-fluorofenil)etil]benzoato de metilo en 500 ml de THF seco se adicionaron lentamente gota a gota a reflujo 45 ml de una solución 3,5 M de hidruro de litio aluminio en tolueno. Después de finalizada la adición se continuó agitando la mezcla de reacción durante una hora a reflujo. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se mezcló en forma lenta y cautelosa con 500 ml de ácido clorhídrico 1 M enfriado con hielo. Después, se adicionaron 750 ml de acetato de etilo, se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó sucesivamente una vez con ácido clorhídrico 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 31,5 g (136,7 mmol, 99,9 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 213$ (M+H-H₂O)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-*d*₆, δ/ppm): 2,84 (s, 4H), 4,44 (d, 2H), 5,09 (t, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,13-7,27 (m, 6H).

Ejemplo 128A

1-(clorometil)-4-[2-(4-fluorofenil)etil]benceno

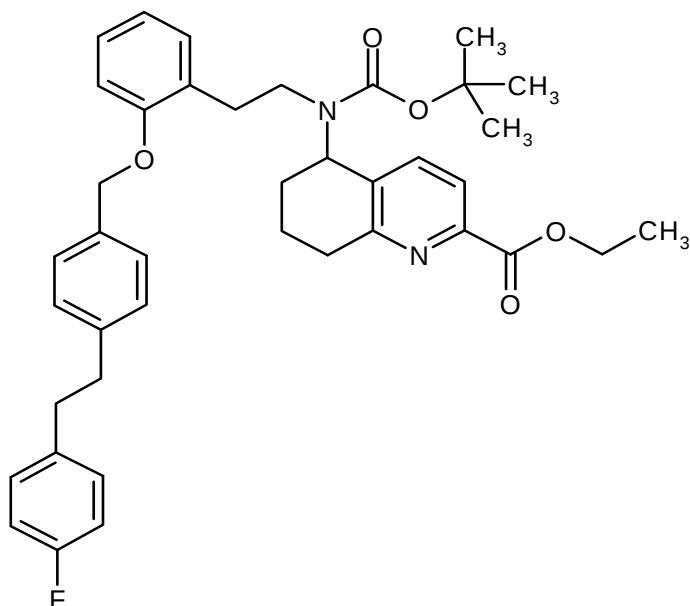


A una solución de 31,5 g (136,7 mmol) de {4-[2-(4-fluorofenil)etil]fenil}metanol en 400 ml de diclorometano se adicionaron lentamente gota a gota a 0°C 14,96 ml de cloruro de tionilo en 100 ml de diclorometano. Después de finalizada la adición, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó agitando durante dos horas a esta temperatura. A continuación se enfrió nuevamente la mezcla de reacción a 0 °C y se mezcló en forma lenta y cautelosa bajo fuerte agitación con 200 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación, se mezcló la solución con pequeñas porciones de hidrogenocarbonato de sodio sólido hasta que se ajustó un valor de pH de 6. Posteriormente se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 28,5 g (114,5 mmol, 84 % d. t.) del compuesto de referencia.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,86 (s, 4H), 4,72 (s, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,33 (d, 2H).

Ejemplo 129A

rac-5-[(*tert*-butoxicarbonil){2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo

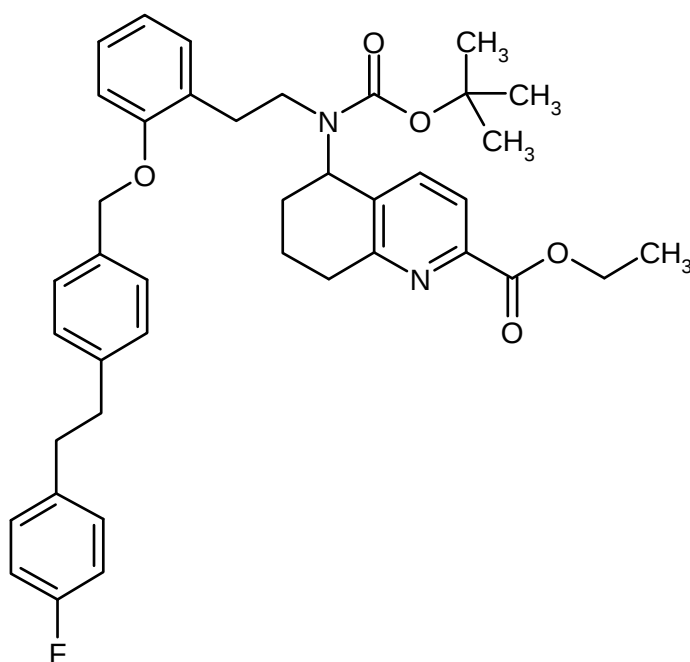


Se calentaron 5,60 g (12,71 mmol) de *rac*-5-[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo, 3,79 g (15,25 mmol) de 1-(clorometil)-4-[2-(4-fluorofenil)etil]benceno y 2,64 g (19,07 mmol) de carbonato de potasio en 200 ml de acetonitrilo a 110°C y se agitaron hasta el día siguiente a esta temperatura. Después de enfriar, se filtró la mezcla de reacción, la torta de filtro se lavó varias veces con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a sequedad en evaporador rotativo. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtuvieron 6,8 g (10,42 mmol, 82 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 653$ (M+H)⁺.

Ejemplo 130A y Ejemplo 131A

5-[(*tert*-butoxicarbonil){2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



Se separaron 6,8 g (10,42 mmol) del 5-[(*tert*-butoxicarbonil){2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 129A) mediante cromatografía líquida supercrítica (SFC) en fase quiral en los enantiómeros [columna: Chiracel OD-H, 20 μ m, 250 mm x 30 mm; eluyente: dióxido de carbono / etanol 83:17 (v/v); caudal: 185 ml/min; presión: 13,5 MPa; detección UV: 210 nm; temperatura: 38°C]:

5 Ejemplo 130A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 3240 mg

R_t = 2,83 min; pureza química >99,9%; >99 % ee

[columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

10 CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,57 min; m/z = 653 (M+H)⁺.

Ejemplo 131A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 3180 mg

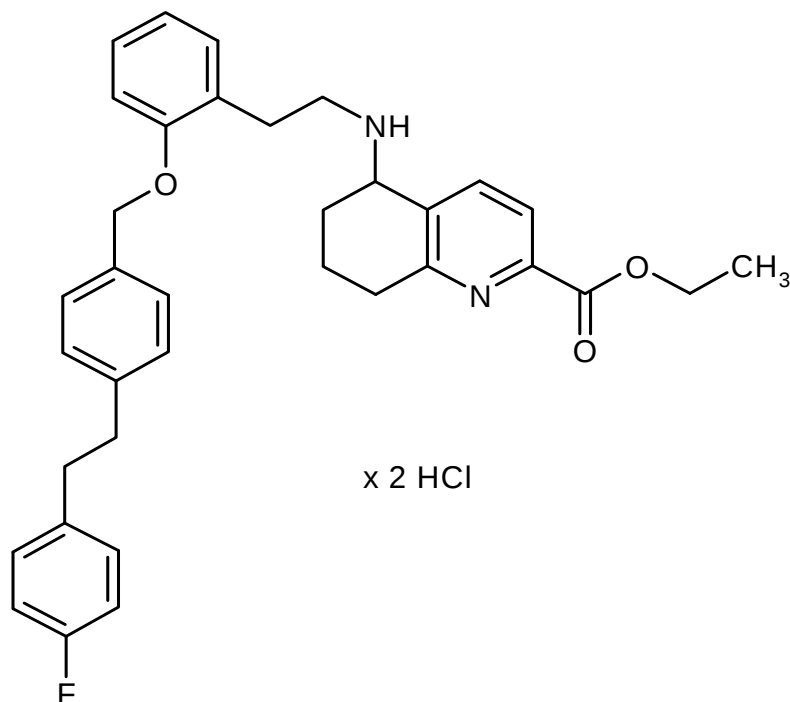
R_t = 4,12 min; pureza química >99%; >99 % ee

15 [columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,57 min; m/z = 653 (M+H)⁺.

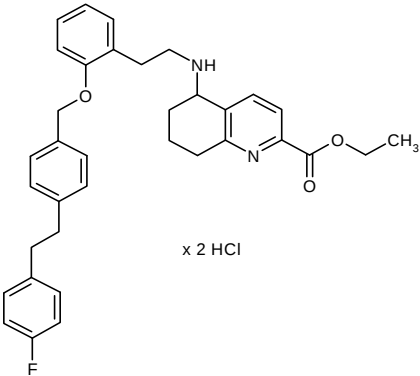
Ejemplo 132A

5-({2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*)



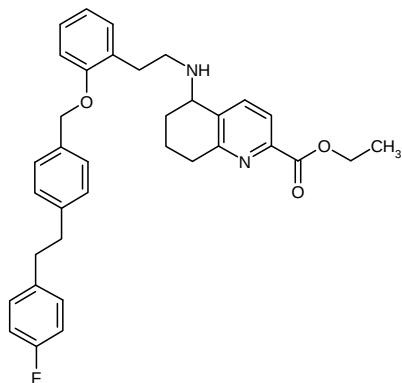
20 Se mezclaron 3180 mg (4,87 mmol) de 5-[(*tert*-butoxicarbonil){2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 131A) con 12 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se obtuvieron 3290 mg del producto objetivo, que se continuó transformando sin otra

25 Análogamente al ejemplo 132A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
133A	5-({2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 1</i>)  x 2 HCl a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil){2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 130A)	

Ejemplo 134A

5-({2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)

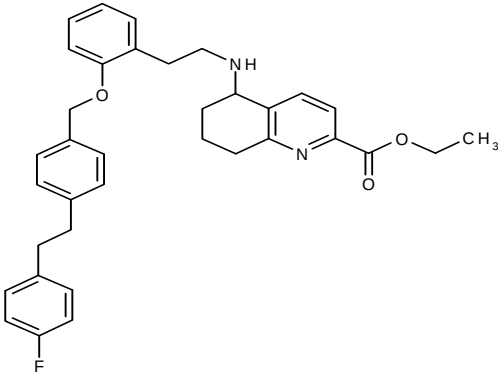


Se suspendieron 3290 mg (5,58 mmol) de 5-({2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*, ejemplo 132A) en 50 ml de THF, se mezclaron con 3,11 ml de trietilamina y se agitó una hora a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la solución de reacción con acetato de etilo y agua, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 2150 mg (3,89 mmol, 70 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 553$ ($M+H$)⁺.

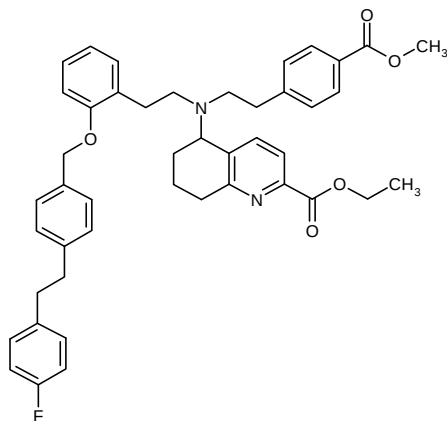
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,30 (t, 3H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 2H), 2,65-2,92 (m, 10H), 3,76 (s ancho, 1H), 4,31 (c, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,99-7,11 (m, 3H), 7,13-7,27 (m, 6H), 7,31 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

Análogamente al ejemplo 134A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
135A	5-({2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-({2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 133A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 553$ ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,30 (t, 3H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,65-2,91 (m, 10H), 3,76 (s ancho, 1H), 4,31 (c, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,98-7,11 (m, 3H), 7,13-7,27 (m, 6H), 7,31 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

Ejemplo 136A

5-({2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}{2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)



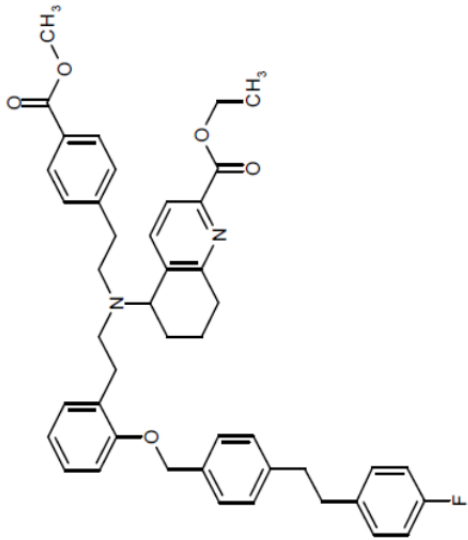
5

Una solución de 1980 mg (3,58 mmol) de 5-({2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 134A) en 30 ml de acetonitrilo seco se mezcló con 3118 mg (10,75 mmol) de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y 570 mg (5,37 mmol) de carbonato de sodio anhidro y se calentó a reflujo hasta el día siguiente. A continuación se adicionaron otros 379 mg de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y la mezcla se agitó nuevamente hasta el día siguiente a reflujo. Después se adicionaron nuevamente 379 mg de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo. La mezcla después se agitó otros tres días a reflujo y finalmente se enfrió a temperatura ambiente. La preparación se filtró, la torta de filtro se lavó con acetonitrilo y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1 → 2:1). Se obtuvieron 715 mg (2,40 mmol, contenido 97%, 67 % d. t.) del compuesto de referencia.

15 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,57$ min; $m/z = 715$ ($M+H$)⁺.

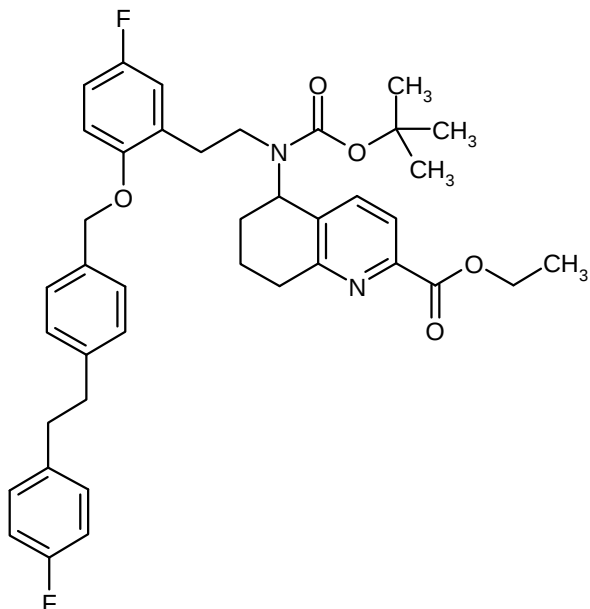
$[\alpha]_D^{20} = +60,75^\circ$, $c = 0,40$, metanol.

Análogamente al ejemplo 136A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
137A	5-({2-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil}etil){2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-({2-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil}etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 135A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	3): CL-EM (Procedimiento $R_t = 1,57$ min; $m/z = 715$ (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = -52,1^\circ$, c = 0,325, metanol.

Ejemplo 138A

rac-5-[(*tert*-butoxicarbonil){2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo

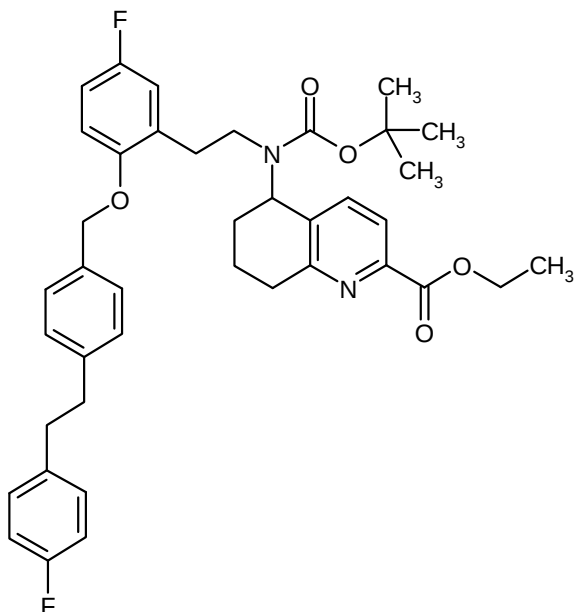


- 5 Se calentaron 10 g (21,81 mmol) de *rac*-5-[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 106A), 5,98 g (23,99 mmol) de 1-(clorometil)-4-[2-(4-fluorofenil)etil]benceno y 4,52 g (32,71 mmol) de carbonato de potasio en 240 ml de acetonitrilo a 110°C y se agitaron hasta el día siguiente a esta temperatura. Después de enfriar, se filtró la mezcla de reacción, la torta de filtro se lavó varias veces con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a sequedad en evaporador rotativo.
- 10 El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtuvieron 14,11 g (21,03 mmol, 96 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,57$ min; $m/z = 671$ (M+H)⁺.

Ejemplo 139A y Ejemplo 140A

- 15 5-[(*tert*-butoxicarbonil){2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



Se separaron 14,11 g (21,03 mmol) del 5-[(*tert*-butoxicarbonil){2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 138A) mediante cromatografía líquida supercrítica (SFC) en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250 mm x 50 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 200 ml/min; presión: 8,0 MPa; detección UV: 220 nm; temperatura: 15°C]:

Ejemplo 139A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 5690 mg

R_t = 3,98 min; pureza química >99,9%; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm].

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,61 min; m/z = 671 (M+H)⁺.

Ejemplo 140A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 6080 mg

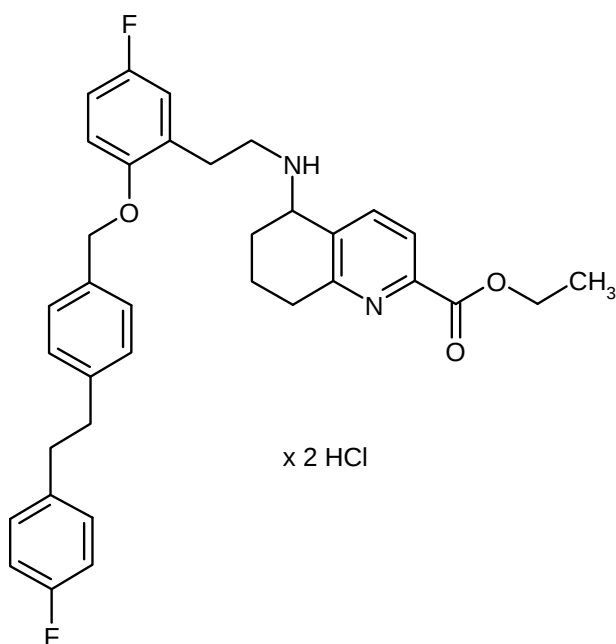
R_t = 6,41 min; pureza química >99%; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm].

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,61 min; m/z = 671 (M+H)⁺.

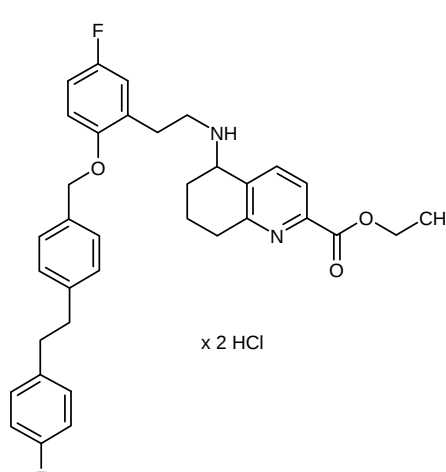
Ejemplo 141A

5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*)



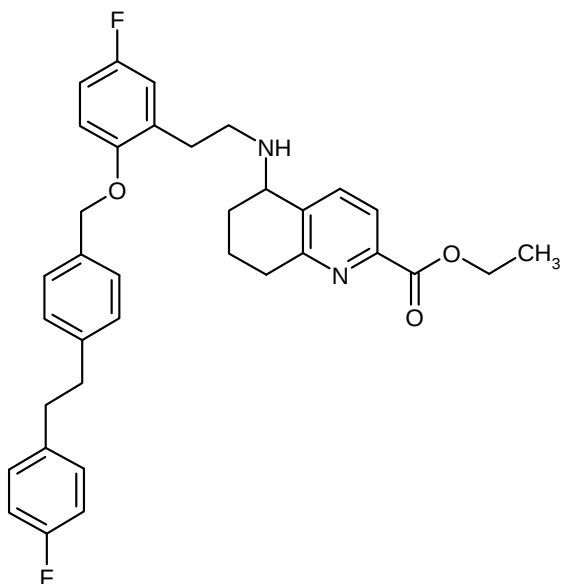
Se mezclaron 6080 mg (9,06 mmol) de 5-[(*tert*-butoxicarbonil){2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 140A) con 23 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se obtuvieron 6240 mg del producto objetivo, que se continuó transformando sin otra caracterización analítica.

Análogamente al ejemplo 141A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
142A	5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 1</i>)  x 2 HCl a partir de 5-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil){2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 139A)	

Ejemplo 143A

5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)

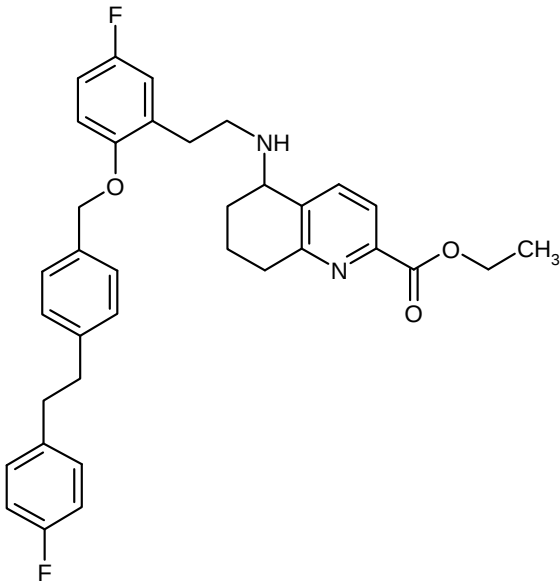


5

10

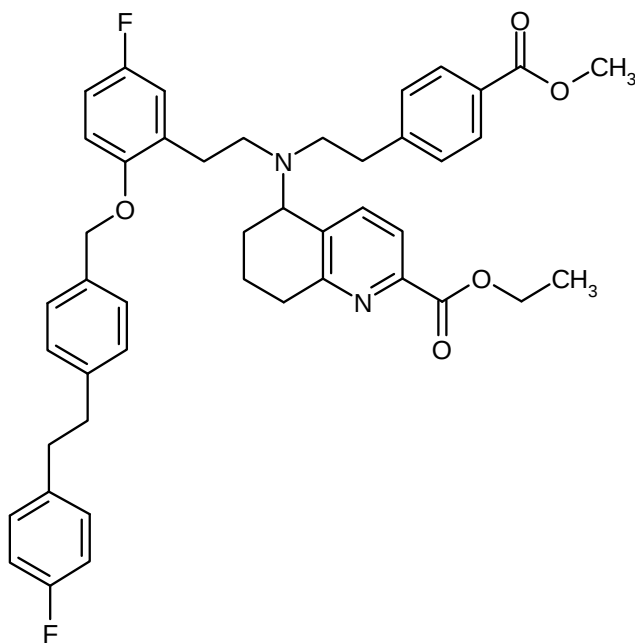
Se suspendieron 6240 mg (10,28 mmol) de 5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*, ejemplo 141A) en 103 ml de THF, se mezclaron con 5,7 ml de trietilamina y se agitó una hora a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la solución de reacción con acetato de etilo y agua, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y finalmente se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 3600 mg (6,31 mmol, 61 % d. t.) del compuesto objetivo, que se continuaron transformando sin otra caracterización analítica.

Análogamente al ejemplo 143A se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
144A	5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 142A)	

Ejemplo 145A

5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)



5

Una solución de 200 mg (0,35 mmol) de 5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 143A) en 3 ml de acetonitrilo seco se mezcló con

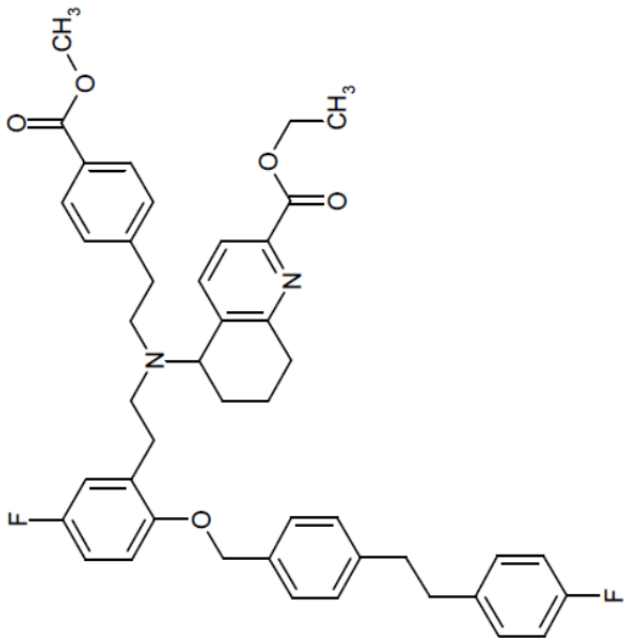
305 mg (1,05 mmol) de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y 56 mg (0,53 mmol) de carbonato de sodio anhidro y se agitó durante 4 horas a 140°C en un equipo de microondas (Biotage Initiator). A continuación se enfrió la solución de reacción y se purificó dilinealmente mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua 9:1). Se obtuvieron 75 mg (0,10 mmol, 29 % d. t.) del compuesto de referencia.

5 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,58$ min; $m/z = 733$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,29 (t, 3H), 1,40-1,53 (m, 1H), 1,53-1,67 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 2H), 2,56-2,86 (m, 14H), 3,83 (s, 3H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,29 (c, 2H), 4,82-4,94 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,03-7,26 (m, 10H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,80 (d, 2H).

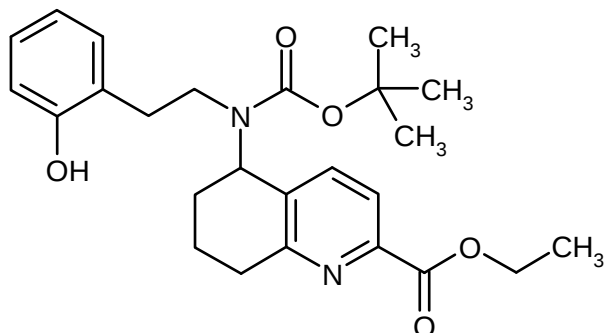
Análogamente al ejemplo 145A se preparó el siguiente compuesto:

10

Ejemplo	Nombre / Estructura / Productos de partida	Datos analíticos
146A	5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}{2-[4-(metoxycarbonil)-fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 144A) y 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo	CL-EM (Procedimiento 3): $R_f = 1,59$ min; $m/z = 733$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ/ppm): 1,29 (t, 3H), 1,39-1,52 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,57-2,85 (m, 14H), 3,83 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,29 (c, 2H), 4,81-4,94 (m, 2H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,03-7,26 (m, 10H), 7,39 (m, 2H), 7,80 (d, 2H).

Ejemplo 147A y Ejemplo 69A

5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



- 5 Se separaron 25 g (56,74 mmol) del 5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 10A) mediante cromatografía líquida supercrítica (SFC) en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250 mm x 50 mm; eluyente: dióxido de carbono/isopropanol 85:15 (v/v); caudal: 400 ml/min; presión: 8,0 MPa; detección UV: 220 nm; temperatura: 37°C]:

Ejemplo 147A (*enantiómero 1*):

- 10 Rendimiento: 11,3 g

R_t = 5,98 min; pureza química >99,9%; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 80:20 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 69A (*enantiómero 2*):

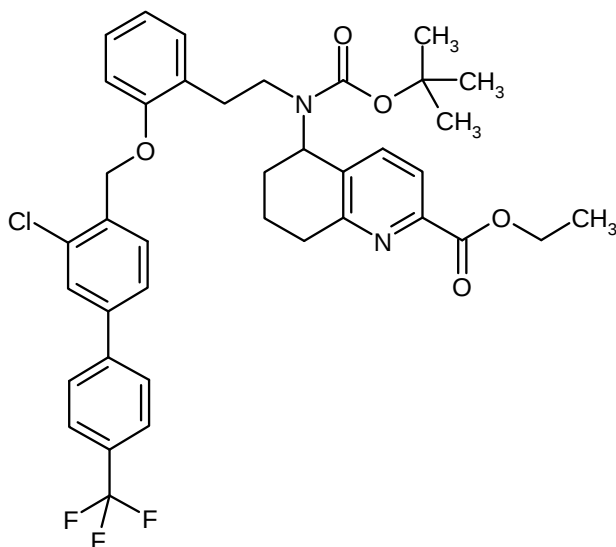
- 15 Rendimiento: 11,9 g

R_t = 4,36 min; pureza química >99%; >92 % ee

[columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 80:20 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 148A y Ejemplo 74A

- 20 5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-{{[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}fenil}etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1 y 2*)



Se separaron 15 g (21,42 mmol) del 5-{{(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-{{[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}fenil}etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo racémico (Ejemplo 22A) mediante cromatografía líquida

supercrítica (SFC) en fase quiral en los enantiómeros [columna: Chiralpak OD-H, 20 μ m, 400 mm x 50 mm; eluyente: dióxido de carbono/isopropanol 70:30 (v/v); caudal: 400 ml/min; presión: 8,0 MPa; detección UV: 220 nm; temperatura: 37°C]:

Ejemplo 148A (*enantiómero 1*):

5 Rendimiento: 5830 mg

R_t = 2,83 min; pureza química >99,9%; >99 % ee

[columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/isopropanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

Ejemplo 74A (*enantiómero 2*):

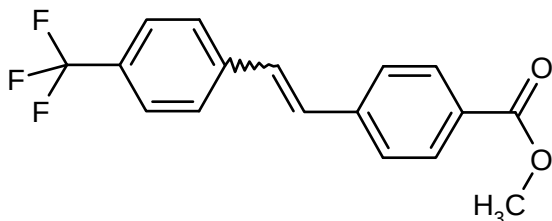
10 Rendimiento: 6330 mg

R_t = 5,30 min; pureza química >99%; >98 % ee

[columna: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/isopropanol 70:30 (v/v); caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm].

Ejemplo 149A

15 4-[(*E/Z*)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil]benzoato de metilo

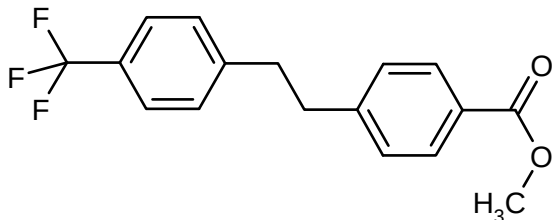


20 Se disolvieron 59,13 g (94,36 mmol) de bromuro de [4-(trifluorometil)bencil]-(trifenil)fosfonio y 15,80 g (96,24 mmol) de 4-formilbenzoato de metilo en 160 ml de metanol, se enfriaron a 0 °C y se mezcló en porciones con 5,86 g (108,51 mmol) de metanolato de sodio. A continuación se calentó la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agitó hasta el día siguiente a esta temperatura. Después se enfrió nuevamente la solución de reacción a 0 °C, se mezcló en porciones con otros 2,55 g (47,18 mmol) de metanolato de sodio y después de calentar a temperatura ambiente se agitó nuevamente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción posteriormente se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 12,39 g (40,45 mmol, 43 % d. t.) del compuesto de referencia.

25 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,87 min; m/z = 307 (M+H)⁺.

Ejemplo 150A

4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}benzoato de metilo



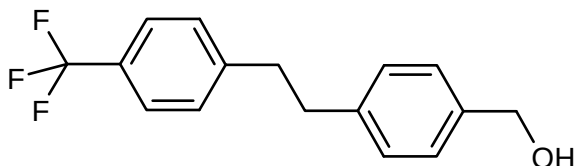
30 Se mezclaron 12,3 g (40,16 mmol) de 4-[(*E/Z*)-2-[4-(trifluorometil)-fenil]vinil]benzoato de metilo en 150 ml de THF y 150 ml de etanol con 427 mg de paladio al 10 % sobre carbón y se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción y el filtrado resultante se concentró a sequedad. Se obtuvieron 11,52 g (37,37 mmol, 93 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,86 min; m/z = 309 (M+H)⁺.

35 RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-*d*₆, δ /ppm): 2,93-3,05 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,87 (d, 2H).

Ejemplo 151A

(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}fenil)metanol



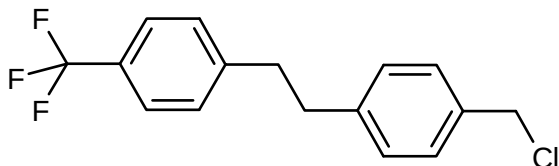
5 A una solución de 11,5 g (37,30 mmol) de 4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}benzoato de metilo en 150 ml de THF seco se adicionaron lentamente gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón 12,3 ml de una solución 1 M de hidruro de litio aluminio en THF. Después de finalizada la adición, se continuó agitando la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se mezcló en forma lenta y cautelosa con 150 ml de ácido clorhídrico 1 M enfriado con hielo. Después se adicionaron aprox. 250 ml de acetato de etilo, se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó sucesivamente una vez con ácido clorhídrico 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 9,69 g (34,57 mmol, 93 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 2,55$ min; $m/z = 263$ ($M+H-H_2O$)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,85-2,93 (m, 2H), 2,93-3,02 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 5,09 (t, 1H), 7,19 (c, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,62 (d, 2H).

Ejemplo 152A

1-(Clorometil)-4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}benceno

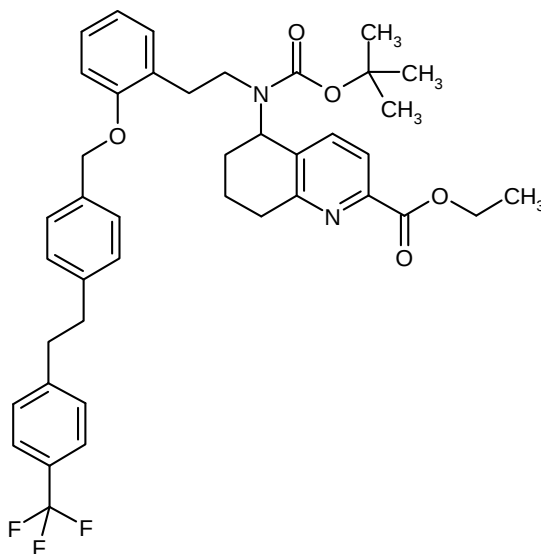


20 A una solución de 9,69 g (34,57 mmol) (4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}fenil)metanol en 100 ml de diclorometano se adicionaron lentamente gota a gota a 0°C 3,78 ml de cloruro de tionilo en 30 ml de diclorometano. Después de finalizada la adición, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó agitando durante dos horas a esta temperatura. A continuación se enfrió nuevamente la mezcla de reacción a 0°C y de manera lenta y cautelosa se mezcló bajo fuerte agitación con 100 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio hasta que se hubo alcanzado un valor de pH de 6. Después se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 8,64 g (28,92 mmol, 84 % d. t.) del compuesto de referencia.

CG-EM (Procedimiento 5): $R_t = 5,96$ min; $m/z = 298/300$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 153A

5-[(*tert*-butoxicarbonil)(2-{2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-



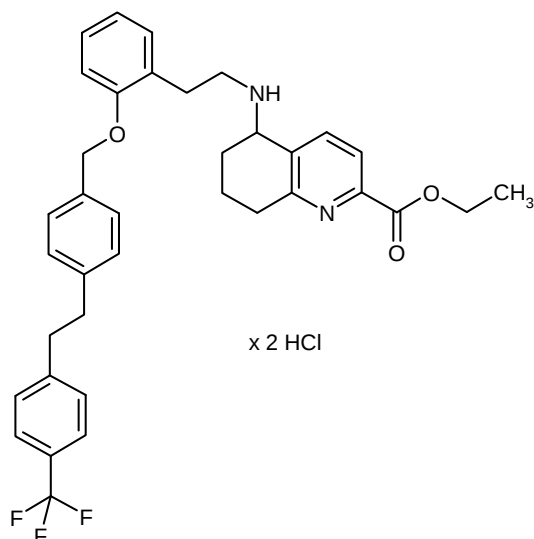
carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)

- 5 Se calentaron 1 g (2,27 mmol) de 5-[(*tert*-butoxicarbonil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 69A), 746 mg (2,50 mmol) de 1-(clorometil)-4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}benceno y 784 mg (5,68 mmol) de carbonato de potasio en 25 ml de acetonitrilo a 110°C y se agitaron hasta el día siguiente a esta temperatura. Después de enfriar, se filtró la mezcla de reacción, la torta de filtro se lavó varias veces con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a sequedad en evaporador rotativo. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 20:1 → 10:1). Se obtuvieron 1110 mg (1,48 mmol, 65 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 10 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,66$ min; $m/z = 703$ (M+H)⁺.

Ejemplo 154A

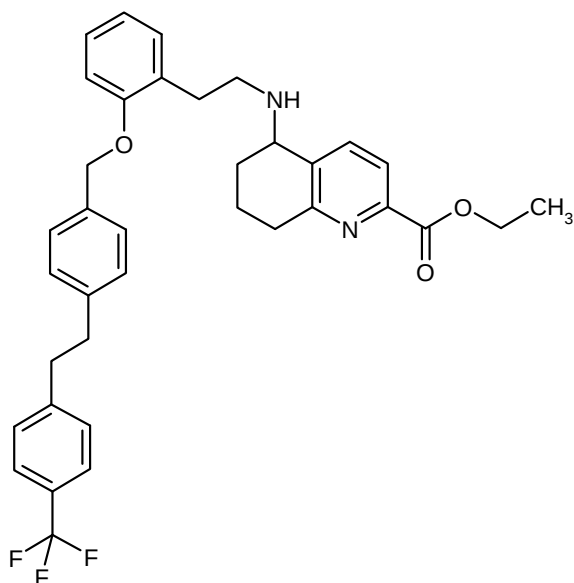
5-[(2-{2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*)



- 15 Se mezclaron 1100 mg (1,57 mmol) de 5-[(*tert*-butoxicarbonil)(2-{2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 153A) con 12 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se obtuvieron 1045 mg del producto objetivo, que se continuó transformando sin otra caracterización analítica.

- 20 Ejemplo 155A

5-[(2-{2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)

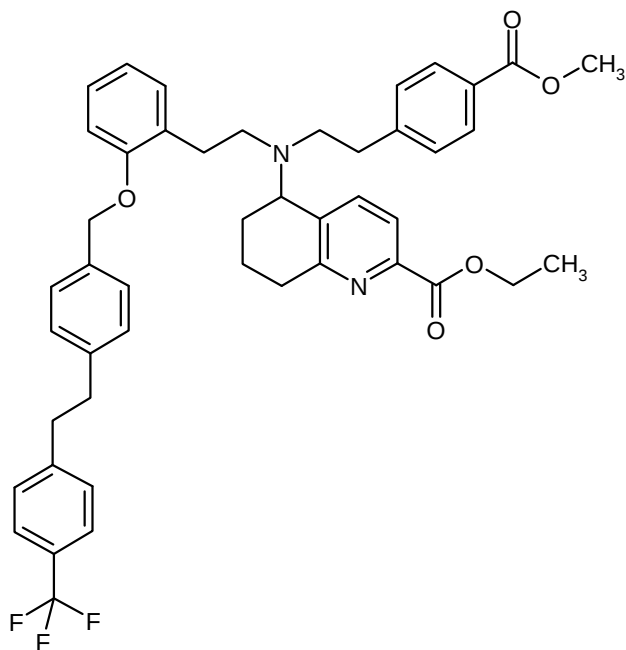


Se suspendieron 1045 mg (1,55 mmol) de 5-[(2-{2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (*enantiómero 2*, ejemplo 154A) en 15 ml de THF, se mezclaron con 0,65 ml de trietilamina y se agitó una hora a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la solución de reacción con acetato de etilo y agua, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentró a sequedad. Se obtuvieron 800 mg (1,33 mmol, 86 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 603$ (M+H)⁺.

Ejemplo 156A

5-[(2-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}(2-{2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*)



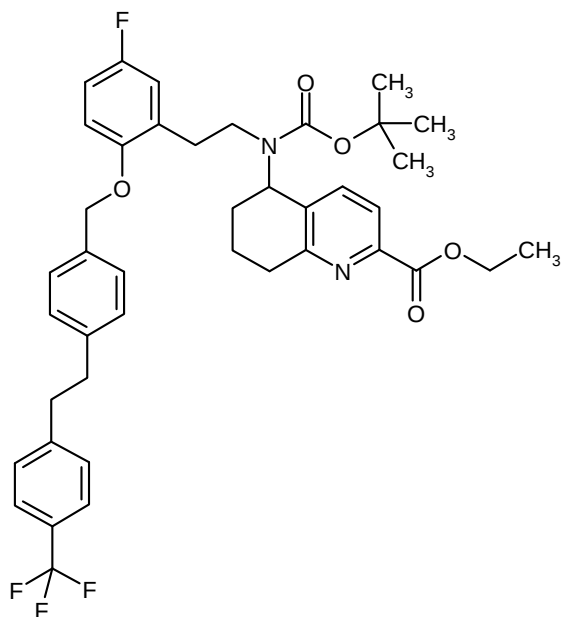
Una solución de 208 mg (0,35 mmol) de 5-[(2-{2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 155A) en 3 ml de acetonitrilo seco se mezclaron con

300 mg (1,04 mmol) de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y 55 mg (0,52 mmol) de carbonato de sodio anhidro y se agitaron durante 4 h a 140°C en un equipo de microondas (Biotage Initiator). A continuación se enfrió la solución de reacción y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo / agua 9:1). Se obtuvieron 102 mg (0,13 mmol, 39 % d. t.) del compuesto de referencia.

- 5 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,64$ min; $m/z = 765$ (M+H)⁺.

Ejemplo 157A

rac-5-[(*tert*-butoxicarbonil)(2-{5-fluoro-2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo

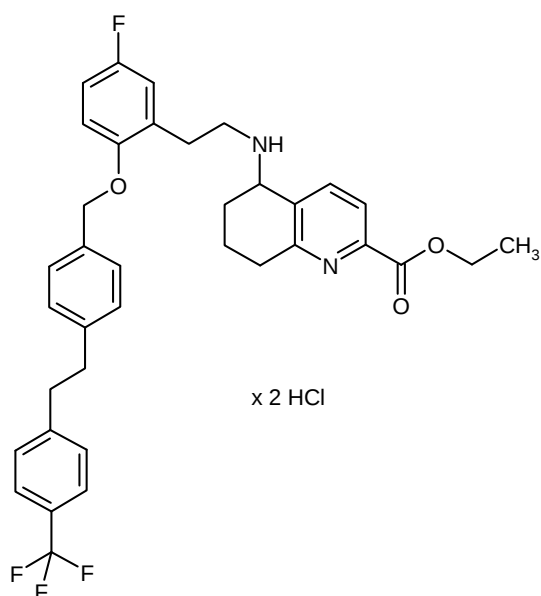


- 10 Se calentaron 2 g (4,36 mmol) de *rac*-5-[(*tert*-butoxicarbonil)(2-{5-fluoro-2-hidroxifenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 106A), 1433 mg (4,80 mmol) de 1-(clorometil)-4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}benceno y 1507 mg (10,90 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de acetonitrilo a 110°C y se agitaron hasta el día siguiente a esta temperatura. Después de enfriar, se filtró la mezcla de reacción, la torta de filtro se lavó varias veces con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a sequedad en evaporador rotativo. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 20:1 → 10:1). Se obtuvieron 2490 mg (3,29 mmol, 95 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,60$ min; $m/z = 721$ (M+H)⁺.

Ejemplo 158A

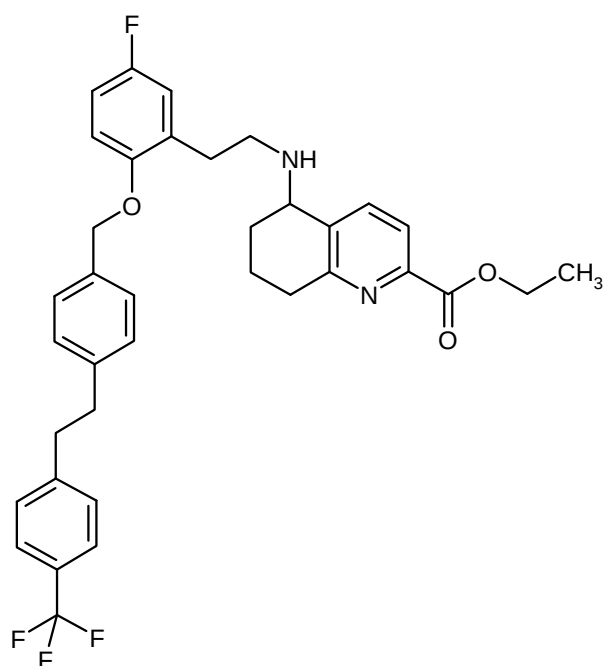
- 20 *rac*-5-[(2-{5-fluoro-2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato



Se mezclaron 500 mg (0,69 mmol) de *rac*-5-[(*tert*-butoxicarbonil)(2-{5-fluoro-2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 157A) con 5,2 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se concentró la mezcla de reacción a sequedad. Se obtuvieron 479 mg del producto objetivo, que se continuó transformando sin otra caracterización analítica.

Ejemplo 159A

rac-5-[(2-{5-fluoro-2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo



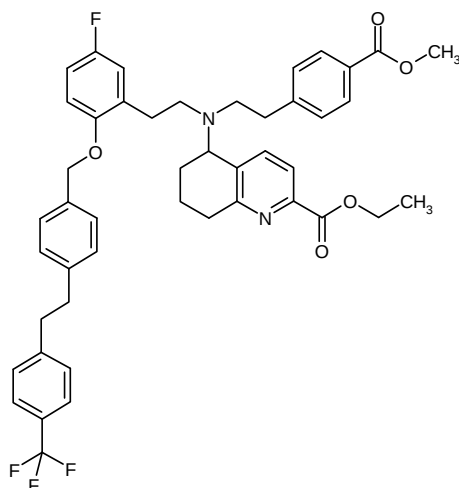
Se suspendieron 479 mg (0,64 mmol) de *rac*-5-[(2-{5-fluoro-2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo diclorhidrato (Ejemplo 158A) en 4,7 ml de THF, se mezclaron con 0,27 ml de trietilamina y se agitó una hora a temperatura ambiente. A continuación, se mezcló la solución de reacción con acetato de etilo y agua, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo una vez más con

acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a sequedad. Se obtuvieron 383 mg (0,62 mmol, 96 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 621$ (M+H)⁺.

5 Ejemplo 160A

rac-5-[(2-{5-fluoro-2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo



10 Una solución de 380 mg (0,61 mmol) de *rac*-5-[(2-{5-fluoro-2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 159A) en 5 ml de acetonitrilo seco se mezcló con 533 mg (1,84 mmol) de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo y 97 mg (0,92 mmol) de carbonato de sodio anhidro y se agitó durante 4 h a 140°C en un equipo de microondas (Biotage Initiator). A continuación se enfrió la solución de reacción y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua 9:1). Se obtuvieron 178 mg (0,23 mmol, 37 % d. t.) del compuesto de referencia.

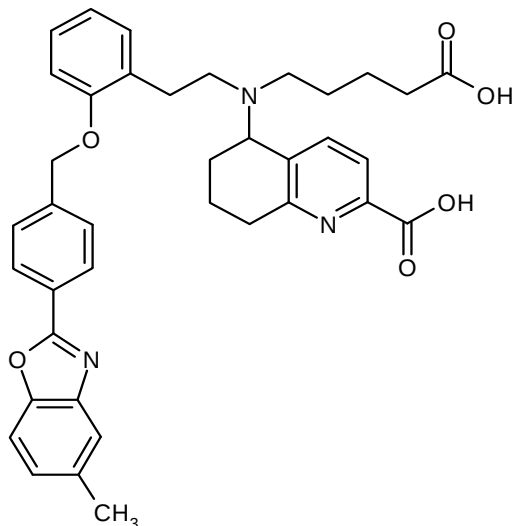
15 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 783$ (M+H)⁺.

Ejemplos de realización:

(solo ejemplos, que se encuentran en las reivindicaciones, son de acuerdo con la invención)

Ejemplo 1

20 Ácido (-)-5-{(4-carboxibutil)[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}-fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (*enantiómero 1*)



Se suspendieron 752 mg (1,09 mmol) de (-)-etil-5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (enantiómero 1, ejemplo 35A) en 9 ml de THF y 4,6 ml de agua y se mezclaron con 137 mg (3,27 mmol) de hidróxido de litio-monohidrato. La preparación se agitó hasta el día siguiente a 60°C. Después de haberse completado la reacción se eliminó el THF en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5 y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 590 mg (0,93 mmol, 86 % d. t.) del compuesto de referencia como espuma amarillenta.

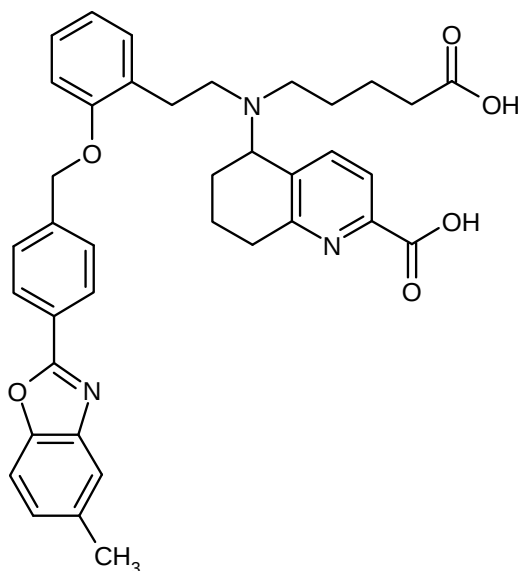
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 634$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,10-1,71 (m, 7H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,45 (s, 3H), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,94-4,05 (m, 1H), 5,08 (c, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 11,31-12,96 (s ancho, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = -61,61^\circ$, $c = 0,455$, metanol.

15 Ejemplo 2

Ácido (+)-5-[(4-carboxibutil)[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (*enantiómero 2*)



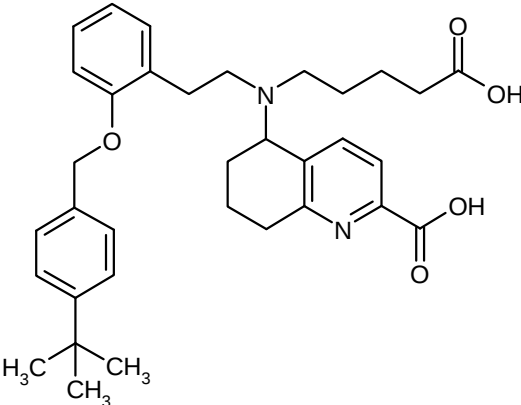
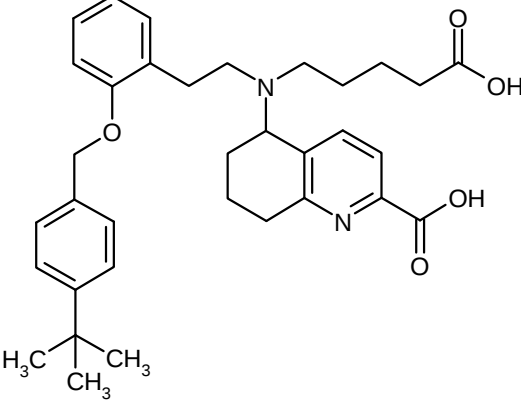
Se suspendieron 735 mg (1,07 mmol) (+)-5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-[[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (enantiómero 2, ejemplo 36A) en 9 ml de THF y 4,5 ml de agua y se mezclaron con 134 mg (3,20 mmol) de hidróxido de litio-monohidrato. La preparación se agitó hasta el día siguiente a 60°C. Después de haberse completado la reacción se eliminó el THF en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5 y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 617 mg (0,97 mmol, 91 % d. t.) del compuesto de referencia como espuma amarillenta.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 634$ (M+H)⁺.

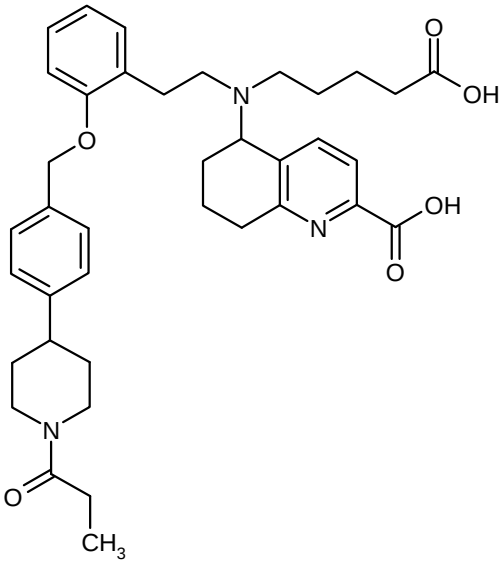
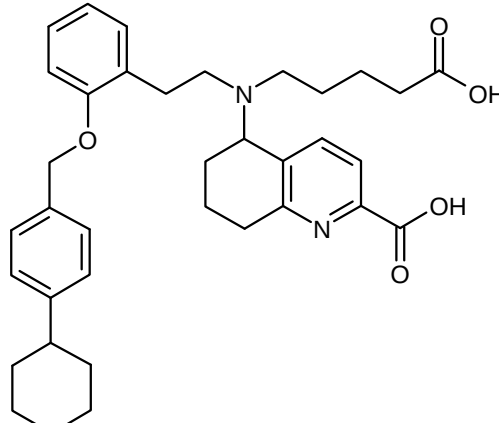
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,32-1,70 (m, 7H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,39-2,64 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,46 (s, 3H), 2,65-2,87 (m, 4H), 3,95-4,03 (m, 1H), 5,08 (c, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 11,30-12,97 (s ancho, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +62,89^\circ$, $c = 0,380$, metanol.

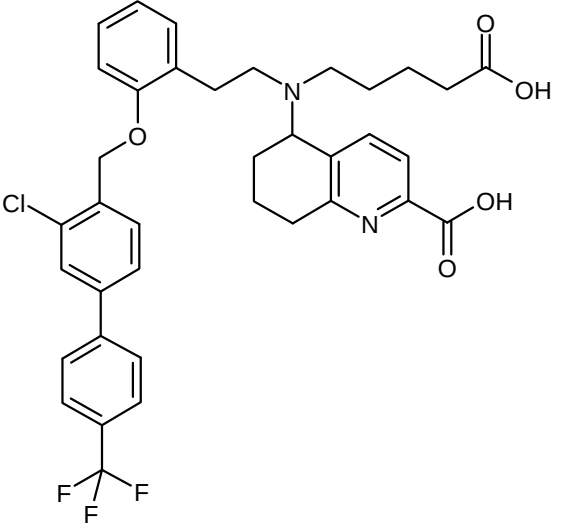
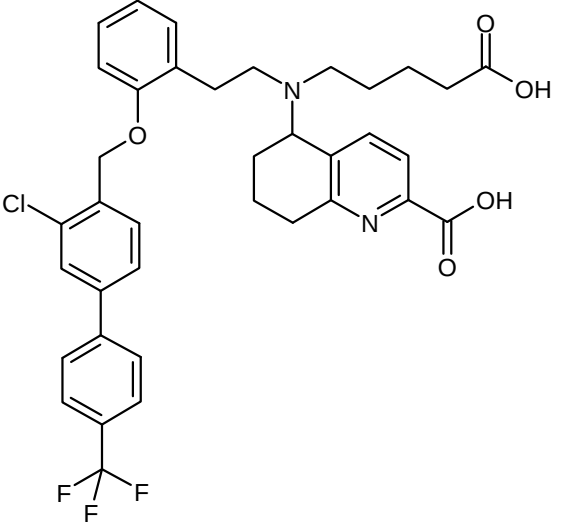
Análogamente a los ejemplos 1 y 2 se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
3	Ácido 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butilbencil)oxi]fenil}etil)(4-carboxibutil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butilbencil)oxi]fenil}etil)(5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)	CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,00$ min; $m/z = 559$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 1,20-1,31 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,33-1,67 (m, 6H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,35-2,59 (m, 3H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,59-2,84 (m, 4H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,85-4,98 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,35-13,30 (s ancho, aprox. 2H).
4	Ácido 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butilbencil)oxi]fenil}etil)(4-carboxibutil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butilbencil)oxi]fenil}etil)(5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,00$ min; $m/z = 559$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 1,22-1,31 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,32-1,67 (m, 6H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 2H), 2,35-2,59 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,59-2,84 (m, 4H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,85-4,98 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,16-12,92 (s ancho, aprox. 2H).

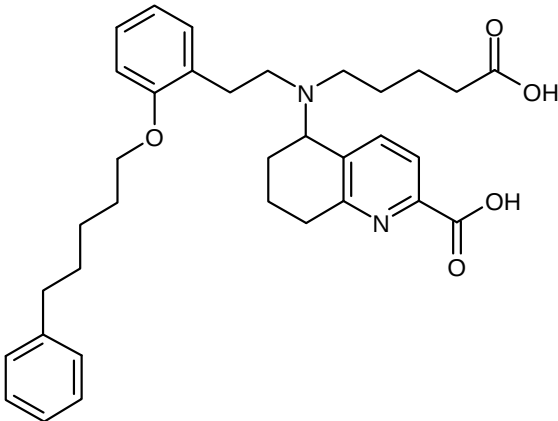
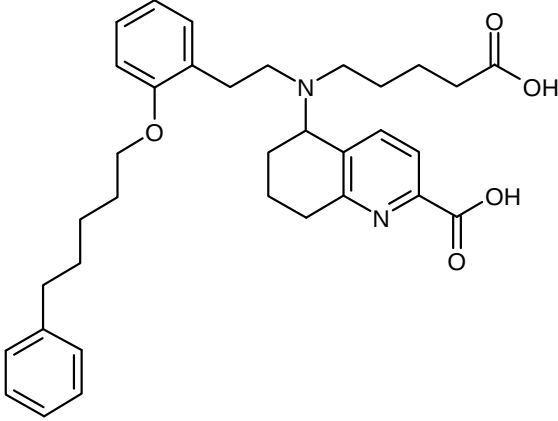
(continuación)

5	Ácido 5-{{(4-Carboxibutil)[2-(2-{{[4-(1-propionilpiperidin-4-il)bencil]oxi}fenil}etil]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico <i>racémico</i>  a partir de 5-{{(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-{{[4-(1-propionilpiperidin-4-il)bencil]oxi}fenil}etil]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 0,86 min; m/z = 642 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,01 (t, 3H), 1,31-1,66 (m, 8H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 2H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,47-2,84 (m, 8H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 3,01-3,14 (m, 1H), 3,88-4,02 (m, 2H), 4,48-4,60 (m, 1H), 4,84-4,99 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 7,07-7,30 (m, 6H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,78-7,87 (m, 1H), 11,51-13,13 (s ancho, aprox. 2H).
6	Ácido 5-[(4-carboxibutil)(2-{2-[(4-ciclohexilbencil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico <i>racémico</i>  a partir de 5-[(2-{2-[(4-ciclohexilbencil)oxi]fenil}etil)(5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,14-1,65 (m, 13H), 1,65-1,83 (m, 5H), 1,87-2,02 (m, 2H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,35-2,84 (m, 7H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,83-4,96 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,13-7,22 (m, 5H), 7,66 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 11,06-13,55 (s ancho, aprox. 2H).

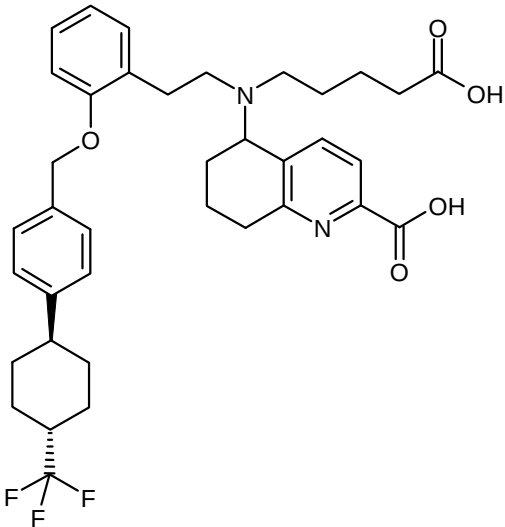
(continuación)

7	Ácido 5-((4-carboxibutil)[2-(2-([3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-([2-(2-([3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)fenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 681$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20-1,30 (m, 1H), 1,31-1,62 (m, 6H), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,46-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,60-2,83 (m, 4H), 3,90-3,99 (m, 1H), 5,00-5,14 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,78-7,89 (m, 4H), 7,95 (d, 2H), 11,29-12,89 (s ancho, aprox. 2H).
8	Ácido 5-((4-carboxibutil)[2-(2-([3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-(2-([3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)fenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 681$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,21-1,29 (m, 1H), 1,32-1,64 (m, 6H), 1,86-2,00 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 2H), 2,36-2,47 (m, 2H), 2,47-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,60-2,84 (m, 4H), 3,90-4,00 (m, 1H), 5,01-5,14 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,79-7,89 (m, 4H), 7,95 (d, 2H), 11,35-12,90 (s ancho, 2H).

(continuación)

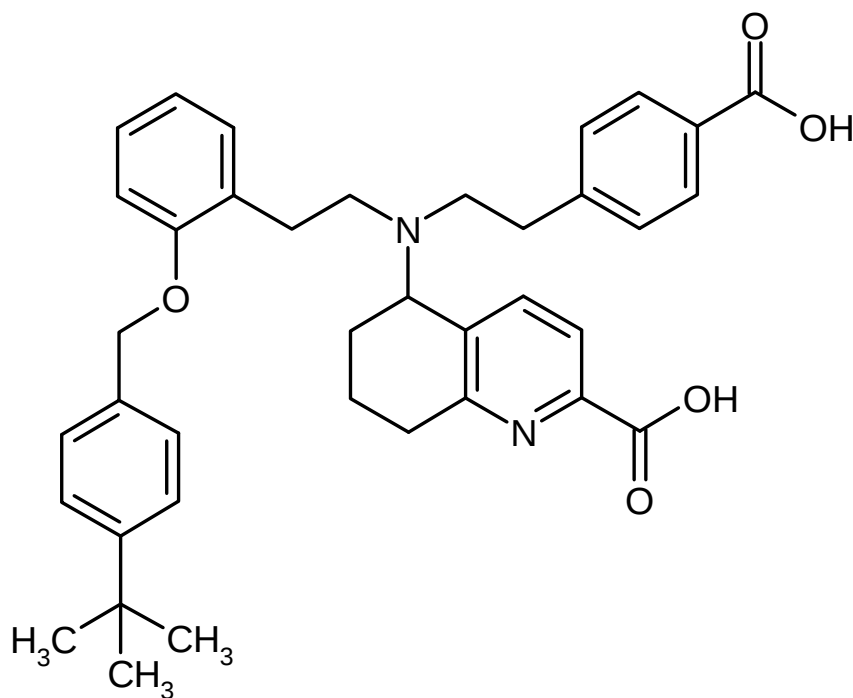
9	Ácido 5-[(4-carboxibutil)(2-{2-[(5-fenilpentil)oxi]-fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil)(2-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,03 \text{ min}$; $m/z = 559 (M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 1,09-1,77 (m, 16H), 1,94-2,08 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,38-2,64 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,78-2,88 (m, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 6,76-6,88 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 11,05-13,54 (s ancho, aprox. 2H).
10	Ácido 5-[(4-carboxibutil)(2-{2-[(5-fenilpentil)oxi]-fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil)(2-{2-[(5-fenilpentil)oxi]fenil}etil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,02 \text{ min}$; $m/z = 559 (M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 1,08-1,78 (m, 16H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,39-2,65 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,77-2,89 (m, 2H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 6,75-6,89 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 11,03-12,99 (s ancho, aprox. 2H).

(continuación)

11	Ácido 5-[(4-carboxibutil){2-[2-({4-[<i>trans</i>-4-(trifluorometil)ciclohexil]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico racémico  a partir de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-[2-({4-[<i>trans</i>-4-(trifluorometil)ciclohexil]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,12 min; m/z = 653 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,14-1,65 (m, 12H), 1,79-2,02 (m, 6H), 2,05-2,16 (m, 2H), 2,28-2,59 (m, 4H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,59-2,70 (m, 1H), 2,70-2,84 (m, 3H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,83-4,98 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,12-7,25 (m, 5H), 7,66 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 11,39-13,00 (s ancho, 2H).
----	--	---

Ejemplo 12

Ácido 5-[(2-[2-[(4-*terc*-butilbencil)oxi]fenil]etil)[2-(4-carboxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico racémico



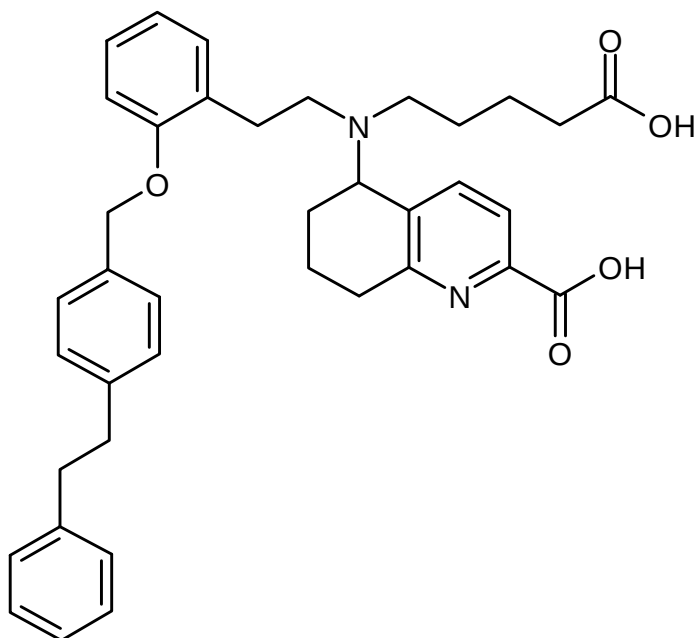
- 5 Se suspendieron 35 mg (0,05 mmol) de 5-[(2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}etil){2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 43A) en 1 ml de THF y 1 ml de agua y se mezclaron con 7 mg (0,16 mmol) de hidróxido de litio-monohidrato. La preparación se agitó hasta el día siguiente a 50°C. Después de haberse completado la reacción, se eliminó el THF en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo varias veces con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 29 mg (0,04 mmol, contenido 91%, 81 % d. t.) del compuesto de referencia como sólido amarillento.

CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 607$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,77-0,90 (m, 0,5H), 1,12-1,31 (m, 10H), 1,42-1,87 (m, 2H), 1,88-2,14 (m, 2H), 2,22-2,34 (m, 0,5H), 2,41-3,07 (m, 7H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 3,98-4,11 (m, 0,5H), 4,84-5,13 (m, 2H), 5,13-5,26 (m, 0,5H), 6,79-6,89 (m, 0,5H), 6,95-7,52 (m, 11H), 7,55-7,62 (m, 0,5H), 7,74-7,88 (m, 2H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,54-8,68 (m, 0,5H), 10,39-10,58 (m, 0,5H), 11,69-14,09 (s ancho, aprox. 1H).

Ejemplo 13

- 15 Ácido 5-[(4-carboxibutil)[2-(2-{[4-(2-feniletíl)bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (enantiómero 1)



- 20 Se suspendieron 259 mg (0,39 mmol) de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-{[4-(2-feniletíl)bencil]oxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (enantiómero 1, ejemplo 50A) en 4 ml de dioxano, se mezclaron con 2 ml de una solución 2 M hidróxido de potasio en agua y se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se acidificó levemente la mezcla de reacción con 0,75 ml de ácido acético y con ácido clorhídrico 1 N y después se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 183 mg (0,30 mmol, 77 % d. t.) del compuesto de referencia.

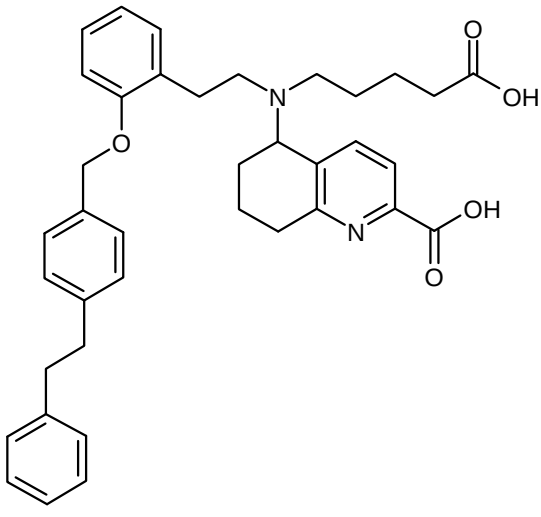
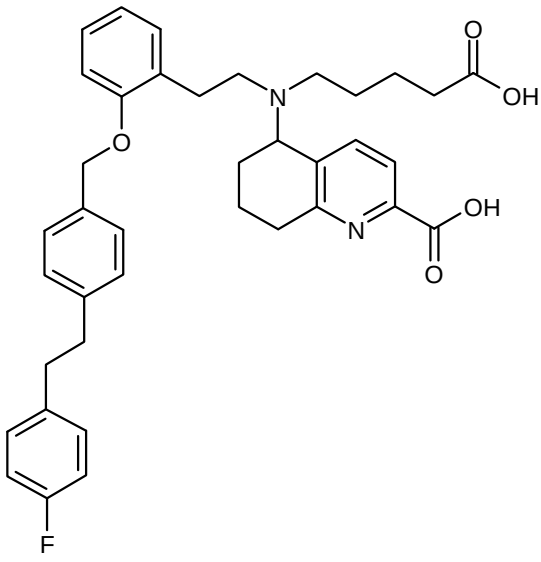
CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 607$ (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,30-1,68 (m, 6H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,47-2,58 (m, 1H, cubierto por la señal de DMSO), 2,58-2,84 (m, 5H), 2,86 (s, 4H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,82-4,97 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,13-7,21 (m, 6H), 7,21-7,30 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 11,20-13,00 (s ancho, aprox. 2H).

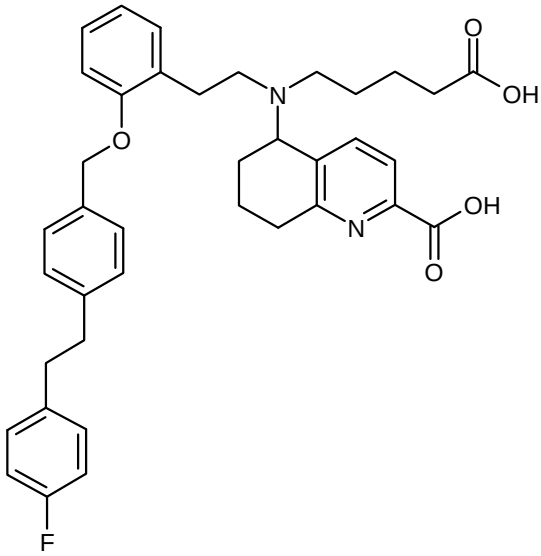
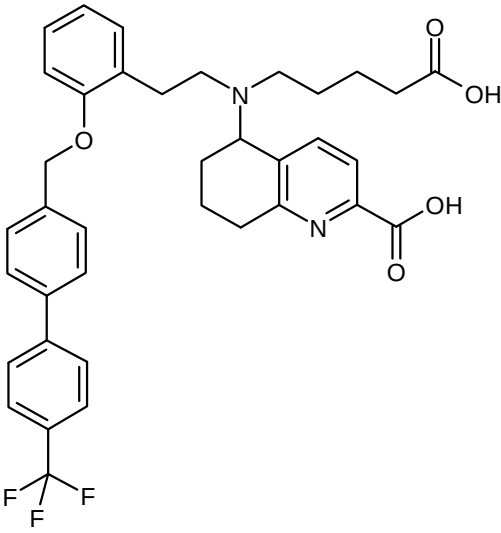
Análogamente al ejemplo 13 se prepararon los siguientes compuestos:

30

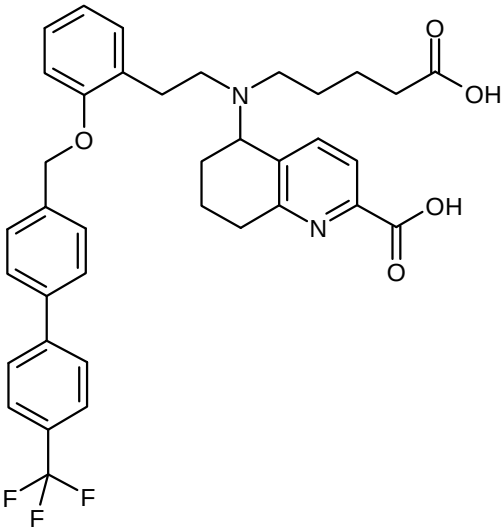
Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
---------	---	------------------

14	Ácido 5-[(4-carboxibutil)[2-(2-[[4-(2-feniletíl)-bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-[[4-(2-feniletíl)-bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 1): $R_t = 1,08 \text{ min}$; $m/z = 607 \text{ (M+H)}^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,31-1,69 (m, 6H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 1H, cubierto por la señal de DMSO), 2,58-2,83 (m, 5H), 2,86 (s, 4H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,83-4,97 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,13-7,21 (m, 6H), 7,21-7,30 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 11,36-12,90 (s ancho, aprox. 2H).
15	Ácido 5-[(4-carboxibutil)[2-(2-[[4-(2-(4-fluorofenil)-etil]bencil]oxi)fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-[[4-(2-(4-fluorofenil)-etil]bencil]oxi)fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)	CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,03 \text{ min}$; $m/z = 625 \text{ (M+H)}^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,31-1,54 (m, 5H), 1,54-1,69 (m, 1H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,37 (s, 2H), 2,40-2,70 (m, 2H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,71 (s, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,85 (s, 4H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,82-4,97 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,04-7,12 (m, 3H), 7,13-7,21 (m, 5H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

(continuación)

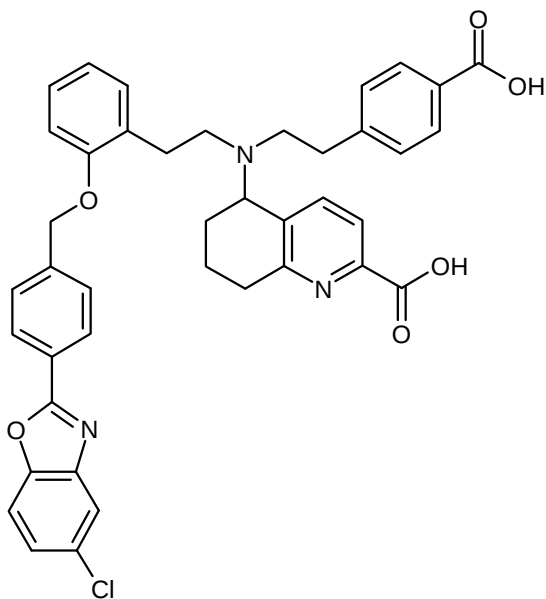
16	Ácido 5-[(4-carboxibutil){2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)-etil]bencil}oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-[2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,03 \text{ min}$; $m/z = 625 \text{ (M+H)}^+$.
17	Ácido 5-[(4-carboxibutil){2-(2-{[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-(2-{[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>)	CL-EM (Procedimiento 1): $R_t = 1,04 \text{ min}$; $m/z = 647 \text{ (M+H)}^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,34-1,68 (m, 6H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,41-2,63 (m, 4H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 3H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,97-5,11 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,64-7,73 (m, 3H), 7,79-7,93 (m, 5H), 11,26-12,64 (s ancho, aprox. 2H).

(continuación)

18	Ácido 5-((4-carboxibutil)[2-(2-([4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-((5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-([4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi)fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 647$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,33-1,68 (m, 6H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 2H), 2,40-2,63 (m, 4H, parcialmente cubierta por la señal de DMSO), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 3H), 3,94-4,03 (m, 1H), 4,96-5,10 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,64-7,74 (m, 3H), 7,78-7,93 (m, 5H), 11,20-12,71 (s ancho, aprox. 2H).
----	---	--

Ejemplo 19

Ácido 5-([2-(4-carboxifenil)etil][2-(2-([4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (*enantiómero 1*)



5

Se suspendieron 68 mg (0,09 mmol) de 5-([2-(2-([4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)fenil)etil][2-(4-(metoxycarbonil)fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 1*, ejemplo 63A) en 4 ml de THF y 2 ml de agua y se mezclaron con 12 mg (0,27 mmol) de hidróxido de litio-monohidrato. La preparación se agitó hasta el día siguiente a 60°C. Después de haberse completado la reacción, se eliminó el THF en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5 y

10

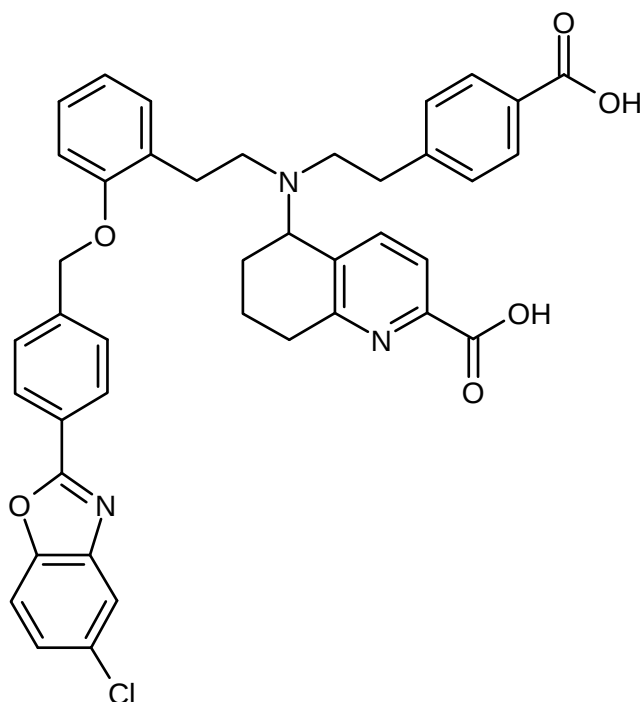
se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 33 mg (0,04 mmol, 48 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 702/704$ ($M+H$)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,59-2,87 (m, 10H), 4,01-4,14 (m, 1H), 5,01-5,15 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,42-7,57 (m, 5H), 7,76 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 12,03-13,45 (s ancho, aprox. 2H).

Ejemplo 20

Ácido 5-[[2-(4-carboxifenil)etil][2-(2-{[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}-fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (*enantiómero 2*)



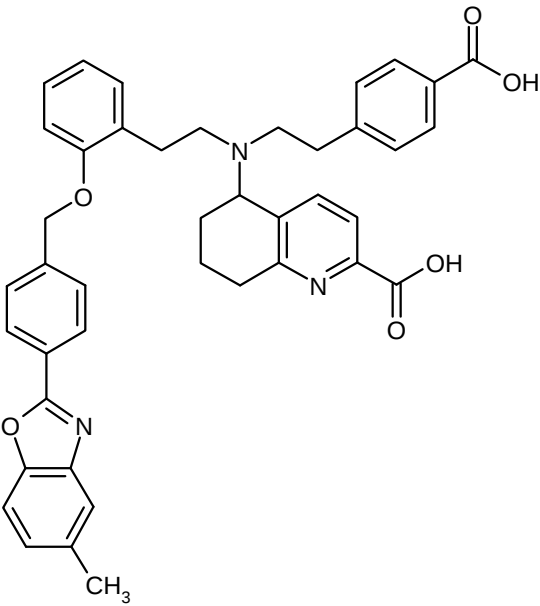
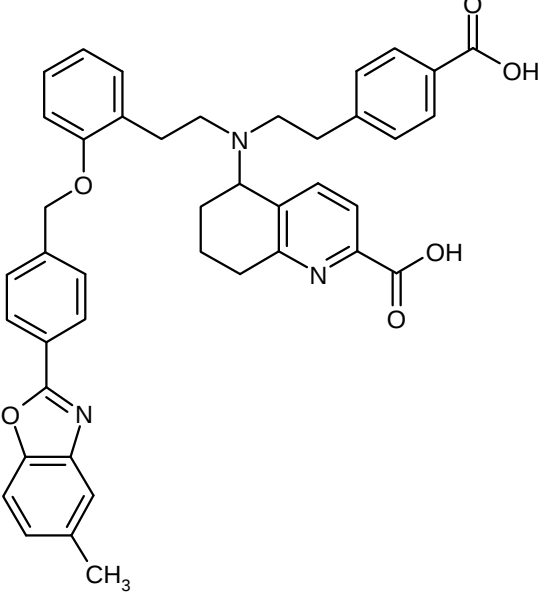
10 Se suspendieron 45 mg (0,06 mmol) de 5-([2-(2-{[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil][2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 64A) en 4 ml de THF y 2 ml de agua y se mezclaron con 8 mg (0,18 mmol) de hidróxido de litio-monohidrato. La preparación se agitó hasta el día siguiente a 60°C. Después de haberse completado la reacción se eliminó el THF en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5 y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se obtuvieron 13 mg (0,02 mmol, 32 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 702/704$ ($M+H$)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,88-2,08 (m, 2H), 2,58-2,87 (m, 10H), 4,02-4,13 (m, 1H), 5,01-5,15 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,42-7,57 (m, 5H), 7,76 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 11,69-13,84 (s ancho, aprox. 2H).

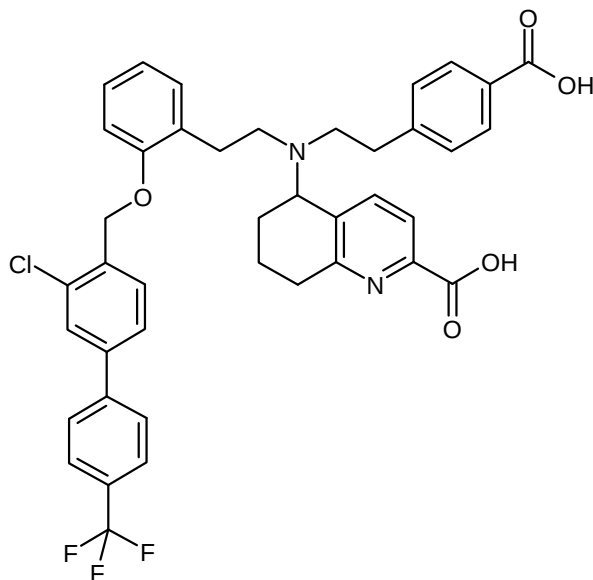
Análogamente al ejemplo 20 se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
---------	---	------------------

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
21	Ácido 5-{{2-(4-carboxifenil)etil}[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)encil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 1</i>)  a partir de 5-{{2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)encil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 1</i>, ejemplo 67A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 682$ ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,40-1,70 (m, 2H), 1,87-2,11 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,59-2,87 (m, 10H), 4,02-4,16 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 12,01-13,58 (s ancho, aprox. 2H). $[\alpha]_D^{20} = -38,06^\circ$, c = 0,310, metanol.
22	Ácido 5-{{2-(4-carboxifenil)etil}[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)encil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-{{2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}[2-(2-{[4-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)encil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 68A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 682$ ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,41-1,70 (m, 2H), 1,87-2,10 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,59-2,88 (m, 10H), 4,03-4,14 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,97-7,10 (m, 2H), 7,11-7,29 (m, 4H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 11,78-13,52 (s ancho, aprox. 2H).

Ejemplo 23

Ácido 5-[[2-(4-carboxifenil)etil][2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (*enantiómero 2*)



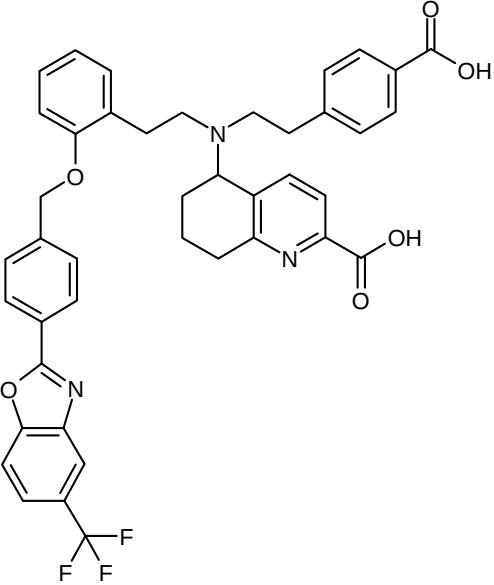
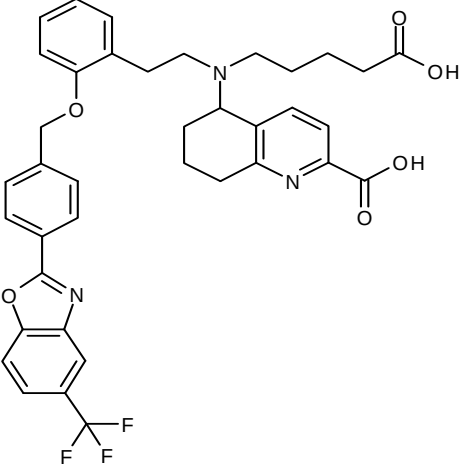
- 5 Se disolvieron 42 g (54,46 mmol) de 5-([2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]fenil)etil]{2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 92A) en 429 ml de dioxano, se mezclaron con 163 ml de lejía sódica 1 N y a continuación se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción se eliminó el dioxano en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con aprox. 750 ml de agua. Después se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5. El sólido precipitado se separó por filtración con succión y se lavó varias veces con agua (en total aprox. 250 ml de agua). Después el sólido se suspendió en 750 ml de agua y se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después de separar nuevamente por filtración con succión el sólido se lavó otra vez con agua y después se secó hasta el día siguiente a alto vacío sobre pentóxido de fósforo como agente desecante. Después se retiró el agente desecante y el sólido se secó durante otras 24 h a 40°C. Se obtuvieron de esta manera 35 g (48 mmol, 88 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 729/731$ ($M+H$)⁺.

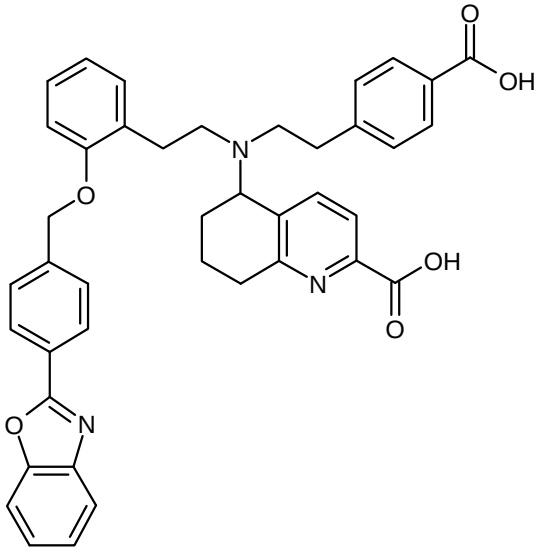
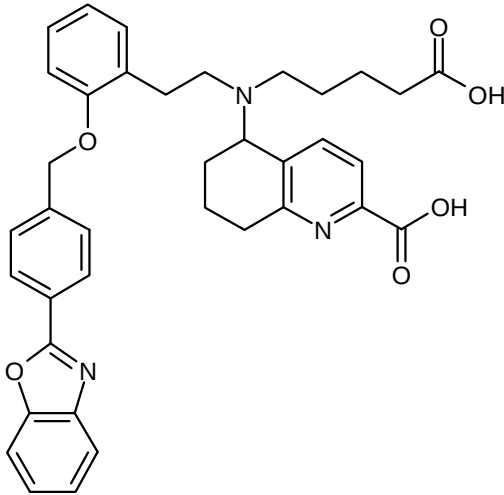
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,37-1,68 (m, 2H), 1,85-2,06 (m, 2H), 2,59-2,83 (m, 10H), 3,98-4,10 (m, 1H), 4,99-5,15 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,71-7,91 (m, 7H), 11,60-13,85 (s ancho, aprox. 2H).

- 20 $[\alpha]_D^{20} = +61,75^\circ$, $c = 0,420$, metanol.

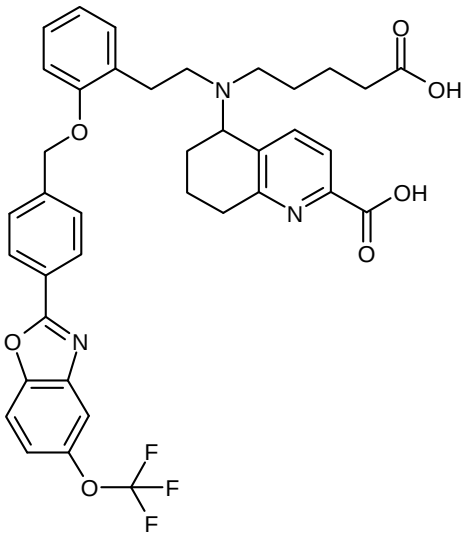
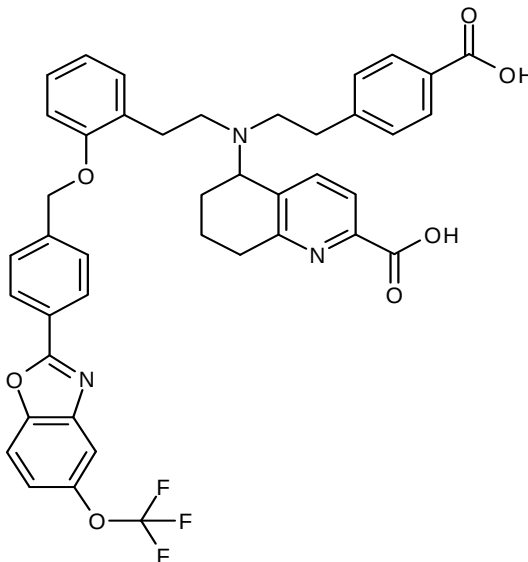
Análogamente al Ejemplo 20 y Ejemplo 23 se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
24	Ácido 5-([2-(4-carboxifenil)etil]{2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil]{2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 93A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,32$ min; $m/z = 736$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,71 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 2H), 2,58-2,89 (m, 10H), 4,01-4,14 (m, 1H), 5,03-5,16 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,72-7,86 (m, 3H), 8,03 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 12,01-13,42 (s ancho, aprox. 2H).
25	Ácido 5-([4-carboxibutil]{2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([5-etoxi-5-oxopentil]{2-[2-({4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>enantiómero 2</i>, ejemplo 98A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 688$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,30-1,71 (m, 6H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 2H), 2,39-2,65 (m, 4H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,65-2,91 (m, 4H), 3,87-4,07 (m, 1H), 5,10 (c, 2H), 6,87 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,16-8,30 (m, 3H), 11,10-13,31 (s ancho, aprox. 2H).

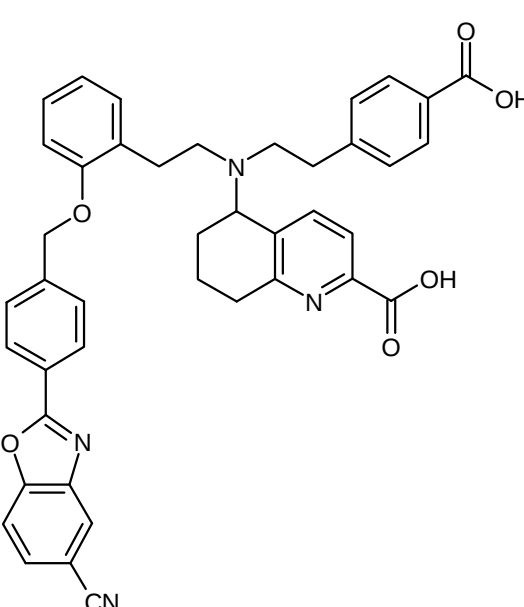
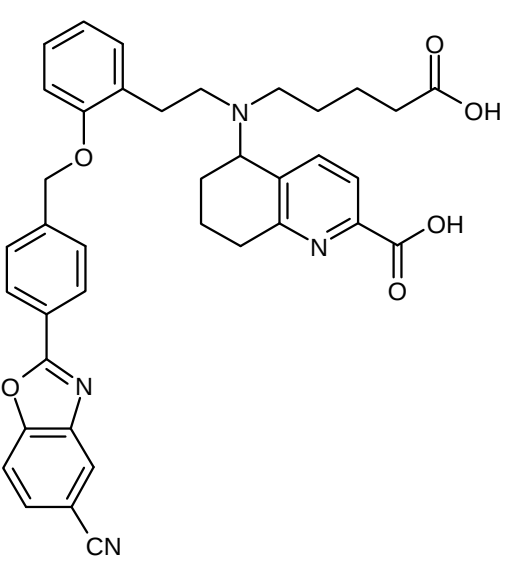
(continuación)

26	Ácido 5-([2-(2-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)-fenil]etil)[2-(4-carboxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-(2-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)-fenil]etil){2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 2</i>, Ejemplo 94A)	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,17 min; m/z = 668 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,41-1,54 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,86-2,09 (m, 2H), 2,58-2,86 (m, 10H), 4,05-4,13 (m, 1H), 5,00-5,15 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,97-7,10 (m, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 7,37-7,56 (m, 6H), 7,72-7,88 (m, 4H), 8,13 (d, 2H), 11,90-13,36 (s ancho, aprox. 2H).
27	Ácido 5-([2-(2-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)-fenil]etil)(4-carboxibutil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-(2-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi)-fenil]etil)(5-etoxi-5-oxopentil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 2</i>, Ejemplo 99A)	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 0,95 min; m/z = 620 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,34-1,70 (m, 6H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,39-2,64 (m, 4H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,65-2,87 (m, 4H), 3,90-4,06 (m, 1H), 5,09 (c, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,23 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,77-7,89 (m, 3H), 8,18 (d, 2H), 11,00-13,58 (s ancho, aprox. 2H).

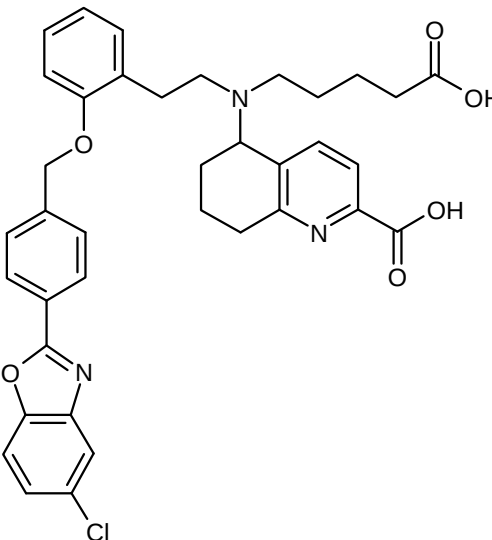
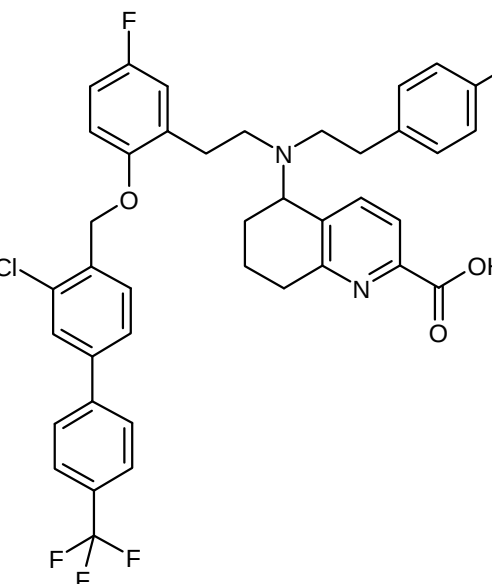
(continuación)

28	Ácido 5-[(4-carboxibutil){2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[(5-etoxi-5-oxopentil){2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]bencil}oxi)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 2</i>, Ejemplo 100A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 704$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,32-1,71 (m, 6H), 1,88-2,05 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 2H), 2,39-2,64 (m, 4H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,64-2,88 (m, 4H), 3,93-4,05 (m, 1H), 5,10 (c, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,23 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,89-7,98 (m, 2H), 8,18 (d, 2H), 11,10-13,04 (s ancho, aprox. 2H).
29	Ácido 5-([2-(4-carboxifenil)etil]{2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]{2-[2-({4-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 2</i>, Ejemplo 95A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 752$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,42-1,55 (m, 1H), 1,55-1,71 (m, 1H), 1,88-2,11 (m, 2H), 2,59-2,87 (m, 10H), 3,99-4,13 (m, 1H), 5,09 (c, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,41-7,58 (m, 5H), 7,77 (d, 2H), 7,87-7,96 (m, 2H), 8,12 (d, 2H), 11,89-13,63 (s ancho, aprox. 2H).

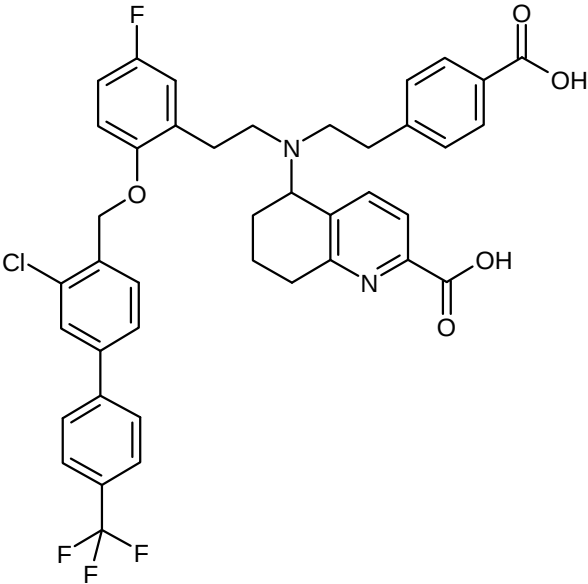
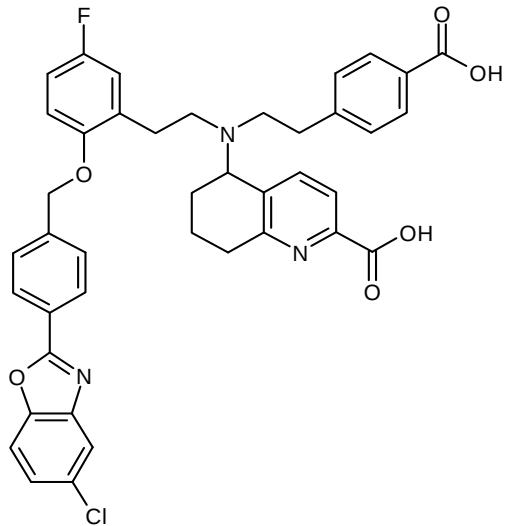
(continuación)

30	Ácido 5-{[2-(4-carboxifenil)etil][2-(2-{[4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 2</i>)  a partir de 5-{[2-(2-{[4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 2</i>, Ejemplo 96A)	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,14 min; m/z = 693 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,42-1,55 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,89-2,10 (m, 2H), 2,59-2,90 (m, 10H), 4,02-4,13 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,74 (d, 2H), 7,91 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 11,96-13,51 (s ancho, aprox. 2H).
31	Ácido 5-{(4-carboxibutil)[2-(2-{[4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 2</i>)  a partir de 5-{[2-(2-{[4-(5-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi}fenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 2</i>, Ejemplo 101A)	CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 0,93 min; m/z = 645 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,31-1,77 (m, 6H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 2H), 2,39-2,64 (m, 4H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,92-4,05 (m, 1H), 5,10 (c, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,44 (s, 1H), 11,38-12,79 (s ancho, aprox. 2H).

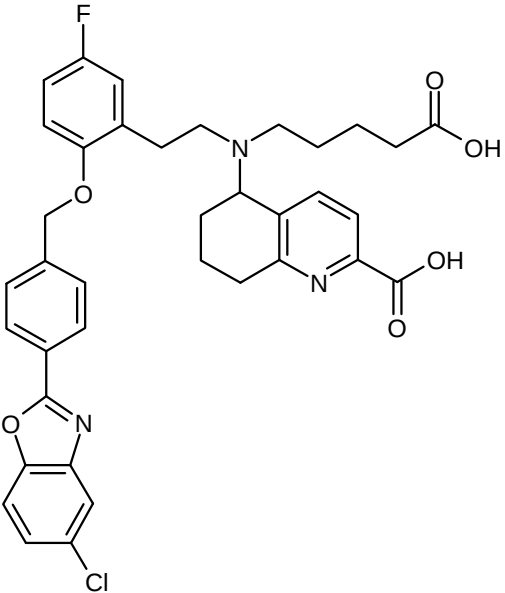
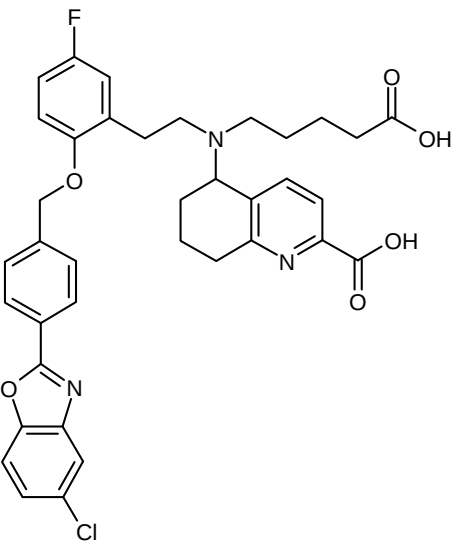
(continuación)

32	Ácido 5-((4-carboxibutil)[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]fenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 2</i>, Ejemplo 102A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 654/656$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,32-1,70 (m, 6H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,39-2,65 (m, 4H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,92-4,04 (m, 1H), 5,09 (c, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,24 (m, 2H), 7,44-7,57 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 11,17-13,29 (s ancho, aprox. 2H).
33	Ácido 5-[[2-(4-carboxifenil)etil][2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-5-fluorofenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 1</i>)  a partir de 5-[[2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-5-fluorofenil)etil]{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 1</i>, Ejemplo 124A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 747/749$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,38-1,67 (m, 2H), 1,84-2,05 (m, 2H), 2,57-2,80 (m, 10H), 3,98-4,08 (m, 1H), 5,00-5,11 (m, 2H), 6,90-7,00 (m, 1H), 7,01-7,15 (m, 4H), 7,41 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,72-7,89 (m, 7H), 12,07-13,44 (s ancho, aprox. 2H).

(continuación)

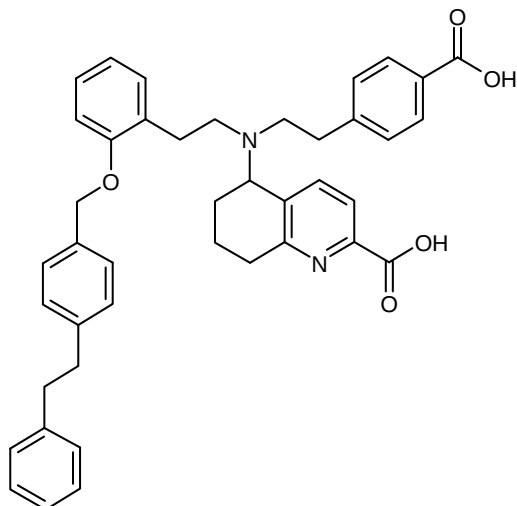
34	Ácido 5-[[2-(4-carboxifenil)etil][2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-5-fluorofenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 2</i>)  a partir de 5-([2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-5-fluorofenil)etil]{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 2</i>, Ejemplo 123A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 747/749$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,38-1,66 (m, 2H), 1,85-2,06 (m, 2H), 2,57-2,79 (m, 10H), 3,99-4,08 (m, 1H), 5,00-5,11 (m, 2H), 6,92-7,00 (m, 1H), 7,01-7,16 (m, 4H), 7,41 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,72-7,90 (m, 7H), 12,21-13,18 (s ancho, aprox. 2H).
35	Ácido 5-[[2-(4-carboxifenil)etil][2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 1</i>)  a partir de 5-([2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 1</i>, Ejemplo 122A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 720/722$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,41-1,70 (m, 2H), 1,88-2,08 (m, 2H), 2,57-2,85 (m, 10H), 4,01-4,12 (m, 1H), 5,00-5,12 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,40-7,57 (m, 5H), 7,75 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 11,88-13,55 (s ancho, aprox. 2H).

(continuación)

36	Ácido 5-((4-carboxibutil)[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 1</i>)  a partir de 5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 1</i>, Ejemplo 119A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 672/674$ ($M+H$)⁺.
37	Ácido 5-((4-carboxibutil)[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 2</i>)  a partir de 5-[[2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil](5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 2</i>, Ejemplo 120A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 672/674$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 38

Ácido 5-[[2-(4-carboxifenil)etil][2-(2-[[4-(2-feniletil)bencil]oxi]fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (*Enantiómero 2*)



- 5 Se suspendieron 3,64 g (5,22 mmol) de 5-([2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil][2-(2-[[4-(2-feniletil)bencil]oxi]fenil)etil]amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*enantiómero 2*, ejemplo 97A) en 40 ml de dioxano y 20 ml de agua, se mezclaron con 658 mg (15,67 mmol) de hidróxido de litio-monohidrato y a continuación se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se eliminó el dioxano en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5. El sólido precipitado se eliminó por succión y se lavó varias veces con agua. Después se absorbió el sólido en agua y se agitó a temperatura ambiente. Después de eliminar nuevamente por succión el sólido se lavó nuevamente con agua y después se secaron hasta el día siguiente al alto vacío a 40°C. Se obtuvieron 3,24 g (4,95 mmol, 95 % d. t.) del compuesto de referencia.

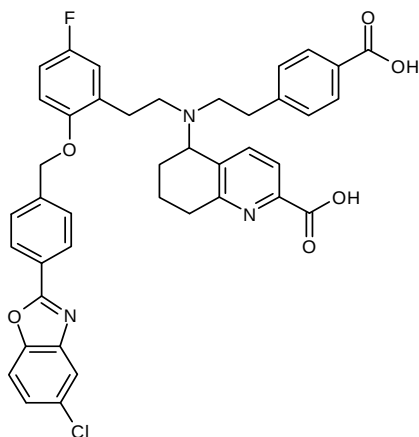
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 655$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,38-1,53 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,57-2,87 (m, 14H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,90 (c, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,93-7,06 (m, 2H), 7,09-7,30 (m, 12H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,80 (d, 2H), 12,03-13,45 (s ancho, aprox. 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +64,36^\circ$, $c = 0,380$, metanol.

Ejemplo 39

- 20 Ácido 5-[[2-(4-carboxifenil)etil][2-(2-[[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)bencil]oxi]-5-fluorofenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (*Enantiómero 2*)



Se disolvieron 5,4 g (7,08 mmol) de 5-([2-(2-{[4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-bencil]oxi}-5-fluorofenil)etil]{2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (enantiómero 2, ejemplo 121A) en 50 ml de dioxano, se mezclaron con 21 ml de lejía sódica 1 N y a continuación se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se eliminó el dioxano en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó varias veces con agua y después hasta el día siguiente se secó al aire. Se obtuvieron 4,8 g (6,66 mmol, 94 % d. t.) del compuesto de referencia.

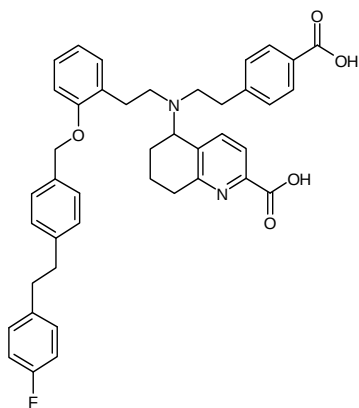
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,28$ min; $m/z = 720/722$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,40-1,72 (m, 2H), 1,88-2,11 (m, 2H), 2,59-2,84 (m, 10H), 4,02-4,13 (m, 1H), 5,00-5,14 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,41-7,57 (m, 5H), 7,75 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 12,05-13,41 (s ancho, aprox. 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +58,77^\circ$, $c = 0,405$, DMSO.

Ejemplo 40

Ácido 5-([2-(4-carboxifenil)etil]{2-[2-([4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil]oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (*Enantiómero 2*)



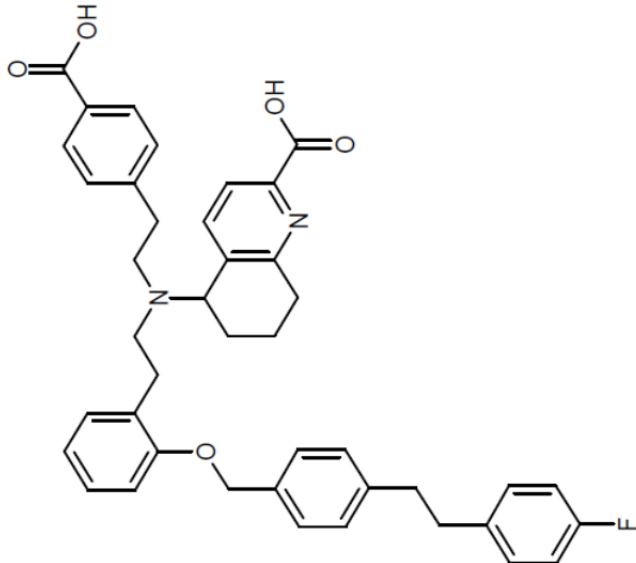
Se disolvieron 1,76 g (2,46 mmol) de 5-([2-(2-([4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil]oxi)fenil]etil]{2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Enantiómero 2, Ejemplo 136A) en 50 ml de dioxano, se mezclaron con 7,4 ml de lejía sódica 1 N y se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. A continuación se adicionaron otros 0,2 ml de lejía sódica 1 M y la mezcla se continuó agitando durante dos horas a temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se eliminó el dioxano en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó varias veces con agua y después se secó durante tres días en un armario de secado al vacío a 40 °C. Se obtuvieron 673 mg (2,31 mmol, 94 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 673$ (M+H)⁺.

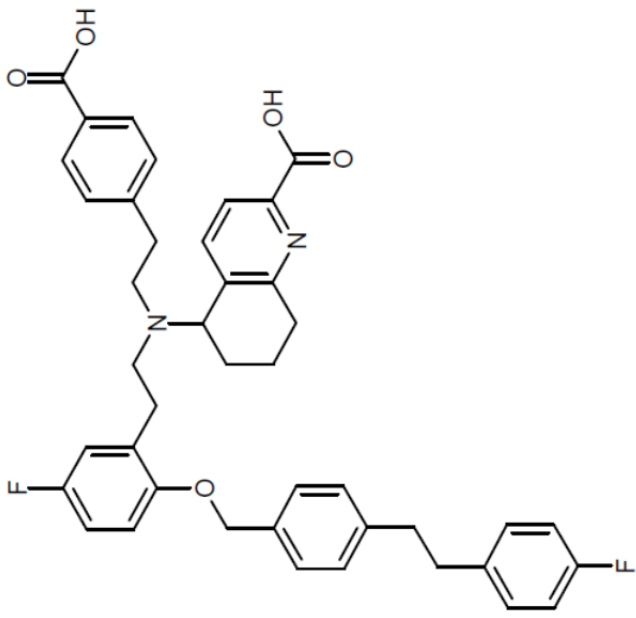
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,39-1,53 (m, 1H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 2H), 2,57-2,89 (m, 14H), 3,98-4,11 (m, 1H), 4,90 (c, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,96-7,28 (m, 13H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 11,79-13,60 (s ancho, aprox. 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +85,73^\circ$, $c = 0,285$, DMSO.

Análogamente al ejemplo 40 se prepararon los siguientes compuestos:

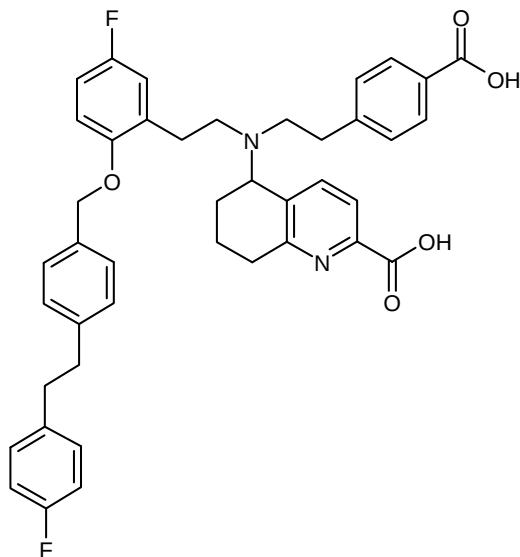
Ejemplo	Nombre / Estructura / Producto de partida	Datos analíticos
41	Ácido 5-([2-(4-carboxifenil)etil]{2-[2-(4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil]oxi}fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 1</i>)  a partir de 5-([2-[2-([4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil]oxi}fenil]etil]{2-[4-(metoxicarbonil)-fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 1</i>, Ejemplo 137A)	CL-EM (Procedimiento) $R_t = 1,33$ min; $m/z = 673$ ($M+H$)⁺. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 1,40-1,53 (m, 1H), 1,53-1,69 (m, 1H), 1,88-2,08 (m, 2H), 2,57-2,88 (m, 14H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,90 (c, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,94-7,28 (m, 13H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,80 (d, 2H), 12,08-13,73 (s ancho, aprox. 2H). $[\alpha]_D^{20} = -84,29^\circ$, $c = 0,305$, $DMSO$.

(continuación)

42	Ácido 5-([2-(4-carboxifenil)etil]{2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (<i>Enantiómero 1</i>)  a partir de 5-([2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil]{2-[4-(metoxi-carbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (<i>Enantiómero 1</i>, Ejemplo 146A)	CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 691$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,40-1,53 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,87-2,08 (m, 2H), 2,57-2,88 (m, 14H), 3,97-4,11 (m, 1H), 4,88 (c, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,03-7,29 (m, 10H), 7,42 (s, 2H), 7,79 (d, 2H), 11,93-13,43 (s ancho, aprox. 2H). $[\alpha]_D^{20} = -79,32^\circ$, $c = 0,295$, DMSO.
----	--	---

Ejemplo 43

5 Ácido 5-([2-(4-carboxifenil)etil]{2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (*Enantiómero 2*)



10 Se disolvieron 75 mg (0,10 mmol) de 5-([2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorofenil)etil]bencil}oxi)fenil]etil]{2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (*Enantiómero 2*, Ejemplo 145A) en 2 ml de dioxano, se mezclaron con 0,3 ml de lejía sódica 1 N y se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción se eliminó el dioxano en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó varias veces con agua y después se secó durante tres días en un armario de secado al vacío a 40 °C. Se obtuvieron 58 mg (0,08 mmol, 78 % d. t.) del compuesto de referencia.

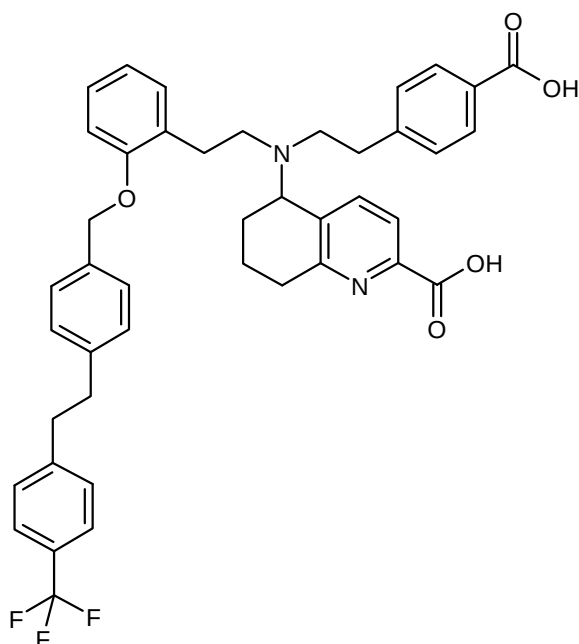
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 691$ (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,41-1,53 (m, 1H), 1,54-1,69 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,58-2,88 (m, 14H), 3,99-4,10 (m, 1H), 4,88 (c, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,03-7,27 (m, 10H), 7,41 (s, 2H), 7,79 (d, 2H), 12,25-13,34 (s ancho, aprox. 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +77,21^\circ$, $c = 0,335$, DMSO.

Ejemplo 44

20 Ácido 5-([2-(4-carboxifenil)etil](2-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil}oxi)fenil]etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (*Enantiómero 2*)



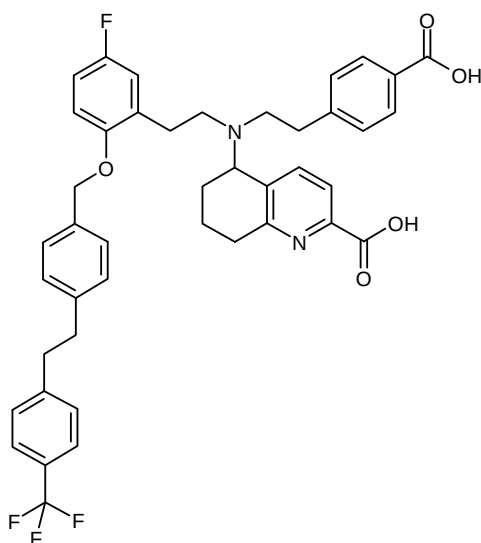
Se disolvieron 98 mg (0,13 mmol) de 5-[[2-[4-(metoxycarbonyl)fenil]etil](2-{2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil]etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Enantiómero 2, Ejemplo 156A) en 2,5 ml de dioxano, se mezcló con 0,4 ml de lejía sódica 1 N y a continuación se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción se eliminó el dioxano en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5. El sólido precipitado se eliminó por succión, se lavó varias veces con agua y después se secó durante tres días en un armario de secado al vacío a 40 °C. Se obtuvieron 71 mg (73 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 723$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,40-1,43 (m, 1H), 1,54-1,69 (m, 1H), 1,88-2,09 (m, 2H), 2,57-2,99 (m, 14H), 3,97-4,11 (m, 1H), 4,90 (c, 2H), 6,83 (t, 1H), 7,00 (dd, 2H), 7,09-7,27 (m, 7H), 7,37-7,52 (m, 4H), 7,61 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 11,77-13,56 (s ancho, aprox. 2H).

Ejemplo 45

Ácido 5-[[2-(4-carboxifenil)etil](2-{5-fluoro-2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil]etil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico *racémico*



Se disolvieron 173 mg (0,22 mmol) de *rac*-5-[(2-{5-fluoro-2-[(4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}bencil)oxi]fenil]etil}{2-[4-(metoxycarbonil)fenil]etil}amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 160A) en 4 ml de dioxano, se mezclaron con 0,7 ml de lejía sódica 1 N y a continuación se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción se eliminó el dioxano en evaporador rotativo y la mezcla restante se diluyó con agua. A continuación se acidificó con ácido acético a un valor de pH 4-5. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó varias veces con agua y después se secó durante tres días en el secador al vacío a 40°C. Se obtuvieron 134 mg (75 % d. t.) del compuesto de referencia.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 741$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,37-1,70 (m, 2H), 1,85-2,09 (m, 2H), 2,57-2,98 (m, 14H), 3,96-4,15 (m, 1H), 4,80-4,99 (m, 2H), 6,85-7,05 (m, 3H), 7,16 (s ancho, 6H), 7,42 (s ancho, 4H), 7,61 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

El efecto farmacológico de los compuestos de la invención puede demostrarse en los siguientes ensayos:

B-1. Estimulación de la guanilatociclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro*

Los estudios para la estimulación de la guanilatociclasa soluble (GCs) recombinante por medio de los compuestos de la invención con y sin nitroprusiato de sodio así como con y sin el inhibidor de GCs dependiente de hemo, 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ), se realizan de acuerdo con el procedimiento descrito en detalle en la siguiente cita bibliográfica: M. Hoenicka, E. M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer y J.-P. Stasch, "Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: Stimulation by YC-1, nitric oxide and carbon oxide", *J. Mol. Med.* **77** (1999), 14-23. Se obtiene la guanilatociclasa sin el grupo hemo mediante la adición de Tween 20 al tampón de ensayo (0,5 % en la concentración final).

La activación de la GCs mediante una sustancia de ensayo se indica como estimulación de *x* veces de la actividad basal. El resultado del Ejemplo 2 se muestra en la Tabla 1A, el del Ejemplo 23 en la Tabla 1B y el del Ejemplo 39 en la Tabla 1C:

Tabla 1A: Estimulación (x veces) de la guanilatociclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro* mediante el Ejemplo 2

Concentración Ejemplo 2 [μM]	GCs con hemo			GCs sin hemo
	Basal (n=7)	+ 0,01 μM DEA/NO (n=5)	+ 10 μM ODQ (n=6)	Basal (n=6)
0	1,0 ± 0,0	7,0 ± 1,3	2,8 ± 0,3	1,0 ± 0,0
0,01	13,7 ± 1,9	20,2 ± 3,8	63,9 ± 12,2	5,2 ± 0,6
0,1	31,2 ± 3,5	42,7 ± 7,2	129,2 ± 18,9	19,9 ± 2,2
1,0	40,2 ± 4,0	56,5 ± 10,5	172,2 ± 26,3	82,7 ± 10,5
10	51,6 ± 6,4	62,7 ± 11,0	189,5 ± 28,2	169,5 ± 23,6

Tabla 1B: Estimulación (x veces) de la guanilatociclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro* mediante el ejemplo 23

Concentración Ejemplo 23 [μM]	GCs con hemo			GCs sin hemo
	Basal (n=7)	+ 0,1 μM DEA/NO (n=5)	+ 10 μM ODQ (n=6)	Basal (n=7)
0	1,0 ± 0,0	14,4 ± 3,0	2,0 ± 0,8	1,0 ± 0,0
0,01	8,3 ± 1,1	24,5 ± 4,4	16,9 ± 3,3	52,5 ± 3,8

Concentración Ejemplo 23 [μ M]	GCs con hemo			GCs sin hemo Basal (n=7)
	Basal (n=7)	+ 0,1 μ M DEA/NO (n=5)	+ 10 μ M ODQ (n=6)	
0,1	54,2 $\pm$ 11,9	77,1 $\pm$ 9,2	105,4 $\pm$ 18,0	184,3 $\pm$ 15,4
1,0	108,7 $\pm$ 16,3	155,2 $\pm$ 20,7	216,1 $\pm$ 28,9	284,7 $\pm$ 18,8
10	135,7 $\pm$ 20,0	180,4 $\pm$ 22,9	227,0 $\pm$ 31,7	310,4 $\pm$ 22,6
100	180,5 $\pm$ 21,2	241,0 $\pm$ 34,4	261,7 $\pm$ 32,1	342,0 $\pm$ 27,6

Tabla 1C: Estimulación (x veces) de la guanilatociclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro* mediante el ejemplo 39

Concentración Ejemplo 39 [μ M]	GCs con hemo			GCs sin hemo Basal (n=7)
	Basal (n=7)	+ 0,1 μ M DEA/NO (n=5)	+ 10 μ M ODQ (n=6)	
0	1,0 $\pm$ 0,0	33,4 $\pm$ 2,1	1,7 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,0
0,01	17,4 $\pm$ 2,4	46,5 $\pm$ 2,8	42,0 $\pm$ 4,9	39,0 $\pm$ 5,8
0,1	73,0 $\pm$ 7,7	115,5 $\pm$ 11,9	145,6 $\pm$ 14,7	176,9 $\pm$ 29,9
1,0	96,6 $\pm$ 8,5	145,2 $\pm$ 15,9	182,5 $\pm$ 17,6	284,9 $\pm$ 54,5
10	108,6 $\pm$ 9,0	159,4 $\pm$ 17,9	188,7 $\pm$ 16,5	311,5 $\pm$ 55,9
100	143,6 $\pm$ 13,4	192,1 $\pm$ 24,6	208,5 $\pm$ 19,0	309,4 $\pm$ 54,8
[DEA/NO = 2-(N,N-dietilamino)diazénolato-2-óxido; DQ = 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona].				

- 5 En las Tablas 1A, 1B y 1C puede verse que se logra una estimulación tanto de la enzima con hemo así como de la enzima libre de hemo. Además, la combinación del Ejemplo 2, Ejemplo 23 y del Ejemplo 39 respectivamente con 2-(N,N-dietilamino)diazénolato-2-óxido (DEA/NO), un donante de NO, no tiene efecto sinérgico, es decir, que no se potencia la acción de DEA/NO, como podría esperarse en el caso de un activador de GCs que actúa por medio de un mecanismo que depende del grupo hemo. Además, el efecto del activador GCs de la invención no es bloqueado por la 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ), un inhibidor de la guanilatociclasa soluble dependiente de hemo, sino que en cambio incluso es incrementado. Los resultados en las Tablas 1A, 1B y 1C, por lo tanto, prueban el mecanismo de acción de los compuestos de la invención como activadores de la guanilatociclasa soluble.

B-2. Efecto en una línea celular indicativa de la guanilato ciclasa recombinante

La acción celular de los compuestos de acuerdo con la invención se determina sobre una línea celular indicativa de guanilato ciclasa recombinante como se describe en F. Wunder et al., *Anal. Biochem.* **339**, 104, -112 2005):

- 15 Los valores representativos para los compuestos de la invención se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: efecto activador de GCs en la célula reportera CHO *in vitro*

Ejemplo N°	CME [nM]
1	160
2	1,1
3	100

ES 2 616 036 T3

4	0,5
5	100
7	0,3
8	3
9	10
10	300
11	0,3
12	0,3
13	0,3
14	30
15	0,3
16	3
17	1000
18	0,3
19	30
20	3
21	100
22	1
23	0,7
24	1
25	0,3
26	1
27	1
28	1
29	3
30	1
31	10
32	0,3
33	10
34	1

Continuación

35	3
36	30
37	1
38	0,3
39	1
42	3
43	0,3
(CME = concentración mínima efectiva).	

B-3. Efecto de relajación vascular *in vitro*

Se anestesian, es decir, se sacrifican conejos mediante una inyección intravenosa de tiopental sódico (aprox. 50 mg/kg) y se desangran. Se retira la *Arteria Saphena* y se corta en anillos de 3 mm de ancho. Los anillos se montan individualmente cada uno en un par de ganchitos de forma triangular, abiertos en los extremos realizados de un alambre especial (Remanium®) de 0,3 mm de espesor. Cada anillo se coloca pretensado en 5 ml de baño de órganos con solución Krebs-Henseleit tibia a 37 °C, gasificada con carbógeno, con la siguiente composición: NaCl 119 mM; KCl 4,8 mM; CaCl₂ x 2 H₂O 1 mM; MgSO₄ x 7 H₂O 1,4 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; NaHCO₃ 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina sérica bovina 0,001 %. La fuerza de contracción se capta con celdas Statham UC2, se cuantifica y se digitaliza mediante transformadores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Múnich) así como se registra paralelamente en equipos de escritura lineal. Las contracciones son inducidas mediante la adición de fenilefrina.

Después de varios (en general 4) ciclos de control se añade la sustancia a analizar en dosis crecientes en cada pase posterior y se compara la intensidad de la contracción lograda bajo la influencia de la sustancia de ensayo con la intensidad de la contracción lograda en el último pase anterior. De aquí se calcula la concentración que es necesaria para reducir al 50 % la contracción lograda en el control anterior (valor CI₅₀). El volumen de aplicación estándar asciende a 5 µl. La proporción de DMSO en la solución de baño equivale a 0,1 %.

Resultados representativos de los compuestos de acuerdo con la invención se indican en la Tabla 3:

Tabla 3: Efecto de relajación vascular *in vitro*

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nM]
1	571
2	3,6
4	0,3
13	0,1
14	41,8
15	0,2
16	15,5
18	0,4

B-4. Efecto broncodilatador *invitro* e *in vivo*B-4.1 Broncorrelajación *in vitro*

Se extirpan y se preparan anillos bronquiales (2-3 segmentos) de rata, ratón o cobayo y se montan individualmente cada uno en un par de ganchitos de forma triangular, abiertos en los extremos realizados de un alambre especial (Remanium®) de 0,3 mm de espesor. Cada anillo se coloca pretensado en 5 ml de baño de órganos con solución

Krebs-Henseleit tibia a 37 °C, gasificada con carbógeno. Los anillos bronquiales se contraen previamente con metacolina (1 µM), para después estudiar la broncorrelajación mediante la adición de concentraciones en aumento (10^{-9} a 10^{-6} M) de la sustancia de ensayo respectiva. Los resultados se evalúan como relajación porcentual en relación a la preconstricción producida por la metacolina.

5 B-4.2 Evaluación en ensayos de animales para estudiar el efecto de la broncoconstricción en el modelo de asma

10 Todos los animales (ratas, ratones) se tratan antes de iniciar el ensayo de provocación con una sonda esofágica o en forma inhalativa. De este modo los animales de los grupos de tratamiento recibieron la sustancia de ensayo, los animales de control recibieron de manera correspondiente una solución vehículo. Después de transcurrida la fase de espera, se anestesia a los animales y se los intuba. Tras la colocación de un catéter esofágico y alcanzar un estado estacionario de la respiración, en primer lugar se mide la función pulmonar antes de la provocación. Los parámetros de medición son entre otros la resistencia pulmonar (RL) y el cumplimiento dinámico (Cdyn) así como el volumen de la respiración (VT) y la frecuencia respiratoria (f). El almacenamiento de datos y la evaluación estadística se efectúa con programas informáticos desarrollados especialmente para estos ensayos de funcionamiento pulmonar (Notocord HEM).

15 Posteriormente, se lleva a cabo una exposición inhalativa definida de los animales de ensayo a metacolina (MCh) en aerosol (modelo de una broncoconstricción asmática inducida de manera no específica). Durante y 3 minutos después de la exposición se continúa con el registro de los parámetros del funcionamiento pulmonar. La concentración y la dosis de MCh en el aire de inhalación son controladas y supervisadas mediante un sistema de autorregulación desarrollada-control de dosis (mediante medición de la concentración de aerosol y del volumen por minuto). Cuando se alcanza la dosis objetivo, se finaliza el ensayo. Mediante el aumento de la resistencia y en comparación con el control positivo con tratamiento aparente, se determina el efecto inhibitorio de las sustancias de ensayo.

Estudio en el modelo de asma alérgico:

25 Se sensibiliza sistémicamente todos los animales salvo los del control positivo, con el alérgeno ovoalbúmina y el adyuvante (Alum). Al grupo de control negativo, en lugar de ello, se le administra solución salina fisiológica (NaCl). Después se efectúa la provocación de todos los grupos con ovoalbúmina. En el estudio se usan 6 grupos de tratamiento -2 sustancias de ensayo en 3 grupos de dosis respectivamente-, además se usa un grupo de referencia tratado por vía i.p. con dexametasona, un grupo de control negativo con tratamiento y provocación aparente y un grupo de control positivo provocado con ovoalbúmina. Protocolo de sensibilización, de tratamiento y de provocación: en el día 0, 14 y 21 se sensibiliza a todos los animales con ovoalbúmina y adyuvante por vía i.p., el control negativo recibe tratamiento con NaCl. El día 28 y 29 se realiza la provocación de los animales con una administración intratraqueal de una solución de ovoalbúmina. Las sustancias de ensayo se administran por vía intragastral o inhalativa 1 h antes de cada provocación con el alérgeno por vía intratraqueal. Un grupo de referencia recibe tratamiento con dexametasona por vía i.p. 18 h y 1 h antes de cada provocación intratraqueal con el alérgeno. Los grupos de control positivo y negativo se tratan correspondientemente con el vehículo.

Hiperreactividad de las vías respiratorias y respuesta inflamatoria:

En primer lugar, se estudia en los animales la hiperreactividad de las vías respiratorias respecto de estímulos no específicos. Para ello, aprox. 24 h tras la provocación con ovoalbúmina se efectúa una prueba de hiperreactividad en forma de una provocación inhalativa de metacolina incrementada progresivamente.

40 Se anestesia a los animales, se realiza la intubación orotraqueal y se mide la función pulmonar antes de la provocación mediante pletismografía corporal (incl. parámetros como volumen respiratorio, frecuencia respiratoria, cumplimiento dinámico y resistencia pulmonar). Después de finalizadas las mediciones se elabora la curva de efectividad de dosis para cada animal y se evalúa la hiperreactividad del control positivo respecto del control negativo o bien su inhibición respectiva en los grupos de tratamiento.

45 Después los animales fueron sacrificados de manera indolora, se extrajeron muestras de sangre y se realizó un lavaje pulmonar (BAL). A partir del líquido del lavaje se determina la cantidad total de células y la imagen celular diferencial incluida la cantidad de eosinófilos en el BAL. Las cantidades restantes de líquido de BAL primero se congelan. Después o eventualmente en otra ocasión se pueden determinar otros parámetros (p. ej., citocinas). El tejido pulmonar se reserva para un estudio histopatológico opcional.

50 B-5. Corazón con perfusión aislada según Langendorff

Se anestesian con Narcoren® (100 mg/kg) ratas Wistar macho (cepa HsdCpb:WU) con un peso corporal de 200-250 g. Después de abrir el tórax, se prepara el corazón, se corta y se conecta mediante cánulas por la aorta a un equipo Langendorff. Se realiza la perfusión retrógrada del corazón con una solución tampón de Krebs-Henseleit (gasificado con 95 % O₂ y 5 % CO₂, pH 7,4, 35°C; composición en mmol/l: NaCl 118; KCl 3; NaHCO₃ 22; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 1,8; glucosa 10; piruvato de sodio 2) con 9 ml/min de flujo constante. Para el registro de la fuerza de

contracción del corazón se introduce por una abertura en la aurícula izquierda un globo realizado de plástico delgado lleno con agua y fijado a un tubo de PE, en el ventrículo izquierdo. Se conecta el globo con un dispositivo de registro de presión. La presión diastólica final se ajusta a 5-10 mmHg mediante el volumen del balón. La presión de perfusión se detecta mediante un segundo dispositivo de registro de presión. Los datos son enviados y registrados a través de un refuerzo de puente a una computadora.

Después de 40 min de tiempo de equilibrado, se adiciona la sustancia de ensayo respectiva con una concentración final de 10^{-7} mol/l de la solución de perfusión durante 20 minutos, lo que produce una reducción de la presión de perfusión como signo de la dilatación coronaria. Después se realiza la perfusión de los corazones durante otros 120 minutos sin sustancia de ensayo (fase de lavado). Para la determinación de la reversibilidad del descenso de presión de la perfusión (Wash out-Score), se representa el valor de la presión de perfusión al cabo de 60 min de la fase de lavado en relación al máximo descenso de la presión de perfusión causado por la sustancia de ensayo, y en forma porcentual. El índice (Wash out-Score) así obtenido se evalúa como medida del tiempo de permanencia de la sustancia de ensayo en el lugar de acción.

B-6. Hemodinámica en cerdos anestesiados

Se usan minicerdos Göttinger Ellegaard (Ellegaard, Dinamarca), sanos, de 2-6 kg de peso, de ambos sexos. Los animales fueron sedados mediante la administración i.m. de aprox. 25 mg/kg de ketamina y aprox. 10 mg/kg de azaperona. La inducción de la anestesia se efectuó por administración i.v. de aprox. 2 mg/kg de ketamina y aprox. 0,3 mg/kg de midazolam. Para la mantención de la anestesia se aplicó por vía i.v. aprox. 7,5-30 mg/kg/h de ketamina y aprox. 1-4 mg/kg/h de midazolam (velocidad de infusión 1-4 ml/kg/h) así como aprox. 150 µg/kg/h de bromuro de pancuronio (p. ej., Pancuronium-Actavis). Después de la intubación se ventilaron los animales artificialmente usando un respirador con volumen de respiración constante (10-12 ml (kg, 35 respiraciones/min; Avea®, Viasys Healthcare, EE. UU. o Engström Carestation, GE Healthcare, Friburgo, Alemania), de modo que se alcanza una concentración endotelial de CO₂ de aprox. 5 %. La ventilación se efectuó con el aire ambiental, enriquecido con aprox. 40 % de oxígeno (oxigenación normal), y se adecuó de manera tal que se logra una presión final de expiración de 5 cm de columna de agua. Para la medición de los parámetros hemodinámicos, como p. ej., presión pulmonar-arterial (PAP), presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (HR), se colocan catéteres en la A. carotis para la medición de la presión arterial y un catéter Swan-Ganz® a través de la V. jugularis en la arteria pulmonar. Las señales hemodinámicas se registran y se evalúan mediante registradores de presión (Combitransducer, B. Braun, Melsungen, Alemania) / amplificadores y Ponemah® como software de registro de datos.

Después de finalizada la instrumentación de los animales, y a los fines de aumentar la presión pulmonar-arterial, se inicia una infusión permanente con un análogo de tromboxano A₂. Se realiza la infusión de aprox. 0,3-0,75 µg/kg/min de 9,11-didesoxi-9α,11α-epoximetanoprostaglandina F_{2α} (U-44069; Sigma, cat. N° D0400, o Cayman Chemical Company, cat. N° 16440), disuelto en solución salina fisiológica, a los efectos de lograr un aumento de la presión pulmonar-arterial media a valores por encima de 25 mmHg. Tras 30 minutos de iniciada la infusión se produce una estabilización y se inicia el experimento.

Las sustancias de ensayo se administran mediante infusión por vía i.v. o por inhalación. Para preparar la solución de inhalación se procede de la siguiente manera: para preparar la solución madre (300 µg/kg) para un animal de 4 kg de peso, se pesan 1,2 mg del compuesto de ensayo y se disuelve en 3 ml de volumen total (1 % DMSO, 99 % de solución de ácido cítrico al 0,2 %, lejía sódica 1 N para ajustar el valor de pH a 8). La solución después se diluye con ácido cítrico al 0,2 %, que previamente se ajustó con lejía sódica a un valor de pH 8, hasta alcanzar la concentración usada. En cada ensayo, por cada animal de 4 kg se nebulizan 3 ml de la solución del compuesto de ensayo por medio del sistema de nebulización Aeroneb® Pro en la rama del tubo inhalativo del circuito de respiración. El tiempo medio de nebulización es de aprox. 7 minutos después de iniciada la nebulización.

B-7. Administración inhalativa de los activadores de GCs modelos de animales con HPA

Los ensayos se realizaron en minicerdos Göttinger anestesiados, en ratas anestesiadas o en perros despiertos instrumentados por telemetría. Se induce la hipertensión pulmonar aguda, p. ej., mediante infusión de un análogo del tromboxano A₂, mediante tratamiento de hipoxia aguda o de varias semanas y/o por administración de monocrotalina. La nebulización de las sustancias de ensayo se efectúa usando un sistema de nebulización Nebutech® o Aeroneb® Pro, por medio de dispositivos de aplicación de polvo y/o de solución para la aplicación intratraqueal experimental (Liquid MicroSprayer®, Dry Powder Insufflator™, MicroSprayer®, Penn-Century Inc., Wyndmoor, PA, EE. UU.) o tras la nebulización de sólidos que son conectados a la rama del tubo de inspiración de la respiración. Las sustancias se usan en relación con la estructura molecular como sólidos o soluciones. Las señales hemodinámicas son registradas y evaluados mediante dispositivos de registro de presión / intensificadores (Combitransducer B. Braun, Melsungen, Alemania o CardioMEMS Inc., Atlanta, GA, EE.UU.) y Ponemah® o CardioMems® como software de registro de datos. Después de ensayos de tiempo prolongado (p. ej., en ratas con monocrotalina) también se puede efectuar una evaluación histológica.

B-8. Medición radiotelemétrica de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en ratas despiertas

Para las mediciones descritas a continuación realizadas en ratas despiertas se usa un sistema telemétrico de la empresa Data Sciences International DSI, EE.UU., que se puede obtener en el mercado. El sistema se compone de 3 componentes principales: (1) transmisores implantables (Physiotel® transmisores de telemetría), (2) receptores (Physiotel® receiver) conectados por medio de un multiplicador (DSI Data Exchange Matrix) con una (3) computadora de adquisición de datos. El equipo telemétrico permite un registro continuo de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en animales despiertos en su entorno habitual.

Los estudios se realizaron en ratas Wistar hembras adultas con un peso corporal >200 g. Los animales de ensayo después del implante del transmisor se mantienen en forma individual en jaulas Makrolon tipo 3. Tienen libre acceso a alimento estándar y agua. El ritmo día/noche en el laboratorio de ensayo se alterna mediante la iluminación ambiental a las 6:00 de la mañana y a las 19:00 de la tarde.

Implante de transmisores:

Los transmisores telemétricos (TA11 PA-C40, DSI) usados son implantados quirúrgicamente en condiciones asépticas a los animales de ensayo al menos 14 días antes de realizarse el primer ensayo. Los animales así instrumentados pueden usarse repetidas veces después de haber sanado la herida y la incorporación del implante.

Para el implante se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal®, Sanofi, 50 mg/kg i.p.), se afeitan en el abdomen y se desinfectan. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba se coloca el catéter de medición del sistema por encima de la bifurcación hacia craneal en la Aorta descendens y se fija con adhesivo tisular (VetBond™, 3M). La carcasa del transmisor se fija intraperitoneal a la musculatura de la pared abdominal y se cierra la herida por capas. Después de la cirugía se administra un antibiótico (Oxitetraciclina®, 10 %, 60 mg/kg s.c., 0,06 ml/100 g de peso corporal, Beta-Pharma GmbH, Alemania) para prevenir infecciones, así como un analgésico (Rimadyl®, 4 mg/kg s.c., Pfizer, Alemania).

Sustancias y soluciones:

Salvo que se haya descrito lo contrario, las sustancias a analizar se administran en forma oral respectivamente a un grupo de animales (n = 6) por sonda traqueal. De acuerdo con un volumen de aplicación de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de ensayo en mezclas adecuadas de disolventes o se suspenden en tilosa al 5 %. Como control se usa un grupo de animales tratados con disolvente.

Desarrollo del ensayo:

El sistema de medición telemétrica está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra bajo un número de ensayo.

A las ratas instrumentadas incluidas en el sistema se asignó respectivamente una antena de recepción propia (1010 Receiver, DSI). Los transmisores implantados pueden activarse desde el exterior mediante un interruptor magnético instalado y se conmutan para emitir durante la realización del ensayo. Las señales emitidas pueden ser registradas online mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) y ser procesadas correspondientemente. El archivo de los datos se efectúa respectivamente en un archivo creado a tal fin que se identifica con el número de ensayo.

En el desarrollo estándar se mide cada vez durante 10 segundos: (1) tensión arterial sistólica (SBP), (2) tensión arterial diastólica (DBP), (3) tensión arterial media (MAP) y (4) la frecuencia cardíaca (HR).

El registro de los valores de medición se repite mediante control computarizado en intervalos de 5 minutos. Los datos fuente recogidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente (Ambient Pressure Reference Monitor, APR-1) y se archivan como datos individuales. En la documentación de la empresa fabricante (DSI) se indican otros detalles.

Salvo que se haya descrito lo contrario, la administración de las sustancias de prueba se efectúa el día del ensayo a las 9:00 horas. Después de la administración se miden los parámetros antes descritos durante 24 horas.

Evaluación:

Después de finalizado el ensayo se clasifican los datos individuales recogidos mediante el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor en blanco se fija el momento de 2 horas antes de la aplicación de la sustancia, de modo que el conjunto de datos seleccionado comprende el período de las 7:00 horas del día del ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

Los datos se equiparan durante un tiempo preestablecido mediante la determinación del valor medio (valor medio de 15 minutos) y se transfieren como archivo de texto a un soporte de datos. Los valores de medición preclasificados y comprimidos de ese modo se transfieren a los formularios Excel y se representan en forma tabular. El archivo de los

datos recogidos se efectúa para cada día de ensayo en un archivo individual identificado con el número de ensayo. Los resultados y los protocolos de ensayo se clasifican en soporte papel por números y se archivan en carpetas.

Bibliografía:

- 5 K. Witte, K. Hu, J. Swiatek, C. Müssig, G. Ertl y B. Lemmer, *Experimental heart failure en rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling*, Cardiovasc. Res. 47 (2), 350-358 (2000).

B-9. Verificación del potencial de desaturación de sustancias (discrepancia de ventilación-perfusión)

Se usan cerdos enanos Göttinger Ellegaard (Ellegaard, Dinamarca), sanos, de 4-5 kg de peso, de ambos sexos. Los animales fueron sedados mediante la administración i.m. de aprox. 25 mg/kg de ketamina y aprox. 10 mg/kg de azaperona. La inducción de la anestesia se efectuó por administración i.v. de aprox. 2 mg/kg de ketamina y aprox. 0,3 mg/kg de midazolam. Para la mantención de la anestesia se aplicó por vía i.v. aprox. 7,5-30 mg/kg/h de ketamina y aprox. 1-4 mg/kg/h de midazolam (velocidad de infusión 1-4 ml/kg/h) así como aprox. 150 μ g/kg/h de bromuro de pancuronio (p. ej., Pancuronium-Actavis). Después de la intubación se ventilaron los animales artificialmente usando un respirador con volumen de respiración constante (50-60 ml, 30 respiraciones/min; Avea[®], Viasys Healthcare, EE. UU. o Engström Carestation, GE Healthcare, Friburgo, Alemania), de modo que se alcanza una concentración endotelial de CO₂ de aprox. 5 %. La ventilación se efectuó con el aire ambiental, enriquecido con aprox. 40 % de oxígeno (oxigenación normal), y se adecúa de manera tal que se logra una presión final de expiración de 5 cm de columna de agua. Para la medición de los parámetros hemodinámicos, como p. ej., presión pulmonar-arterial (PAP), presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (HR), se colocan catéteres en la A. carotis para la medición de la presión arterial y un catéter Swan-Ganz[®] a través de la V. jugularis en la arteria pulmonar. Las señales hemodinámicas se registran y se evalúan mediante registradores de presión (Combitransducer, B. Braun, Melsungen, Alemania) / amplificadores y Ponemah[®] como software de registro de datos. Se coloca un catéter de oximetría 4 French (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EE. UU.) en la arteria femoral izquierda y se lo conecta con un monitor de vigilancia (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EE. UU.), a fin de medir la saturación de oxígeno arterial (SaO₂).

Se miden de manera continua todos los parámetros hemodinámicos; para la evaluación se calculan los valores medios de intervalos estables de como mínimo 1 min (en valores extremos, p. ej., aumento máximo de PAP) y/o 3 min (en condiciones basales). Los gases de la sangre (Stat Profile pHox plus L; Nova Biomedical, Waltham, MA, EE. UU.) se determinan 3 min después del inicio de cada ciclo de oclusión bronquial unilateral. Se logra una ventilación pulmonar individual del lado derecho, cuando se hace avanzar el tubo traqueal dentro del bronquio principal derecho y el lado izquierdo del pulmón cerrado a la ventilación mediante el inflado de un globo. La colocación del tubo se confirma mediante auscultación. En cada animal se realizan varios ciclos de ventilación individual de 10 min de duración, interrumpidos respectivamente por 30 minutos de ventilación bilateral. Los primeros ciclos se usan como ciclos de control para garantizar la reproducibilidad de los ciclos. A continuación se mide la influencia de disolventes (vehículos) y la sustancia de ensayo disuelta en ellos tras administración intravenosa y/o inhalativa, respecto de los siguientes parámetros principales: presión arterial (PA), presión pulmonar-arterial (PAP) y saturación de oxígeno arterial (SaO₂). El objetivo del empleo del modelo animal es identificar una sustancia que provoque la mayor reducción posible del PAP o bien del incremento de PAP causado por hipoxia (efecto deseado), sin que por ello se produzca un aumento de la desaturación de oxígeno debido a la dilatación de arterias pulmonares en áreas pulmonares no ventiladas (efecto no deseado).

Bibliografía:

- 40 E.M. Becker et al., "V/Q mismatch" bei sekundärer pulmonärer Hypertonie - Riociguat im Vergleich, Pneumologie 65 (Suppl. 2), S122-S123 (2011).

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

45 Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

50 Preparación:

La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) de PVP en agua. Los gránulos se secan y se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se

presiona con una prensa de compresión convencional (para el formato del comprimido véase lo anterior). El valor guía usado para la compresión es una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión para administración oral:

Composición:

- 5 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel* (goma xantano de FMC, Pennsylvania, EE.UU) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

- 10 El Rhodigel se suspende en etanol; el compuesto de acuerdo con la invención se adiciona a la suspensión. Se adiciona agua mientras se agita. La mezcla se agita durante aprox. 6 horas hasta que haya finalizado la expansión del Rhodigel.

Solución para administración oral:

Composición:

- 15 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato mientras se agita. La operación de agitación continúa hasta que se haya completado la disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

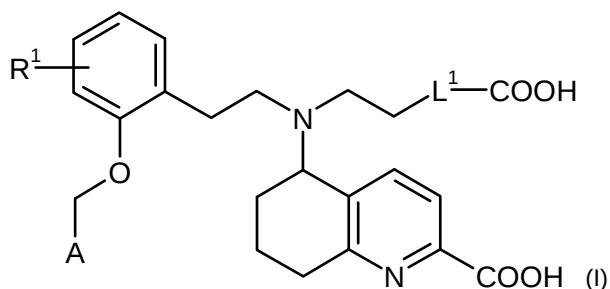
- 20 Solución i.v.:

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve a una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ej., solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyectables estériles y libres de pirógenos.

25

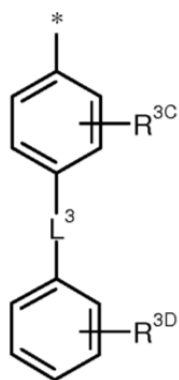
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en el que

- 5 R^1 representa hidrógeno o flúor,
 L^1 representa etan-1,2-diilo o 1,4-fenileno,
 y
 A representa un grupo de la fórmula



10 en la que

- * indica el punto de enlace respectivo al resto de la molécula,
 L^3 significa un enlace, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,

y

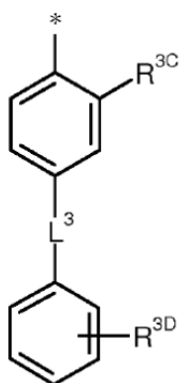
- 15 R^{3C} significa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi y trifluorometoxi,

y R^{3D} significa un sustituyente seleccionado del grupo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi y trifluorometoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- 20 R^1 representa hidrógeno o flúor,
 L^1 representa etan-1,2-diilo o 1,4-fenileno,
 y
 A representa un grupo de la fórmula



en la que

* indica el punto de enlace respectivo al resto de la molécula,

L^3 significa un enlace, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$,

5 R^{3C} significa flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

y

R^{3D} significa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

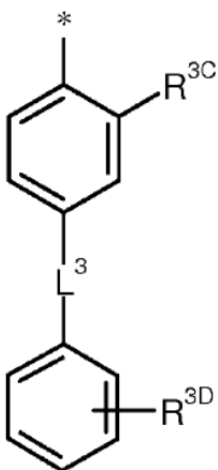
3. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

10 R^1 representa hidrógeno o flúor,

L^1 representa etan-1,2-diilo o 1,4-fenileno,

y

A representa un grupo de la fórmula



15 en la que

* indica el punto de enlace respectivo al resto de la molécula,

L^3 significa un enlace, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$,

R^{3C} significa flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

y

R^{3D} significa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

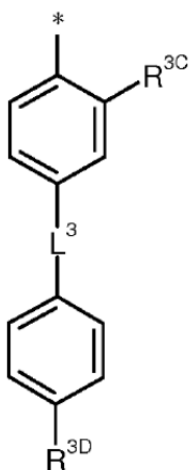
4. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que

R^1 representa hidrógeno o flúor,

5 L^1 representa etan-1,2-diilo o 1,4-fenileno,

y

A representa un grupo de la fórmula



en la que

10 * indica el punto de enlace respectivo con el resto de la molécula,

L^3 significa un enlace o $-CH_2-CH_2-$,

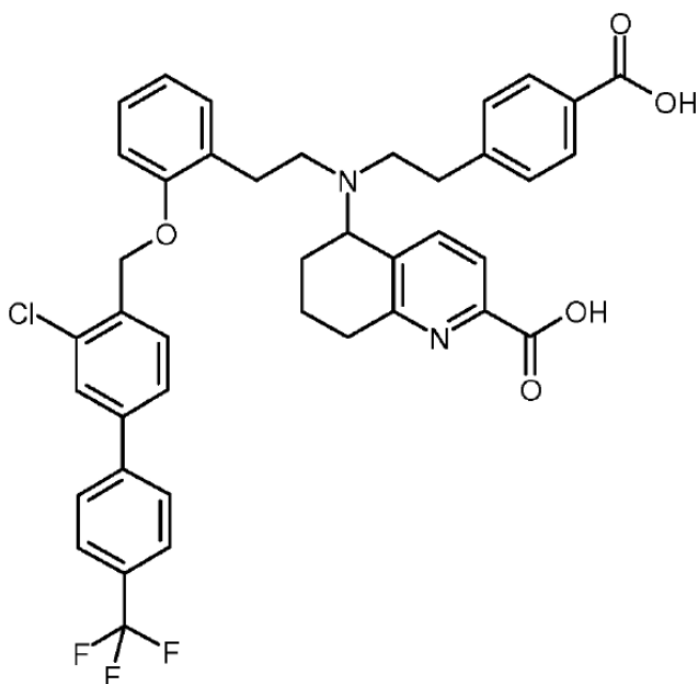
R^{3C} significa cloro,

y

R^{3D} significa hidrógeno, flúor o trifluorometilo,

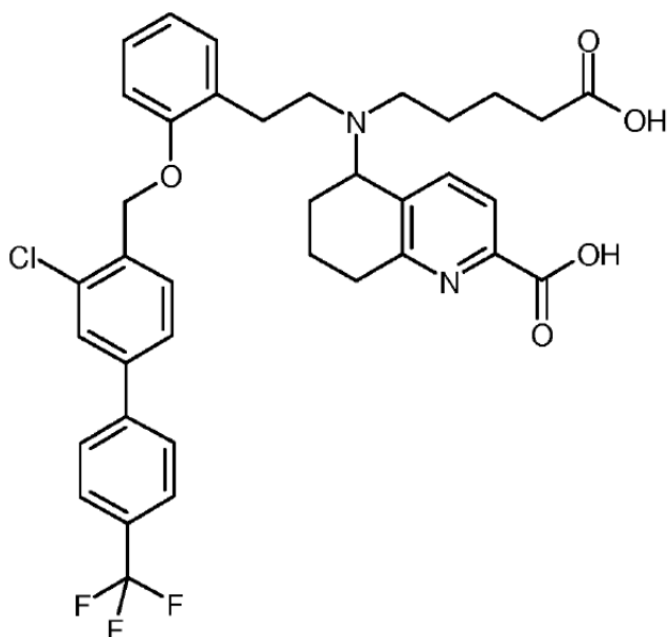
15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Ácido 5-[[2-(4-carboxifenil)etil][2-(2-[[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi]-fenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico de la fórmula siguiente



así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Ácido 5-{{(4-Carboxibutil)[2-{{[3-cloro-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metoxi}fenil}etil)-amino}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico de fórmula siguiente

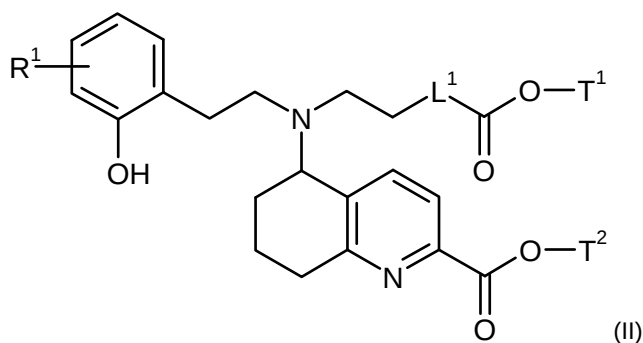


5

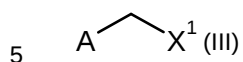
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

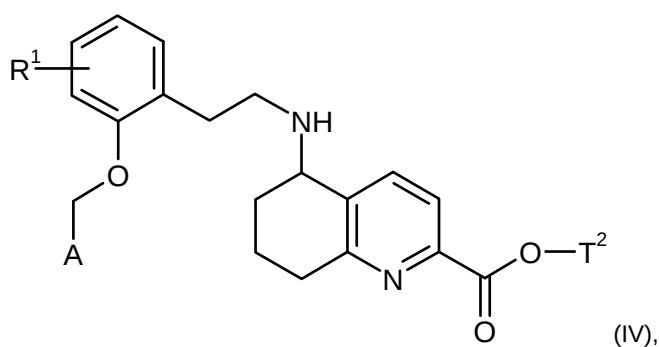
[A] se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



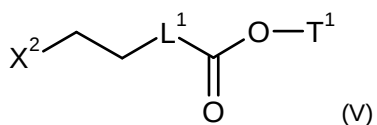
en la que R¹ y L¹ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 6 y
T¹ y T² son iguales o diferentes y representan alquilo (C₁-C₄),
en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



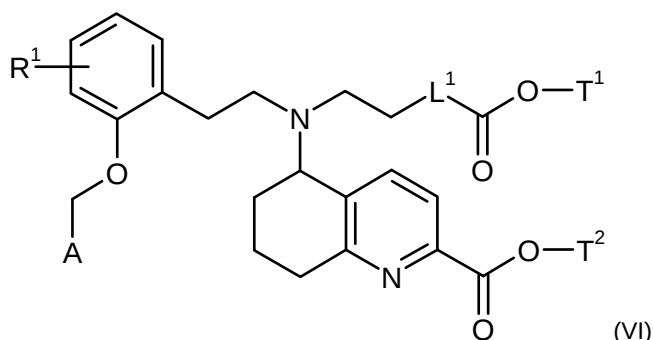
en la que A tiene los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 6 y
X¹ representa un grupo saliente como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,
o
[B] se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



10 en la que R¹ y A tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 6 y
T² representa alquilo (C₁-C₄),
en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (V)



15 en la que L¹ tiene los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 6,
T¹ representa alquilo (C₁-C₄),
y
X² representa un grupo saliente como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,
y el compuesto resultante en cada caso de la fórmula (VI)



en la que R^1 , A, L^1 , T^1 y T^2 tienen los significados que se indicaron antes,

a continuación se transforma mediante hidrólisis de los grupos éster $-C(O)OT^1$ y $-C(O)OT^2$ en el correspondiente ácido dicarboxílico de la fórmula (I)

- 5 y dado el caso se separan los compuestos de fórmula (I) así obtenidos en sus enantiómeros y/o diaestereómeros y/o dado el caso se los transforma con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.
8. Compuesto como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 10 9. Compuesto como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, para usarse en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, enfermedades tromboembólicas, isquemias, enfermedades vasculares, trastornos microcirculatorios, insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.
- 15 10. Uso de un compuesto como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, enfermedades tromboembólicas, isquemias, enfermedades vasculares, trastornos microcirculatorios, insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.
11. Medicamentos que contienen un compuesto como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con uno o varios adyuvantes inertes, no tóxicos y adecuados para uso farmacéutico.
- 20 12. Medicamentos que contienen un compuesto como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con uno o varios otros principios activos adicionales seleccionados del grupo que se compone de nitratos orgánicos, donantes de NO, inhibidores de PDE5, análogos de prostaciclina, agonistas de receptores IP, antagonistas del receptor de endotelina, estimuladores de la guanilatociclasa, inhibidores de la tirosina quinasa, agentes de acción antiobstructiva, agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores, agentes antitrombóticos, agentes hipotensivos y modificadores del metabolismo lipídico.
- 25 13. Medicamentos de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12 para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, enfermedades tromboembólicas, isquemias, enfermedades vasculares, trastornos microcirculatorios, insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.