



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

03-35403

54 TÍTULO Derivados de 2,6 Quinolizino y 2,6-Naftilo,
Proceso para su preparación y sus usos

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGK 31/47, Colc 13/24

71 SOLICITANTE UCB, SA

DOMICILIO Bruselas Bélgica

74. APODERADO Bernio Carlos Duque

22 BOGOTÁ, D C.,

**12
QP**

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 035403

Expediente: 035403
Fecha (A.M): 28-04-2003 11:11:11
Tramite: 1.2 PATENTES 2.1 (28/04/2003) 411 PRESENTAC
Dependencia: DNE. DIRECCION DE ASUNTOS LEGALES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

SOLICITUD DE



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: UCB, S.A.
Dirección: Allée de la Recherche 60, B-1070
Bruxelles, Bélgica
Nacionalidad o Domicilio: Bélgica
Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE
Dirección: Cra. 7 No 16-56 Piso 9
Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Cual

Número 170.322 TP 1003

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Mane-Agnès Lassoie Laurent Knerr Thierry Demande, Defaies Francoise De
Laveleye Thierry Kogej Luc Quere
Dirección: 4 Chemin du Bois de Clabecq, B-1440 Braine-le-Chateau Bélgica, 68 Bte 4 rue
de la Libération B-1440 Braine-le-Chateau Bélgica, 40 rue de l'Abbaye (SG) B-7339
Saint-Ghislain Bélgica; 38 Avenue Beau Séjour B-1180 Bruxelles, Bélgica 38 Clos du
Sadin B-1420 Braine-l'Alleud, Bélgica 63 rue du 8 Septembre, B-6767 Dampicourt,
Bélgica (Respectivamente)
Nacionalidad o Domicilio: Bélgica

5 Título (54): DERIVADOS DE 2,6-QUINOLINO Y 2,6-NÁFTILO. PROCESOS PARA SU
PREPARACIÓN Y SUS USOS

6 Clasificación Internacional (51) A61K31/47, C07C15/24

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

30-04-2002

(31) Número de Solicitud

02009746.5

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

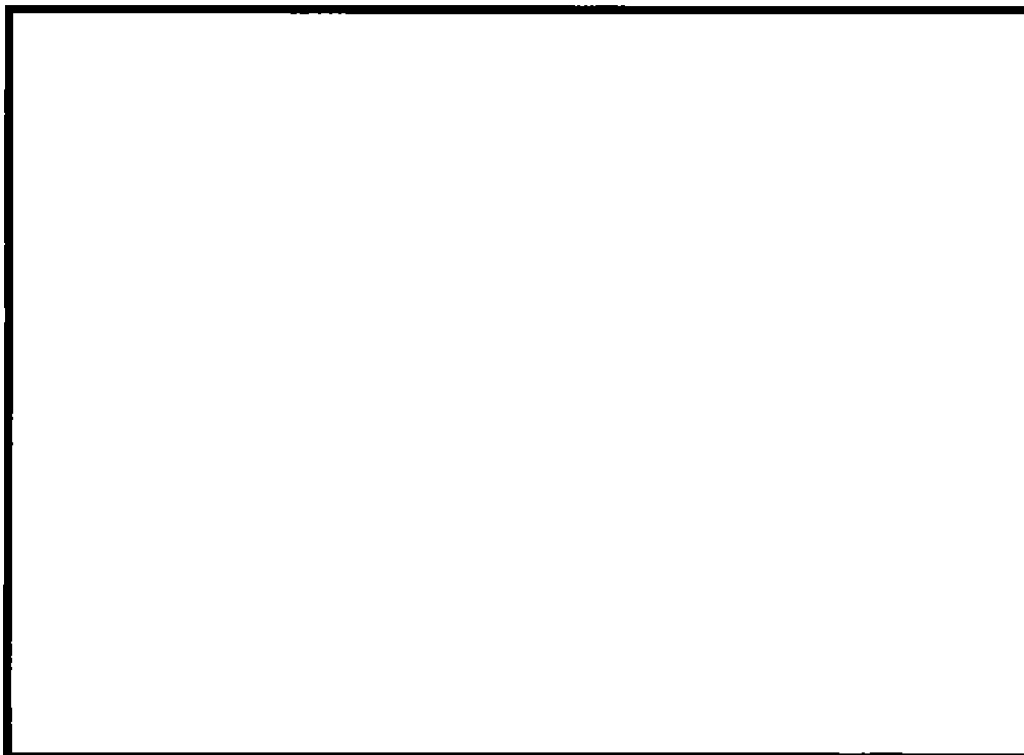
9 Comprobante de pago No. 03-26.861 y 03-13.408

Fecha 28-04-2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. \$112.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Protocolo No. 17161
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Resumen.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios. (Informales)
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

5. PERIENCIA Y CREDITO

Radicación : 03335/03

Folios: 157

Fecha (C.A.): 22-02-2003

Trámite : C.2 P. ENTES D

REGISTRO 411 PRESENTAC

Dependencia: 8520 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

m rcio
ENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 13,408
FECHA : FEBRERO 21 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7421737	21/02/2003	3,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	112,000.00
TOTAL :			\$ 112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 26,861
FECHA : ABRIL 13 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5323804	13/04/2003	27,780,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5
X

RWS Group plc de Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, Inglaterra, por la presente declara que a su mejor saber y entender lo que sigue, documento preparado por uno de sus traductores competentes y que tiene conocimiento de las lenguas inglesa y española, es una traducción verdadera y exacta del documento en lengua inglesa que acompaña esta traducción.

Firmada en el día 9 de abril de 2003



S. ANTHONY

Directora

Para RWS Group plc

**DERIVADOS DE 2,6-QUINOLINILO Y 2,6-NAFTILO, PROCESOS PARA
SU PREPARACIÓN Y SUS USOS**

La presente invención se refiere a derivados de 2,6-quinolinilo y 2,6-naftilo, procesos para su preparación,
5 composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como productos farmacéuticos.

Durante el proceso inflamatorio, los glóbulos blancos de la sangre infiltran el tejido extravascular.

Este reclutamiento en áreas de inflamación implica
10 la fijación de leucocitos al endotelio seguida por su trans migración en el tejido. Cada paso de este proceso está mediado por interacciones específicas entre moléculas de adhesión presentes en la superficie celular de los leucocitos y sus contra-ligandos expresados en las
15 proteínas del endotelio, el epitelio y la matriz vascular (B.S. Bochner en Allergy Principles and Practice, E. Middleton et al, Eds. St Louis: Mosby, 1998, 94-107).

Las moléculas de adhesión expresadas en los leucocitos pueden sub-dividirse en grupos diferentes de
20 acuerdo con sus estructuras. Los dos grupos principales son la familia de las selectinas o sus ligandos y la familia de las integrinas. Los diferentes patrones y niveles de expresión de estas moléculas en diferentes subconjuntos de leucocitos pueden explicar, en cierto
25 grado, el patrón diferencial de reclutamiento de los leucocitos en los tejidos inflamados (B.S. Bochner et al., Immunological Reviews (2001), 179, 5-15).

Durante el paso inicial de migración desde la sangre, los leucocitos sufren ligadura y volteo, los
30 cuales están mediados principalmente por la interacción de selectinas con sus contra-ligandos carbohidratos. Se ha comunicado que para algunos leucocitos, especialmente los eosinófilos, la interacción de la integrina $\alpha 4 \beta 1$ con su ligando endotelial estabiliza el volteo y mejora la
35 detención celular (J. Kitayama, J. Immunol. (1997), 159, 3929-3939).

7
X

La adhesión firme siguiente al endotelio y la dispersión de las células están mediados por la interacción de las integrinas leucocitarias con moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas expresadas en el endotelio activado. Este paso requiere la activación de los leucocitos por sustancias quimio-atrayentes u otros factores producidos en estrecha proximidad al endotelio o por interacción directa con él. Dicha activación conduce a un aumento de afinidad y/o expresión de la integrina, lo que da como resultado una fijación incrementada a los contra-ligandos endoteliales. La rápida y reversible regulación ascendente de estas moléculas hace posible que las células se adhieran, se desprendan y migren.

Subsiguientemente, los leucocitos transmigran al tejido, un proceso que está influenciado también por la interacción de integrinas con sus ligandos endoteliales.

Una vez en el compartimiento extravascular, las células pueden permanecer como residentes en el tejido, un proceso mantenido por la interacción de integrinas con las proteínas de la matriz. Las células pueden sufrir también apoptosis, proceso que puede verse inhibido por la interacción integrinas/proteínas de la matriz (A.R.E. Anwar et al, J. Exp. Med. (1993), 177, 839-843).

Las integrinas son glicoproteínas hetero-dímeras de la membrana compuestas de subunidades α y β asociadas no covalentemente en combinaciones que determinan la especificidad de ligandos. Hasta ahora se han identificado 15 cadenas α y 8 cadenas β , y 13 integrinas diferentes se expresan en los leucocitos. Las subfamilias $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 7$ están implicadas en la adhesión celular al endotelio.

La integrina $\alpha 4 \beta 1$ (denominada también VLA-4 o Very Late Antigen-4 y designada CD49d/CD29) se expresa predominantemente en eosinófilos, linfocitos, monocitos y basófilos. Se fija fundamentalmente a la molécula de

~~8~~

adhesión VCAM-1 de la superficie de las células vasculares que se expresa en el endotelio en respuesta a las citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 y selectivamente IL-4 e IL-13) y a la proteína de la matriz extracelular fibronectina.

Dado que VLA-4 no se expresa en los neutrófilos circulantes, que son la primera defensa contra la infección, es una diana atractiva para el control farmacológico de las enfermedades inflamatorias.

Varios estudios han demostrado que VLA-4 está implicada en enfermedades alérgicas tales como el asma, y que el bloqueo de su función es beneficioso.

El asma se caracteriza por la acumulación de eosinófilos y linfocitos en el tejido bronquial. El análisis inmuno-histológico de la sub-mucosa bronquial obtenida de pacientes asmáticos reveló que VLA-4 se expresa fuertemente en eosinófilos y linfocitos T infiltrados (V. Bocchino et al, Allergy Clin. Immunol. (2000), 105, 65-70; K. Tomita, Clin. Exp. Allergy (1997), 27, 664-671; Y. Okhawara, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. (1995), 12, 4-12). La sobre-expresión de VCAM-1 se consignó en biopsias bronquiales de individuos asmáticos alérgicos en comparación con los normales (P. Gosset et al, Int. Arch. Allergy Immunol. (1995), 106, 69-77). Experimentos de cambio de alérgenos han demostrado que varias moléculas de adhesión, que incluyen VCAM-1, están reguladas en sentido creciente después de la exposición, y que esta expresión incrementada está correlacionada con la infiltración de eosinófilos en el espacio tisular (J. Zangrilli et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med. (1995), 151, 1346-1353; T. Fukuda, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. (1996), 14, 84-94).

En varios modelos animales de asma alérgica, se ha demostrado que el bloqueo de VLA-4 con anticuerpos monoclonales reduce los números de eosinófilos y linfocitos en el fluido bronco-alveolar (BAL). Algunos

9
X

experimentos han demostrado que, en cobayos y ratas, el tratamiento con un anticuerpo monoclonal de VLA-4 inhibe, o bien la respuesta en la última fase, o la hiperreactividad de las vías aéreas observada en estos modelos con una disminución concomitante en la acumulación de eosinófilos en el tejido bronquial (M. Protelani, J. Exp. Med. (1994), 180, 795-805; H.A. Rabb et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med. (1994), 149, 1186-1191; H. Sagara, Int. Arch. Allergy Immunol. (1997), 112, 287-294). En un modelo de oveja, un anticuerpo monoclonal de VLA-4 inhibía la respuesta en la fase final con una reducción moderada en el número de eosinófilos BAL (W.M. Abraham et al, J. Clin. Invest. (1994), 93, 776-787). En un modelo de asma alérgica de ratón, el bloqueo intrapulmonar de VLA-4 reducía la hipersensibilidad y la liberación de la citoquina Th2, en tanto que el bloqueo de VLA-4 en los leucocitos circulantes reducía el número de eosinófilos en el fluido BAL (W.R. Henderson et al, J. Clin. Invest. (1997), 100, 3083-3092).

Coherentemente con estas observaciones, los ratones deficientes en VCAM no lograban desarrollar eosinofilia pulmonar después de exposición a ovoalbúmina (J.-A. Gonzalo et al, J. Clin. Invest. (1996), 10, 2332-2345).

Varios estudios in vitro e in vivo han indicado un papel importante de la VLA-4 en otras patologías inflamatorias mediadas por adhesión celular, con inclusión de esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide (RA), aterosclerosis o enfermedad inflamatoria del intestino.

Se ha demostrado que la inhibición de la función de VLA-4 utilizando anticuerpos monoclonales en una diversidad de modelos de inflamación en animales es beneficiosa (R.R. Lobb, J. Clin. Invest. (1994), 94, 1722-1728).

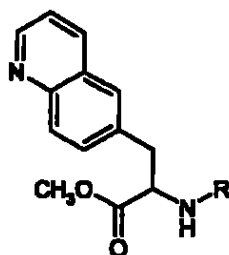
La migración de los linfocitos T al sistema nervioso central es un suceso importante en la patogénesis de la esclerosis múltiple. El camino de adhesión VCAM-1/VLA-4 parece ser de importancia fundamental (B. Cannella et al, 5 Ann. Neurol. (1995), 37, 424-435; I. Elovaara et al, Arch. Neurol. (2000), 57, 546-551; S. Lujan et al, Mult. Scler. (1998), 4, 239-242). En un modelo de encefalomiелitis alérgica experimental, que mimetiza la MS, el tratamiento con un anticuerpo monoclonal contra 10 VLA-4 redujo tanto los parámetros clínicos como los histopatológicos (E. Keszthelyi et al, Neurology (1996), 47, 1053-1059).

La artritis reumatoide se caracteriza por la infiltración de células mononucleares en el tejido 15 sinovial. Se cree que la interacción de VLA-4 con VCAM-1 y con la fibronectina alternativa empalmada que contiene la región CS1 media el reclutamiento, la retención y la activación de células portadoras de VLA-4 en las articulaciones inflamadas (P.P. Sfikakis, Clin. 20 Rheumatol. (1999), 18, 317-327). El tratamiento con un anticuerpo monoclonal contra VLA-4 redujo significativamente la formación de edema en un modelo animal de poliartritis (que comparte características con RA (A. Inaro, Lab. Invest. (2000), 80, 73-80)) y la 25 infiltración tisular de células inflamatorias en la cápsula articular inflamada de la rodilla en la rata (V. Finkenauer, Microcirculation (1999), 6, 141-152).

El tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti- $\alpha 4$ tiene un efecto beneficioso en el modelo de la colitis 30 del tamarino del junco algodónoso (D.K. Podolsky, J. Clin. Invest. (1993), 92, 372-380).

Inhibidores específicos de la interacción de VLA-4 con sus ligandos VCAM-1 o fibronectina pueden ser 35 eficaces en el tratamiento del asma y otros trastornos inflamatorios.

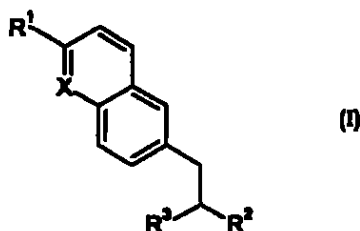
La solicitud de patente internacional WO0015612-A1 da a conocer compuestos que tienen una fórmula general



en la cual R representa ciertos sustituyentes tales como hidrógeno, -COOH, -COOalquilo. Estos compuestos se pueden utilizar como compuestos intermedios en una preparación de compuestos farmacéuticos, pero no se pretende utilidad farmacéutica alguna para ellos como tales.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que algunos análogos de estos compuestos demuestran propiedades terapéuticas.

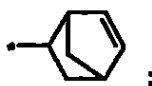
En un aspecto, la invención proporciona por consiguiente un compuesto que tiene la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la cual

X es N o CH;

R¹ es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterociclo-alquilo, o un oxi-derivado, o un grupo de fórmula:

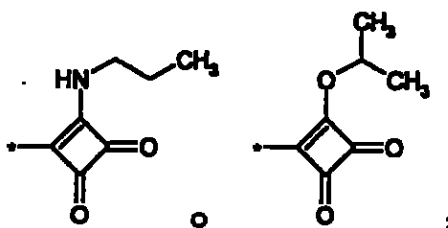


R² es -NR⁴R⁵, -OR⁴ o -C(=O)NR⁵R⁶;

R³ es tetrazol, -CN, -CH₂OH o -CO-R⁷;

12

R^4 es H, $-G^1-R^8$, o un grupo de fórmula:



R^5 es H, Cl-4-alquilo; o $-NR^4R^5$ representa un heterociclo o $-N=CR^9R^{10}$;

5 R^6 es arilo, heterociclo, cicloalquilo o aralquilo;
 R^7 es hidroxil, amino, hidroxilamino, un oxi-derivado o un amino-derivado;

G^1 es CO, CH_2 , SO_2 ;

10 R^8 es arilo, heterociclo, cicloalquilo, aralquilo o $-NH$ -arilo;

R^9 es arilo; y

R^{10} es éter;

15 con la condición de que cuando X es CH, entonces R^1 es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterociclo-alquilo o un grupo de fórmula:



20 con la condición de que, cuando X es CH, R^1 es cicloalquilo, R^2 es $-NR^4R^5$, R^3 es $-CO-R^7$, R^4 es H o $-G^1-R^8$, R^5 es H, Cl-4-alquilo, G^1 es CO, CH_2 , SO_2 , R^8 es un grupo fenilo, cicloalquilo o $-NH$ -fenilo opcionalmente sustituido (un opcionalmente sustituido), entonces R^7 no es un oxi-derivado de fórmula $-O-CHR^bR^c$ en la cual R^b es H, Cl-6-alquilo o un fenilo opcionalmente sustituido y R^c es un fenilo
 25 opcionalmente sustituido, ni un amino-derivado de fórmula $-NR^d-CHR^bR^c$ en la cual R^b y R^c tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, y R^d es H o Cl-6-alquilo.

30 En las definiciones que se dan más adelante, a no ser que se indique otra cosa, el término "alquilo", tal

como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de radicales de hidrocarburos saturados monovalentes que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos y que contienen 1-20 átomos de carbono, preferiblemente 1-6 átomos de carbono para los alquilos no cíclicos y 3-8 átomos de carbono para cicloalquilo (en estos dos casos preferidos, a no ser que se especifique otra cosa, "alquilo inferior") e incluye restos alquilo sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxí, tiol, amino, nitro, ciano, acil-derivado, sulfonil-derivado, sulfinil-derivado, alquil-amino, carboxi, éster, éter, amido, azido, cicloalquilo, ácido sulfónico, sulfonamida, tio-derivado, ester-oxi, amido-oxi, heterociclo, vinilo, C1-6-alcoxi, C6-10-ariloxi y C6-10-arilo.

Grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso- o terc-butilo, y 2,2-dimetilpropilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, hidroxí, tiol, amino, nitro y ciano, tales como trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo monovalente de 3 a 18 carbonos derivado de un hidrocarburo saturado cíclico o policíclico tal como adamantilo, que puede estar sustituido opcionalmente con cualquier grupo adecuado, con inclusión, pero sin carácter limitante, de uno o más restos seleccionados de alquilo inferior u otros grupos como se han descrito anteriormente para los grupos alquilo. Ejemplos no limitantes son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, biciclo[3.2.1]ciclooctanilo o adamantilo.

El término "alquenilo", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de radicales de hidrocarburos insaturados ramificados, no ramificados y cíclicos que tienen al menos un enlace doble tales como

5 etenilo (= vinilo), 1-metil-1-etenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, y análogos, y que está sustituido opcionalmente con al menos un

10 sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, hidroxil, tiol, amino, nitro, ciano, arilo y heterociclo tal como mono- y di-halo-vinilo, donde halo es fluoro, cloro o bromo.

El término "alquinilo", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de radicales de hidrocarburos monovalentes ramificados, no ramificados y cíclicos que contienen al menos un enlace triple carbono-carbono, por ejemplo etinilo, 2-propinilo (= propargilo), y análogos y que están sustituidos opcionalmente con al

15 menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, hidroxil, tiol, amino, nitro, ciano, arilo y heterociclo, tal como haloetinilo.

20

Cuando están presentes como grupos formadores de puente, alquilo, alquenilo y alquinilo representan

25 cadenas lineales o ramificadas, restos alquilenos C1-12, preferiblemente C1-4 o restos alquenileno o alquinileno C2-12, preferiblemente C2-4, respectivamente.

Los grupos en los cuales los derivados ramificados están calificados convencionalmente por prefijos tales como "n", "sec", "iso" y análogos (v.g. "n-propilo", "sec-butilo") se encuentran en la forma n a no ser que se especifique otra cosa.

30

El término "arilo" tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático constituido por 1-3

35 anillos y que contiene 6-30 átomos de carbono por

eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo y naftilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, tiol, amino, nitro, ciano, acil-derivado, sulfonil-derivado, sulfinil-derivado, alquilamino, carboxi, éster, éter, amido, azido, C1-6-alquilo, C1-6-haloalquilo, C3-8-cicloalquilo, ácido sulfónico, sulfonamida, tio-derivado, esteroxi, amido-oxi, heterociclo, vinilo, C1-6-alcoxi, C6-10-ariloxi o C6-10-arilo, donde dos o más sustituyentes pueden formar un anillo unido al resto arilo. Grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, sustituido cada uno de ellos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, amino, azido, C1-6-alcoxi, C1-6-alquiltio, C1-6-alquilo, C1-6-haloalquilo y fenilo.

El término "aralquilo", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula $-R^{13}$ -arilo en la cual R^{13} es un grupo alquileno C1-12 lineal, ramificado o cíclico, o grupos alquenileno o alquinileno C2-12 lineales o ramificados. Ejemplos no limitantes son bencilo, halobencilo, cianobencilo, metoxibencilo, nitrobencilo, 2-feniletilo, difenilmetilo, (4-metoxifenil)difenilmetilo, y antracenilmetilo.

El término "halógeno", tal como se utiliza en esta memoria, incluye un átomo Cl, Br, F o I.

El término "hidroxí", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula $-OH$.

El término "tiol", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula $-SH$.

El término "ciano", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula $-CN$.

El término "nitro", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula $-NO_2$.

El término "amino", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula $-NH_2$.

El término "hidroxilamino", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula -NHOH .

El término "azido", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula -N_3 .

5 El término "carboxi", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula -COOH .

El término "ácido sulfónico", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula $\text{-SO}_3\text{H}$.

10 El término "sulfonamida", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula $\text{-SO}_2\text{NH}_2$.

En las definiciones que se dan más adelante, a no ser que se indique otra cosa, R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y cada uno es independientemente amido, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, éster, éter, arilo, 15 aralquilo, heterociclo, heterociclo-alquilo, o un oxi-derivado, tio-derivado, acil-derivado, amino-derivado, sulfonil-derivado o sulfinil-derivado, sustituido opcionalmente cada uno con cualquier grupo adecuado, con inclusión, pero sin carácter limitante, de uno o más 20 restos seleccionados de alquilo inferior u otros grupos como los descritos anteriormente como sustituyentes para alquilo.

El término "éster" tal como se utiliza en esta memoria se define como inclusivo de un grupo de fórmula 25 -COO-R^{11a} en la cual R^{11a} es como se define anteriormente para R^{11} excepto "oxi-derivado", "tio-derivado" o "amino-derivado".

El término "éter" se define como inclusivo de un grupo seleccionado de grupos C1-50-alquilo lineales o 30 ramificados, o C2-50-alquenilo o alquinilo lineales o ramificados o una combinación de los mismos, interrumpido por uno o más átomos de oxígeno.

El término "amido" se define como inclusivo de un grupo de fórmula -CONH_2 o -CONHR^{11b} o $\text{-CONR}^{11b}\text{R}^{12a}$ en las 35 cuales R^{11b} y R^{12a} son como se define anteriormente para R^{11} y R^{12} .

El término "oxi-derivado", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de grupos $-O-R^{11c}$ en los cuales R^{11c} es como se define anteriormente para R^{11} excepto "oxi-derivado", "tio-derivado" y "amino-derivado". Ejemplos no limitantes son alcoxi, alquénil-oxi, alquíniloxi, aciloxi, esteroxi, amido-oxi, alquilsulfoniloxi, alquilsulfiniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfiniloxi, ariloxi, aralcoxi o heterociclo-oxi tal como pentiloxi, aliloxi, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, 2-naftiloxi, 2-piridiloxi, metilenodioxi y carbonato.

El término "tio-derivado", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de grupos $-S-R^{11d}$ en los cuales R^{11d} es como se define anteriormente para R^{11} excepto "tio-derivado", "oxi-derivado" y "amino-derivado". Ejemplos no limitantes son alquiltio, alquéniltio, alquíniltio y ariltio.

El término "acil-derivado", tal como se utiliza en esta memoria, representa un radical derivado de un ácido carboxílico y por consiguiente se define como inclusivo de grupos de la fórmula $R^{11e}-CO-$, en la cual R^{11e} es como se define anteriormente para R^{11} y puede ser también hidrógeno. Ejemplos no limitantes son formilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, valerilo, lauroilo, heptanodioilo, ciclohexanocarbonilo, crotonoilo, fumaroilo, acrililo, benzoilo, naftoilo, furoilo, nicotinoilo, 4-carboxibutanoilo, oxalilo, etoxalilo, cisteinilo y oxamoilo.

El término "amino-derivado", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de grupos $-NHR^{11f}$ o $-NR^{11f}R^{12b}$ en los cuales R^{11f} y R^{12b} son como se define anteriormente para R^{11} y R^{12} . Ejemplos no limitantes son mono- o di-alquil-, alquénil-, alquínil- y arilamino o amino mixto.

El término "sulfonil-derivado", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de un grupo de

4

la fórmula $-SO_2-R^{11g}$, en la cual R^{11g} es como se define anteriormente para R^{11} excepto "sulfonil-derivado". Ejemplos no limitantes son alquilsulfonilo, alquenil-sulfonilo, alquinilsulfonilo y arilsulfonilo.

5 El término "sulfinil-derivado", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de un grupo de la fórmula $-SO-R^{11h}$, en la cual R^{11h} es como se define anteriormente para R^{11} excepto "sulfinil-derivado". Ejemplos no limitantes son alquilsulfinilo, alquenil-sulfinilo, alquinilsulfinilo y arilsulfinilo.

10 El término "heterociclo", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de un resto alquilo, alquenilo o alquinilo cíclico aromático o no aromático como se define anteriormente, que tiene al menos un átomo O, S y/o N que interrumpe la estructura del anillo carbocíclico, y opcionalmente uno de los carbonos de la estructura del anillo carbocíclico puede estar reemplazado por un carbonilo. En los heterociclos que comprenden un átomo S, el átomo S puede estar reemplazado por un sulfóxido o una sulfona. Ejemplos no limitantes de heterociclos aromáticos son piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, quinazolinilo, quinolizininilo, naftiridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, 25 pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, pirazolilo, indolilo, indolizininilo, purinilo, isoindolilo, carbazolilo, tiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, tieno(2,3-b)furanilo, furopiranilo, benzofuranilo, benzoxepinilo, iso-oxazolilo, oxazolilo, 30 tiantrenilo, benzotiazolilo, o benzoxazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenotiazinilo, furazanilo, isocromanilo, indolinilo, xantenilo, hipoxantínilo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, 35 pirrolopirimidinilo, y pirazolopirimidinilo sustituidos

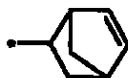
opcionalmente con alquilo o como se describe anteriormente para los grupos alquilo. Ejemplos no limitantes de heterociclos no aromáticos son tetrahydrofuranilo, tetrahydropyranilo, piperidinilo, 5 piperidilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolino, morfolinilo, 1-oxaspiro(4.5)dec-2-ilo, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, 1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-4-ilo, restos azúcar (a saber, glucosa, pentosa, hexosa, ribosa, fructosa, que pueden estar también sustituidos) o los 10 mismos que pueden estar sustituidos opcionalmente con cualquier grupo adecuado con inclusión, pero sin carácter limitante, de uno o más restos seleccionados de alquilo inferior, u otros grupos como se describe anteriormente para los grupos alquilo. El término "heterociclo" incluye 15 también grupos espiro bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los cuales cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado con uno o dos anillos seleccionados independientemente de un anillo arilo, un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalquenilo u 20 otro anillo monocíclico heterocíclico, o en los cuales un grupo monocíclico heterocíclico está puenteado por un grupo alquileno, tales como quinuclidinilo, 7-azabicyclo(2.2.1)heptanilo, 7-oxabicyclo(2.2.1)heptanilo, y 8-azabicyclo(3.2.1)octanilo.

25 El término "heterociclo-alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula $-R^{14}$ -heterociclo en la cual R^{14} es C1-12-alquileno lineal, ramificado o cíclico, o grupos C2-12-alquenileno o alquinileno lineales o ramificados. 30 Ejemplos no limitantes son tiofenometilo, tiofenoetilo, piridilmetilo y piridiletilo.

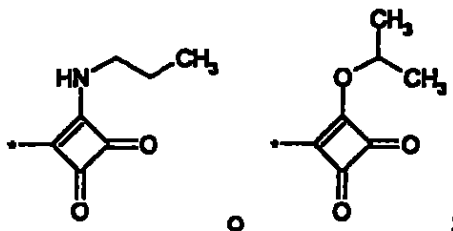
El asterisco (*) indica el punto de unión de los sustituyentes.

Usualmente, R^1 es cicloalquilo, arilo, heterociclo, 35 aralquilo, heterociclo-alquilo; o un oxi-derivado, o un grupo de fórmula:

21.20



Usualmente, R^2 es $-NR^4R^5$, $-OR^4$ o $-C(=O)NR^5R^6$; R^4 es H, $-G^1-R^8$ o un grupo de fórmula:



- 5 R^8 es arilo, heterociclo, cicloalquilo, aralquilo o $-NH$ -arilo; y G^1 es CO, CH_2 , SO_2 ; R^5 es H, Cl-4-alquilo; o $-NR^4R^5$ representa un heterociclo o $-N=CR^9R^{10}$; R^9 es arilo y R^{10} es éter; R^6 es arilo, heterociclo, cicloalquilo o aralquilo.
- 10 Usualmente, R^3 es tetrazol, $-CN$, $-CH_2OH$ o $-CO-R^7$; y R^7 es hidroxí, amino, hidroxilamina, un oxi-derivado o un amino-derivado.
Preferiblemente, R^1 es cicloalquilo, arilo, heterociclo aromático o aralquilo.
- 15 Preferiblemente, R^2 es $-NR^4R^5$, en cuya fórmula R^4 y R^5 son como se define anteriormente.
Preferiblemente, R^3 es $-CO-R^7$, en cuya fórmula R^7 es como se define anteriormente.
Preferiblemente, R^4 es $-G^1-R^8$, en cuya fórmula G^1 y
20 R^8 son como se define anteriormente.
Preferiblemente, R^7 es hidroxí, amino, hidroxilamino o un oxi-derivado.
Preferiblemente, G^1 es CO.
Preferiblemente, R^8 es arilo, heterociclo,
25 cicloalquilo o $-NH$ -arilo.
De modo especialmente preferido, R^1 es 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-nitrofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 2-bromofenilo, 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletilo, 2-metoxifenilo, 4-

21

(metilsulfonil)fenilo, 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-cloro-6-nitrofenilo, 3,5-dicloro-4-piridinilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-metoxi-1-naftilo y 2-mesitilo.

5 De modo especialmente preferido, R^1 es $-NHR^4$, en cuya fórmula R^4 es como se define anteriormente.

De modo especialmente preferido, R^4 es $-G^1-R^8$, en cuya fórmula G^1 y R^8 son como se define anteriormente.

10 De modo especialmente preferido, R^7 es hidroxil, amino o C1-4-alquiloxi.

De modo especialmente preferido, R^8 es 2,6-diclorofenilo, 1-carboxi-1,2,2-trimetil-3-ciclopentilo, 1-((4-metilfenil)sulfonil)-2-piperidinilo, 1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)ciclopentilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo, 15 2-cloro-6-metilfenilo, 3-acetil-1,3-tiazolidin-4-ilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo, 1-(metilsulfonil)-2-piperidinilo, 2-metiltetrahidro-2-furanilo, 20 1-acetil-2-pirrolidinilo, 1-(fenilsulfonil)-2-pirrolidinilo, 2,4-dicloro-6-metil-3-piridinilo, 1-bencil-5-oxo-2-pirrolidinilo, 3-acetil-1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-4-ilo y 1-[2-(dietilamino)etil]ciclopentilo.

25 Óptimamente, R^1 es 2,6-diclorofenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,5-dicloro-4-piridinilo, 2-nitrofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-metoxi-1-naftilo y 2-cloro-6-nitrofenilo.

Óptimamente, R^2 es $-NH-C(=O)-R^8$, en cuya fórmula R^8 es como se define anteriormente.

30 Óptimamente, R^7 es hidroxil o C1-4-alquiloxi.

Óptimamente, R^8 es 2,6-diclorofenilo, 1-carboxi-1,2,2-trimetil-3-ciclopentilo, 1-((4-metilfenil)sulfonil)-2-piperidinilo, 1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)ciclopentilo, 35 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo, 2-cloro-6-metilfenilo,

212

1-(fenilsulfonil)-2-pirrolidinilo, 2,4-dicloro-6-metil-3-piridinilo y 1-bencil-5-oxo-2-pirrolidinilo.

Son especialmente preferidas combinaciones de uno o más de estos grupos de compuestos preferidos.

- 5 Compuestos más preferidos son: (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-([[(4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il]carbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetilbenzoil)amino]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]propanoico; (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-([[(2,6-diclorofenil)amino]carbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([[(1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil)amino]propanoico; ácido
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

23
N

- (1R,3S)-3-[(1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)amino]carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico; ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido
- 5 (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]-
- 10 propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-
- 15 quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]-propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-
- 20 [(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-[2-nitrofenil]-6-
- 25 quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-
- 30 metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
- 35 quinolinil]propanoico; (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil]-

24

carbonil)amino)propanoato de metilo; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoico; 2,6-dicloro-N-[1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]benzamida; N-(2-amino-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-oxoetil)-2,6-diclorobenzamida; (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(metilsulfonil)piperidinil)-carbonil)amino)propanoato de metilo; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(metilsulfonil)piperidinil)carbonil)amino)propanoico; pivalato de ([2-([2-(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoil)oxi]metilo; ácido 2-(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il)carbonil)amino]-3-[2-(2-clorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]-2-([2-(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido 3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil)carbonil)amino]-propanoico; ácido 2-(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il)carbonil)amino]-3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil)-2-([2-(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido 2-([2-(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-([2-(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil)-2-(((2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil)carbonil)amino)propanoico; ácido 2-(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il)carbonil)amino]-3-[2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-([1-(4-clorofenil)-

25 X

ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)-amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-(2-ciclohexil-6-quinolinil)propanoico; ácido 3-{2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil}-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]propanoico; ácido 3-{2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil}-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]propanoico; ácido 2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)-amino]-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-([1-(4-clorofenil)-ciclopentil]carbonil)amino)propanoico; ácido 2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico; ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]-3-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-difluorobenzoil)-amino]-3-[2-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil]-propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-(2-

26 X

- mesitil-6-quinolinil)propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-(2-mesitil-6-quinolinil)-propanoico; 5 ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)-amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(1-acetil-2-pirrolidinil)carbonil]amino)-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico; 10 ácido 2-[(1-(4-clorofenil)-ciclopentil)carbonil]amino)-3-[2-(2,3-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)-amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil)-propanoico; 15 ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)-amino]-3-[2-(5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico; 20 ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido 3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico; 25 ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)-amino]-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico; 30 (-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-propanoato de metilo; ácido (-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)-amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico; ácido (+)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico; 35 ácido 3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-[(2S)-1-(fenilsulfonil)-

- pirrolidinil]carbonil)amino)propanoico; 3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-(((2S)-1-(fenilsulfonil)-pirrolidinil]carbonil)amino)propanoato de metilo; (2S)-2-(((2,4-dicloro-6-metil-3-piridinil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido (1R,3S)-3-(((1S)-1-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil)amino]carbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido (1R,3S)-3-(((1S)-1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)-amino)carbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico; ácido (2S)-2-(((4R)-3-acetil-1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-4-il]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,4-dicloro-6-metil-3-piridinil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]-2-(((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil]carbonil)amino)propanoico; ácido 2-(((1-aminociclopentil)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((1-[2-(dietilamino)etil]-ciclopentil]carbonil)amino)propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]-2-(((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil]carbonil)amino)propanoico; 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(fenil-

23
21

sulfonil)pirrolidinil]carbonil)amino)propanoato de
metilo; (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)-
amino)-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]-
propanoato de metilo; ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)-
5 ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(3,5-dicloro-4-
piridinil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([(2S)-
1-bencil-5-oxopirrolidinil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-
diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico y ácido 3-[2-(2,6-
diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([(2S)-1-(fenilsulfonil)-
10 pirrolidinil]carbonil)amino)propanoico, y sus sales
farmacéuticamente aceptables.

Compuestos muy preferidos son: (2S)-2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoato de metilo; ácido 2-[(2,6-
15 diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido 2-([(4R)-3-acetil-1,3-
tiazolidin-4-il]carbónil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-
20 6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)-
amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico;
ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-
dimetoxibenzoil)amino]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-
diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetilbenzoil)-
25 amino]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-
[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico; 2-
[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-
piridinil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(2-
cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-
30 diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido
(2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-
diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-
cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-
diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-
35 ([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-
diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-

29
20

- diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2S)-1-[(4-metilfenil)-sulfonil]piperidinil]carbonil)amino]propanoico; ácido (1R,3S)-3-[(1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)amino]carbonil]-1,2,2-trimetilciclo-
- 5 pentanocarboxílico; ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)-amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)-6-
- 10 quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-
- 15 nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-
- 20 quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-(trifluoro-
- 25 metil)fenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il]carbonil)amino]-3-[2-(2,6-
- 30 dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
- 35 quinolinil]-2-[(2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil]-carbonil)amino]propanoato de metilo; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil]carbonil)amino]propanoico; N-

(2-amino-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-oxoetil)-2;6-diclorobenzamida; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)-piperidinil]carbonil)amino]propanoico; ácido 2-
5 [([[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-([1-(4-clorofenil)-ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)-amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico;
10 ácido 3-[2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil]-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-propanoico; ácido 2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]-amino)-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico;
15 ácido 2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]-3-[2-[2-(trifluorometil)-fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-(2-mesitil-6-quinolinil)propanoico;
20 ácido 2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-(2-mesitil-6-quinolinil)propanoico; ácido 2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-([1-acetil-2-pirrolidinil]carbonil)amino)-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-quinolinil]-
25 propanoico; ácido 2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]-amino)-3-[2-[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dicloro-
30 benzoil)amino]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-

31
24

- metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)-amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico; (-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo; ácido (-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico; ácido 3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-(((2S)-1-(fenilsulfonil)pirrolidinil)carbonil)amino)-propanoico; 3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-(((2S)-1-(fenilsulfonil)pirrolidinil)carbonil)amino)propanoato de metilo; (2S)-2-([(2,4-dicloro-6-metil-3-piridinil)-carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido (1R,3S)-3-[(1S)-1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)amino)carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico; ácido (2S)-2-(((4R)-3-acetil-1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-4-il)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([(2,4-dicloro-6-metil-3-piridinil)carbonil]-amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(1-[2-(dietilamino)-etil]ciclopentil)carbonil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]-2-(((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoico; 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(fenilsulfonil)pirrolidinil)carbonil)amino)propanoato de metilo; (2S)-2-([(1-(4-clorofenil)ciclopentil)carbonil]-amino)-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]-propanoato de metilo; ácido (2S)-2-([(1-(4-clorofenil)-

32
32

ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(3,5-dicloro-4-
piridinil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-
([[(2S)-1-bencil-5-oxopirrolidinil]carbonil)amino)-3-[2-
(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico y ácido 3-[2-
5 (2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([[(2S)-1-
(fenilsulfonil)pirrolidinil]carbonil)amino)propanoico, y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos más preferidos son: (2S)-2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
10 quinolinil]propanoato de metilo; ácido 2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)-
15 amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico;
ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-
piridinil)-6-quinolinil]propanoico; 2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-
quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[[2-cloro-4-
20 (metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoato de metilo; ácido (2S)-2-[[2-cloro-
6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[[2-cloro-4-
(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
25 quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([[(1-(4-clorofenil)-
ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]-2-([[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-
piperidinil]carbonil)amino]propanoico; ácido (1R,3S)-3-
30 [([1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)-
amino]carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico;
ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-
nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-
cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-
35 diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-

33
24

- quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)-amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-
- 5 quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-
- 10 (metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil)-amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-
- 15 diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-propanoico; ácido (-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico; ácido 3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-[(2S)-1-
- 20 (fenilsulfonil)pirrolidinil]carbonil)amino]propanoico; (2S)-2-[(2,4-dicloro-6-metil-3-piridinil)carbonil)-amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido
- 25 (1R,3S)-3-[(1S)-1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)amino)carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico; ácido (2S)-2-[(2,4-dicloro-6-metil-3-piridinil)carbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
- 30 quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-
- 35 quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(1-(4-clorofenil)-ciclopentil]carbonil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2S)-1-bencil-5-oxopirrolidinil]carbonil)amino]-3-[2-

34/

(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico y ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([[(2S)-1-(fenilsulfonil)pirrolidinil]carbonil]amino)propanoico, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Los mejores resultados se han obtenido con los compuestos siguientes: ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([[(2S)-1-bencil-5-oxopirrolidinil]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-
10 6-quinolinil]propanoico y ácido (-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-propanoico.

Muchos de los compuestos de fórmula I y algunos de sus productos intermedios tienen al menos un centro
15 estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en configuración R o S, utilizándose dicha notación R y S en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30.

En todas las oportunidades mencionadas
20 anteriormente, cuando el átomo de carbono al que están unidos R² y R³ es asimétrico, el mismo se encuentra preferiblemente en la configuración "S".

Las "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la invención incluyen formas de sales con bases y con
25 ácidos terapéuticamente activos y no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de fórmula I.

La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I que se encuentra en su forma libre como una base puede obtenerse por tratamiento de la base libre con
30 un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidrácido halogenado tal como ácido clorhídrico o bromhídrico, y los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y análogos; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acético, hidroxiacético, propanoico,
35 láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico,

etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y análogos (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zürich, 2002, 329-345).

Los compuestos de fórmula I que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sal de adición de base terapéuticamente activas y no tóxicas, v.g. sales de metales o de aminas, por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas apropiadas de sales con bases incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metal alcalino y alcalinotérreo, v.g. sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogos, sales con bases orgánicas, v.g. N-metil-D-glucamina o con hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zürich, 2002, 329-345).

Inversamente, dichas formas de sal se pueden convertir en las formas libres por tratamiento con una base o un ácido apropiados.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales se pueden encontrar en la forma de un solvato, la cual está incluida dentro del alcance de la presente invención. Tales solvatos incluyen por ejemplo hidratos, alcoholatos y análogos.

La invención se refiere también a todas las formas estereoisómeras tales como formas enantiómeras y diastereoisómeras de los compuestos de fórmula I o mezclas de los mismos (con inclusión de todas las mezclas posibles de estereoisómeros).

Adicionalmente, ciertos compuestos de fórmula I que contienen grupos alquenilo pueden existir como isómeros Z (del alemán "zusammen") o E (del alemán "entgegen"). En

36
24

cada caso, la invención incluye tanto mezclas como isómeros separados individuales.

5 Algunos de los compuestos de fórmula I pueden existir también en formas tautómeras. Tales formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, deben entenderse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

10 Con respecto a la presente invención, debe entenderse que la referencia a un compuesto o compuestos abarca dicho compuesto en todas y cada una de sus formas isómeras posibles y mezclas de las mismas a no ser que se haga específicamente referencia a la forma isómera particular.

15 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en formas polimórficas diferentes. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, debe entenderse que tales formas están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

20 La invención incluye también dentro de su alcance formas de pro-fármaco de los compuestos de fórmula I y sus diversos sub-alcances y sub-grupos.

25 El término "pro-fármaco", tal como se utiliza en esta memoria, incluye formas de compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en el compuesto padre de acuerdo con la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Los profármacos son compuestos portadores de grupos que se eliminan por biotransformación antes de exhibir su acción farmacológica. Tales grupos incluyen restos que se escinden fácilmente *in vivo* del compuesto
30 portador, manteniéndose o volviéndose dicho compuesto farmacológicamente activo después de la escisión. Los grupos escindibles metabólicamente forman una clase de grupos bien conocidos por los expertos en la técnica. Dichos grupos incluyen, pero sin carácter limitante,
35 grupos tales como alcanóilo (es decir, acetilo, propionilo, butirilo y análogos), aroílo carbocíclico

insustituido y sustituido (tales como benzoílo, benzoílo sustituido y 1- y 2-naftoílo), alcoxycarbonilo (tales como etoxycarbonilo), trialkylsililo (tales como trimetil- y trietilsililo), monoésteres formados con
5 ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfinilo y análogos. Los compuestos portadores de los grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden exhibir biodisponibilidad mejorada como resultado del aumento de
10 solubilidad y/o tasa de absorción conferido al compuesto padre en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible (T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B.
15 Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987).

El grupo protector P puede ser cualquier grupo protector de amina adecuado tal como, por ejemplo, ésteres, sulfenil-derivados, sulfonil-derivados, alquilo
20 y arilo. Ejemplos no limitantes son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), 9-fluorenil-metoxycarbonilo (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenilmetoxycarbonilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), 2-feniletoxi-
25 carbonilo, 2-cloroetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, bencenosulfenilo, 2-nitro-bencenosulfenilo, tosilo, bencenosulfonilo, metilo, terc-butilo, alilo, bencilo, bis(4-metoxifenil)metilo o 2,4-dinitrofenilo. Para más detalles concernientes a métodos
30 de desprotección, véase "Protective Groups in Organic Chemistry", Capítulo 2, J.F.W. Omie, Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973 y "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 7, Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

35 La presente invención se refiere también a procesos para preparar los compuestos de fórmula I.

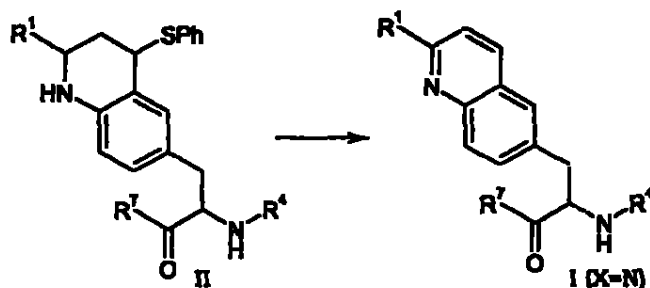
38

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se pueden preparar análogamente a métodos convencionales como se entiende por las personas expertas en la técnica de la química de síntesis orgánica.

5 La descripción del proceso que sigue expone ciertas vías de síntesis de una manera ilustrativa. Otros métodos alternativos y/o análogos resultarán evidentes fácilmente para los expertos en esta técnica. Tal como se utiliza en esta memoria en conexión con los significados de los
10 sustituyentes, "=" significa "es", y "≠" significa "es distinto de".

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con uno de los procedimientos siguientes.

15 Los compuestos de fórmula I en los cuales $X = N$, $R^1 \neq$ oxi-derivado, $R^2 = -NHR^4$, en cuya fórmula R^4 tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente para los compuestos de la fórmula general I, y $R^3 = -COR^7$, con $R^7 = OH$ o un oxi-derivado, se pueden preparar por oxidación y aromatización de un derivado de fórmula II de
20 acuerdo con la ecuación:



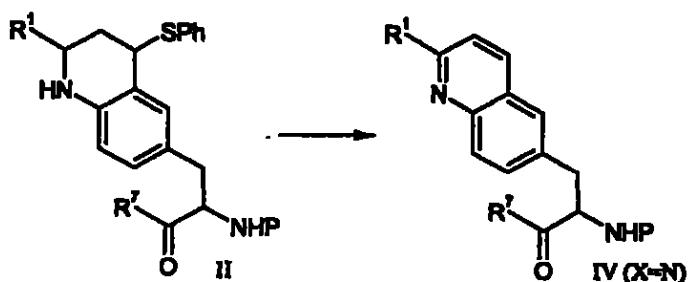
en cuyas fórmulas R^1 , R^2 y R^4 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente y Ph representa un grupo fenilo.

25 La oxidación se puede llevar a cabo con $NaIO_4$ en dioxano/ H_2O o en una mezcla alcohol/ H_2O , con H_2O_2 en metanol, con hidroperóxido de terc-butilo (TBHP) en tolueno o alcohol o con ácido meta-cloro-perbenzoico (mCPBA) en un disolvente inerte tal como diclorometano.

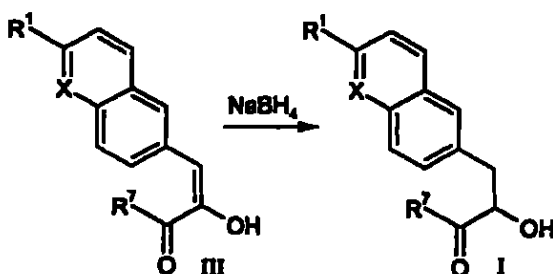
39

La eliminación siguiente se lleva a cabo en una mezcla dioxano/H₂O, a una temperatura comprendida entre 40 y 80°C.

- 5 Los compuestos de fórmula IV en la cual X = N, R¹ ≠ oxi-derivado, R² = -NHR⁴, en cuya fórmula R⁴ es P, siendo P un grupo protector, y R³ = -COR⁷, con R⁷ = OH o un oxi-derivado, se pueden preparar de acuerdo con el mismo procedimiento:



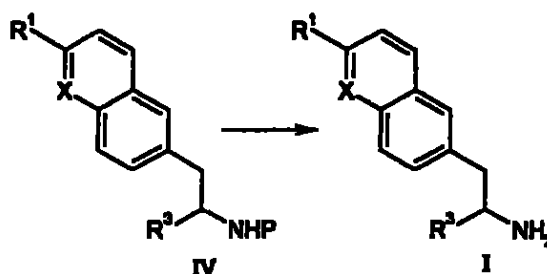
- 10 Los compuestos de fórmula I en la cual R² = OH y R³ = -COR⁷, con R⁷ = OH o un oxi-derivado, se pueden preparar por reducción de un compuesto de fórmula III de acuerdo con la ecuación:



- 15 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

- 20 Los compuestos de fórmula I en la cual R² = -NH₂ y R³ = -COR⁷, siendo R⁷ hidroxilo o un oxi-derivado, se pueden obtener por desprotección de compuestos de fórmula IV en la cual R² = NHP, siendo P un grupo protector, de acuerdo con la ecuación:

90
X



Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

Los compuestos de fórmula I en la cual $R^3 = -\text{COOH}$ se pueden preparar por hidrólisis del compuesto de fórmula I correspondiente en la cual $R^3 = -\text{COR}^7$, siendo R^7 amino, un oxi-derivado o un amino-derivado.

Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

Los compuestos de fórmula I en la cual $R^3 = -\text{COR}^7$, con $R^7 = \text{amino-derivado}$, se pueden preparar por reacción del compuesto correspondiente de fórmula I en la cual $R^3 = -\text{COOH}$ con una amina:

Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica, o de acuerdo con el procedimiento descrito en S. Conti, Tetrahedron (1994), 50(47), 13493-13500.

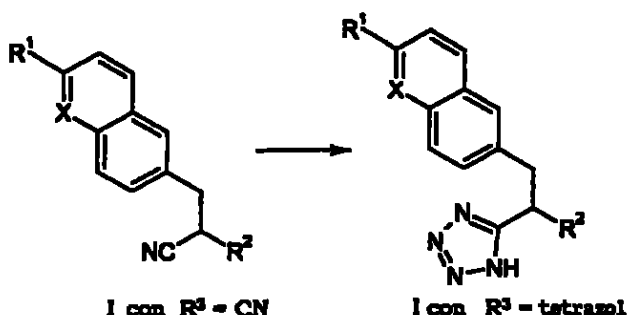
Los compuestos de fórmula I en la cual $R^3 = -\text{CN}$ se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de fórmula I en la cual $R^3 = -\text{CONH}_2$.

Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en S. Conti, Tetrahedron (1994), 50(47), 13493-13500.

Los compuestos de fórmula I en la cual $R^3 = \text{tetrazol}$ se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente

41
X
X

de fórmula I en la cual $R^3 = \text{ciano}$ de acuerdo con la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en J.G. Buchanan, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), 20, 2593-2601.

Los compuestos de fórmula I en la cual $R^3 = -\text{CH}_2\text{OH}$ se pueden preparar por reducción del compuesto correspondiente de fórmula I en la cual $R^3 = -\text{COR}^7$, siendo R^7 un oxi-derivado. Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

Los compuestos de fórmula I en la cual $R^2 = -\text{NR}^4\text{R}^5$, siendo R^5 un C1-4-alquilo, y $R^3 = -\text{COR}^7$, siendo R^7 un oxi-derivado, se pueden preparar por alquilación del compuesto correspondiente de fórmula I en la cual $R^5 = \text{H}$. Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

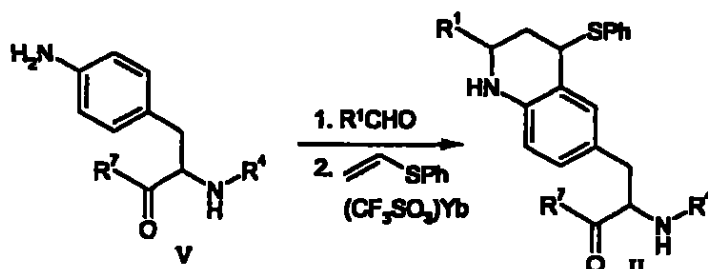
Los compuestos de fórmula I en la cual $R^2 = -\text{NHR}^4$ y $R^3 = -\text{COR}^7$, siendo R^7 un oxi-derivado, se pueden preparar por acilación, sulfonilación o alquilación del compuesto correspondiente de fórmula I en la cual $R^2 = \text{NH}_2$. Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

Los compuestos de fórmula I en la cual $R^2 = -\text{OR}^4$ y $R^3 = -\text{COR}^7$, siendo R^7 un oxi-derivado, se pueden preparar por alquilación o acilación del compuesto correspondiente

42

de fórmula I en la cual $R^2 = OH$. Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

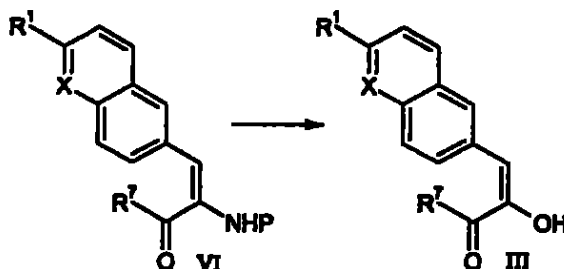
- 5 Los compuestos de fórmula II se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula V con un aldehído, sulfuro de fenilo y vinilo y un derivado de triflato de iterbio de acuerdo con la ecuación:



- 10 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en S. Kobayashi et al., Synthesis (1995), 1195-1202.

Los compuestos de fórmula III se pueden preparar por desprotección e hidrólisis de un compuesto de fórmula VI de acuerdo con la ecuación:

15

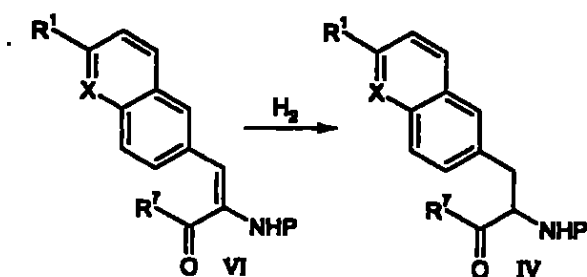


Esta desprotección seguida por hidrólisis de la enamina resultante se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 4, Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

20

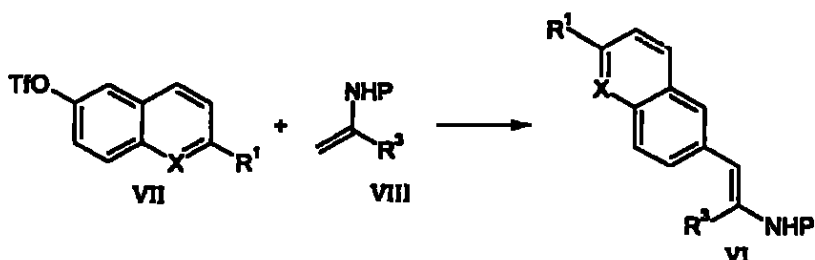
43
~~43~~

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar por hidrogenación de un compuesto de fórmula VI de acuerdo con la ecuación:



5 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en M.A. Vela et al., J. Org. Chem. (1990), 55, 2913-2918.

10 Los compuestos de fórmula VI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula VII con un derivado de fórmula VIII de acuerdo con la ecuación:

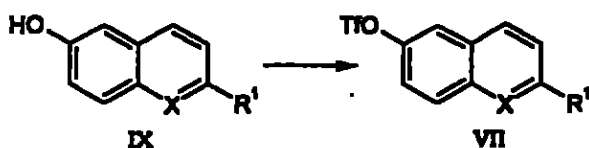


Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en A. Arcadi et al, Tetrahedron (1990), 46(20), 7151-7164.

15 Los compuestos de fórmula VIII están disponibles comercialmente o, cuando $R^3 = -COR^7$, se pueden preparar por deshidratación de derivados éster de 3-hidroxiopropanoato protegidos en 2-amino, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en K. Goodall et al., J. Chem. Res. Synop. (2000), 2, 54-55.

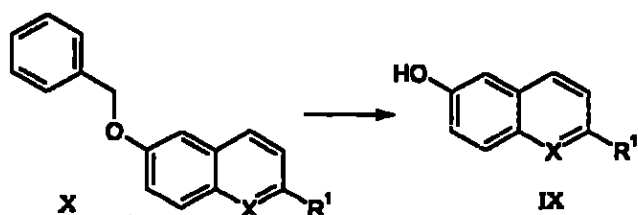
20 Los compuestos de fórmula VII se pueden preparar por modificación de un compuesto de fórmula IX de acuerdo con la ecuación:

44



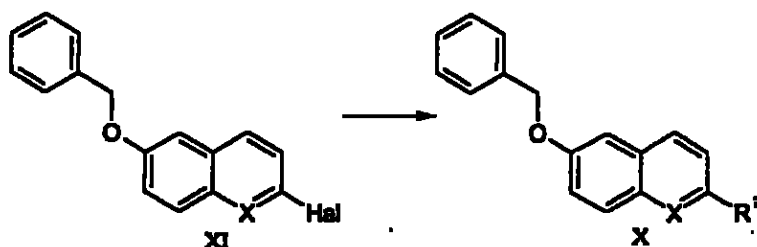
Esta reacción se puede llevar a cabo por ejemplo de acuerdo con los procedimientos descritos en H. Kosuki et al., *Synthesis* (1990), 12, 1145-1147; K. Koch, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1216-1218 o V. Drachsler et al., *Synlett* (1998), 11, 1207-1208.

Para la síntesis de derivados de fórmula IX, un derivado de fórmula X se puede desproteger sea por hidrogenación catalítica (cuando R¹ = oxi-derivado) o por tratamiento con BBr₃ (cuando R¹ ≠ oxi-derivado) de acuerdo con la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

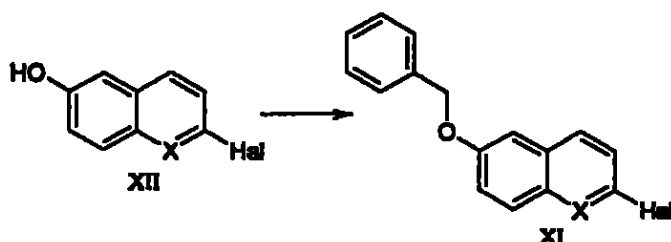
Para la síntesis de derivados de fórmula X, un derivado de fórmula XI en la cual Hal = Cl o Br se modifica, sea con derivados borónicos (R¹ ≠ oxi-derivado) o por reacción con alcohol (R¹ = oxi-derivado) de acuerdo con la ecuación:



45
26

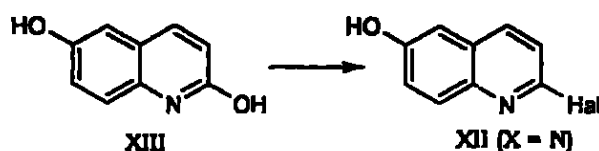
Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en N.M. Ali et al., Tetrahedron (1992), 48, 8117-8126.

5 Para la síntesis de derivados de fórmula XI, el grupo hidroxilo de un derivado de fórmula XII se protege de acuerdo con la ecuación:



10 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 2, Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

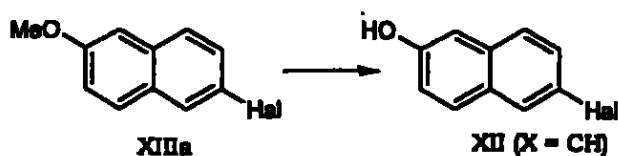
15 Para la síntesis de derivados de fórmula XII en la cual X = N, un derivado de fórmula XIII reacciona con PO(Hal)₃, por ejemplo POCl₃ o POBr₃, de acuerdo con la ecuación:



20 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en Y. Tagawa et al., Heterocycles (1998), 48, 2379-2387 o en M. Fernández et al., Heterocycles (1994), 38, 2615-2620.

Para la síntesis de derivados de fórmula XII en la cual X = CH, un derivado de fórmula XIIIa puede desprotegerse, por ejemplo por tratamiento con BBr₃, de acuerdo con la ecuación:

46

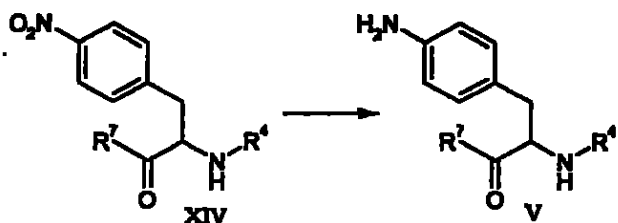


Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 2, Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

5

Los compuestos de fórmula V se pueden preparar por reducción de un compuesto de fórmula XIV, sea por hidrogenación catalítica ($R^7 \neq$ O-Resina Wang) o por tratamiento con $SnCl_2$ ($R^7 =$ O-Resina Wang) de acuerdo con la ecuación:

10



Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica o con el procedimiento descrito en la solicitud de patente PCT WO9834115-A1 para compuestos unidos a la Resina Wang.

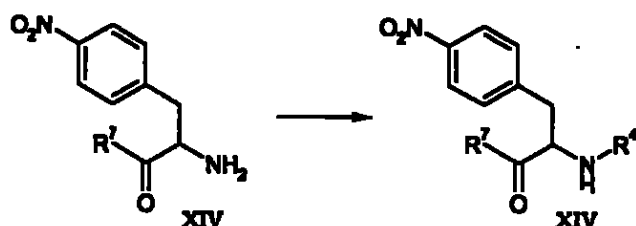
15

Los compuestos de fórmula XIV se pueden preparar de acuerdo con uno de los procedimientos siguientes:

Cuando en la fórmula XIV, $R^7 =$ oxi-derivado, el compuesto correspondiente de fórmula XIV en la cual $R^4 =$ H se somete a alquilación, acilación o sulfonilación de acuerdo con la ecuación:

20

97 2



Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

5 Cuando en la fórmula XIV, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$ y $\text{R}^3 = -\text{COR}^7$, con $\text{R}^7 = \text{oxi-derivado}$, el compuesto correspondiente de fórmula XIV en la cual $\text{R}^7 = \text{hidroxi}$ se esterifica. Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

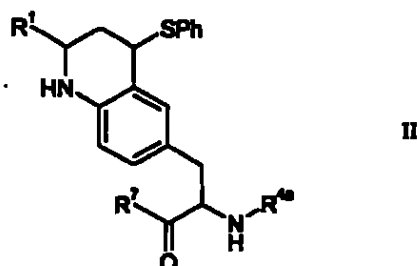
10 El compuesto de fórmula XIV en la cual $\text{R}^2 = \text{NH}_2$ y $\text{R}^3 = -\text{COR}^7$, con $\text{R}^7 = \text{O-Resina Wang}$, se puede obtener por desprotección del compuesto correspondiente de fórmula XIV en la cual $\text{R}^2 = \text{NHP}$, siendo P un grupo protector, y $\text{R}^7 = \text{O-Resina Wang}$. Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

15 Cuando los compuestos de fórmula 1 presentan uno o
 20 varios centros estereogénicos, y se utilizan métodos de síntesis no estereoselectivos, la resolución de la mezcla de estereoisómeros se puede efectuar óptimamente en uno o varios pasos, que implican por lo general la separación secuencial de mezclas de diastereoisómeros en sus
 25 racematos constituyentes, utilizando preferiblemente separaciones cromatográficas en fase aquiral o quiral en modo inverso o preferiblemente en modo directo, seguido por al menos un paso final de resolución de cada racemato en sus enantiómeros, utilizando muy preferiblemente
 30 separación cromatográfica en fase quiral en modo inverso o preferiblemente en modo directo. Alternativamente,

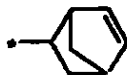
48
X

cuando se utilizan métodos de síntesis parcialmente estereoselectivos, el paso final puede ser una separación de diastereoisómeros utilizando preferiblemente separaciones cromatográficas en fase aquiral o quiral en modo inverso o preferiblemente en modo directo.

En otra realización, la presente invención se refiere también a la síntesis de compuestos intermedios de fórmula II



en la cual
R⁴ es R¹ o P, siendo R¹ como se define anteriormente para los compuestos de fórmula I, R¹ es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterociclo-alquilo, o un grupo de fórmula:



R⁷ es hidroxí o un oxi-derivado,
y P es un grupo protector de amina.

Preferiblemente, los compuestos intermedios de síntesis de fórmula II se seleccionan del grupo constituido por 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-fenil-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-

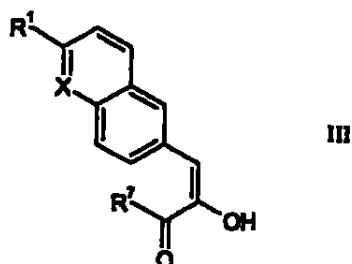
49

- propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-(benzoilamino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-
- 5 6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-
- 10 6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[4-(fenilsulfanil)-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-
- 15 quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[4-(fenilsulfanil)-2-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
- 20 propanoato de metilo; (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
- 25 propanoato de metilo; (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
- 30 propanoato de metilo; (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-
- 35 dimetilfenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo y (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-

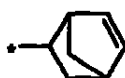
50
X

(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
propanoato de metilo.

En otra realización, la presente invención se
refiere también a los compuestos intermedios de síntesis
5 de fórmula III

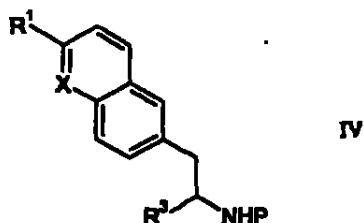


en la cual X y R¹ son como se define anteriormente
para los compuestos de fórmula I y R² es hidroxilo o
un oxi-derivado, con la condición de que cuando X es
10 CH, entonces R¹ es cicloalquilo, arilo, heterociclo,
aralquilo, heterociclo-alquilo o un grupo de
fórmula:



Preferiblemente, el compuesto intermedio de síntesis
15 de fórmula III es 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-
2-hidroxio-2-propenoato de metilo.

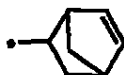
En otra realización, la presente invención se
refiere también a los compuestos intermedios de síntesis
de fórmula IV



20 en la cual X y R¹ son como se define anteriormente
para los compuestos de fórmula I,

51

- 5 R^3 es $-CO-R^7$,
 R^7 es hidroxí o un oxi-derivado,
y P es un grupo protector de amina,
con la condición de que, cuando X es CH, entonces R^1
es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo,
heterociclo-alquilo o un grupo de fórmula:

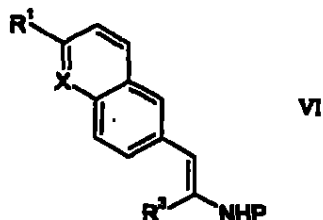


- Preferiblemente, los compuestos intermedios de
síntesis de fórmula IV se seleccionan del grupo
10 constituido por 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-
diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-
[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenil-6-quinolinil)-
propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-
[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo;
15 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)-
propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-
[2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-
[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-metoxi-6-quinolinil)-
propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-
20 [2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-
[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-
quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(terc-
butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenoxi)-6-
quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-
25 butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoato de metilo; (2R)-2-[(terc-
butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-
butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-
30 quinolinil]propanoato de metilo; (2R)-2-[(terc-
butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-
quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-
butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-

52
M

quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo y 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoato de etilo.

En otra realización, la presente invención se refiere también a los compuestos intermedios de síntesis de fórmula VI



10

en la cual X y R¹ son como se define anteriormente para los compuestos de fórmula I,

R² es -CO-R⁷,

R⁷ es hidroxil o un oxi-derivado,

15

y P es un grupo protector de amina,

con la condición de que, cuando X es CH, entonces R¹ es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterociclo-alquilo o un grupo de fórmula:



20

Preferiblemente, los compuestos intermedios de síntesis de fórmula VI se seleccionan del grupo constituido por 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-metoxi-6-quinolinil)-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-

25

53 

5 butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo y (2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-propenoato de metilo.

En otra realización, la presente invención se refiere también a los compuestos intermedios de síntesis seleccionados del grupo constituido por 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-(4-nitrofenil)-propanoato de metilo; 3-(4-aminofenil)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoato de metilo; 3-(4-aminofenil)-2-[(2,6-diclorobencil)amino]propanoato de metilo; 6-(benciloxi)-2-cloroquinolina; 6-(benciloxi)-2-fenoxiquinolina; 6-(benciloxi)-2-(4-clorofenoxi)-quinolina; 6-(benciloxi)-2-metoxiquinolina; 6-(benciloxi)-2-(2-metoxifenoxi)quinolina; 6-(benciloxi)-2-(2,6-dimetoxifenoxi)quinolina; 6-(benciloxi)-2-(2,6-diclorofenoxi)quinolina; 2-fenoxi-6-quinolinol; 2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinol; 2-metoxi-6-quinolinol; 2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinol; 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinol; 2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinol; 25 trifluorometanosulfonato de 2-fenoxi-6-quinolinilo; trifluorometanosulfonato de 2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinilo; trifluorometanosulfonato de 2-metoxi-6-quinolinilo; trifluorometanosulfonato de 2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinilo; trifluorometanosulfonato de 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinilo; trifluorometano-30 sulfonato de 2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinilo; 6-(benciloxi)-2-(2,6-diclorofenil)quinolina; 2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinol; trifluorometanosulfonato de 2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinilo; 2-(benciloxi)-6-(2,6-dimetoxifenil)naftaleno; 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-

54



naftol y trifluorometanosulfonato de 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftilo.

5 Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en una diversidad de indicaciones farmacéuticas.

10 Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria, trastornos inflamatorios de la piel con inclusión de dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eczema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino con inclusión de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunes, y aterosclerosis.

15 Así pues, la presente invención, en un aspecto adicional, concierne al uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos tales como los mencionados anteriormente.

20 En particular, la presente invención concierne al uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dependientes de VLA-4 tales como por
25 ejemplo asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria, trastornos inflamatorios de la piel con inclusión de dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eczema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino con inclusión de la
30 enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunes, y aterosclerosis.

35 Los compuestos de la invención son útiles para tratamiento de condiciones en las cuales existe una afluencia de leucocitos en los tejidos. Estas condiciones incluyen preferiblemente asma, rinitis alérgica,

sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria, trastornos inflamatorios de la piel con inclusión de dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eczema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino con
5 inclusión de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunes, y ateroesclerosis. Los compuestos exhiben esta actividad biológica por inhibición de la interacción VCAM/VLA-4.

Los individuos que precisan tratamiento para una
10 condición inflamatoria dependiente de VLA-4, preferiblemente asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria, trastornos inflamatorios de la piel con inclusión de dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eczema, artritis
15 reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino con inclusión de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunes, y ateroesclerosis, pueden tratarse por administración al paciente de una cantidad eficaz de uno o más de los
20 compuestos identificados anteriormente o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para reducir la formación de radicales oxígeno. Los materiales activos se pueden administrar por cualquier vía
25 apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular o tópica, en forma líquida, de crema, de gel o sólida, por vía de una pulverización bucal o nasal, o en forma de aerosol.

30 La invención se refiere adicionalmente al uso de los compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento para aplicación terapéutica. En particular, la invención concierne al uso de compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento útil para tratar
35 condiciones en las cuales existe probablemente un componente inflamatorio dependiente de VLA-4. La

invención concierne al uso del compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento útil para tratar asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria, trastornos inflamatorios de la piel con

5 inclusión de dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eczema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino con inclusión de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunes, y aterosclerosis.

10 La invención concierne adicionalmente a los compuestos de fórmula I para uso como medicamentos. La invención concierne a los compuestos de fórmula I para uso como medicamento para tratar asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria, trastornos

15 inflamatorios de la piel con inclusión de dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eczema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino con inclusión de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunes, y

20 aterosclerosis.

La actividad y propiedades de los compuestos activos, la disponibilidad oral y la estabilidad in vitro o in vivo pueden variar significativamente entre los isómeros ópticos de los compuestos descritos.

25 En una realización preferida, el compuesto activo se administra en una forma enantioméricamente enriquecida, es decir, sustancialmente en la forma de un isómero.

La presente invención concierne también a un método para tratamiento de una condición inflamatoria dependiente de VLA-4 (preferiblemente asma, rinitis

30 alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria, trastornos inflamatorios de la piel con inclusión de dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eczema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del

35 intestino con inclusión de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos

autoinmunes, y aterosclerosis) en un mamífero que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar una dosis terapéutica de al menos un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente.

Los métodos de la invención comprenden administración a un mamífero (preferiblemente humano) que padece las condiciones o trastornos mencionados anteriormente, de un compuesto de acuerdo con la invención en una cantidad suficiente para aliviar o prevenir el trastorno o la condición.

El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, con inclusión, pero sin carácter limitante, de una que contiene 0,01 a 1000 mg, preferiblemente 0,05 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

El término "tratamiento", tal como se utiliza en esta memoria, incluye tratamiento curativo y tratamiento profiláctico.

Por "curativo" se entiende la eficacia en el tratamiento de un episodio sintomático actual de un trastorno o condición.

Por "profiláctico" se entiende la prevención de la aparición o recurrencia de un trastorno o condición.

La actividad de los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, como antagonistas de la VLA-4 se puede determinar en un ensayo de adhesión celular. El objetivo de esta prueba es evaluar el potencial anti-VLA-4 de un compuesto por medida de su efecto inhibidor sobre la adhesión de una línea de células que expresa VLA-4 a VCAM humana recombinante (adaptado de A.L. Akeson et al., J. Immunol. Methods (1993), 163, 181-185).

Los resultados obtenidos con los compuestos de fórmula I son indicativos de un efecto farmacológico potente.

Para tratamiento de enfermedades, los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear a una dosis diaria eficaz y administrarse en forma de una composición farmacéutica.

5 Por consiguiente, otra realización de la presente invención concierne a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente
10 aceptable.

Para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, uno o más de los compuestos de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se mezcla íntimamente con un diluyente o vehículo
15 farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición de productos farmacéuticos conocidas por el profesional experto.

Diluyentes y vehículos adecuados pueden tomar una gran diversidad de formas, dependiendo de la vía de
20 administración deseada, v.g., oral, rectal o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la invención, pueden administrarse por ejemplo por vía oral o parenteral, a saber, intravenosa, intramuscular, subcutánea o
25 intratecal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden ser sólidas o líquidas, y pueden encontrarse por ejemplo en forma de tabletas, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes y análogas.
30

A este fin, el ingrediente activo puede mezclarse con un diluyente inerte o un vehículo no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como almidón o lactosa. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas pueden
35 contener también un ligante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, un

desintegrante tal como ácido alginico, un lubricante tal como estearato de magnesio, un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal, un edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o agentes colorantes o un agente aromatizante tal como menta o salicilato de metilo.

La invención contempla también composiciones que pueden liberar la sustancia activa de una manera controlada. Las composiciones farmacéuticas que se pueden utilizar para administración parenteral se encuentran en forma convencional tal como soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas contenidas generalmente en ampollas, jeringuillas desechables, viales de vidrio o plástico o recipientes para infusión.

Además del ingrediente activo, estas soluciones o suspensiones pueden contener también opcionalmente un diluyente estéril tal como agua para inyección, una solución salina fisiológica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tales como ácido etileno-diamina-tetraacético, tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolaridad, tales como cloruro de sodio o dextrosa.

Estas formas farmacéuticas se preparan utilizando métodos que son empleados rutinariamente por los técnicos en farmacia.

La cantidad de ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas puede caer dentro de una extensa gama de concentraciones y depende de una diversidad de factores tales como el sexo, la edad, el peso y la condición médica del paciente, así como del método de administración. Así, la cantidad de un compuesto de fórmula I en composiciones para administración oral es al menos 0,5% en peso y puede ser

hasta 80% en peso con respecto al peso total de la composición.

Para las composiciones orales preferidas, la dosificación diaria está comprendida en el intervalo de 0,01 a 1000 miligramos (mg) de compuestos de fórmula I.

En las composiciones para administración parenteral, la cantidad de compuesto de fórmula I presente es al menos 0,5% en peso y puede ser hasta 33% en peso con respecto al peso total de la composición. Para las composiciones parenterales preferidas, la unidad de dosificación está comprendida en el intervalo de 0,01 mg a 1000 mg de compuestos de fórmula I.

La dosis diaria puede estar comprendida dentro de un amplio intervalo de unidades de dosificación del compuesto de fórmula I, y por lo general está comprendida en el intervalo de 0,01 a 1000 mg. Sin embargo, debe entenderse que las dosis específicas podrían adaptarse a casos particulares que dependen de los requerimientos individuales, a la discreción del médico.

Los ejemplos siguientes se proporcionan únicamente para propósitos ilustrativos, y no tienen el propósito de ser limitantes de la invención en modo alguno, ni deben interpretarse como tales. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden hacerse variaciones y modificaciones rutinarias de los ejemplos que siguen sin sobrepasar el espíritu o alcance de la invención.

A no ser que se especifique de otro modo en los ejemplos, la caracterización de los compuestos se realiza de acuerdo con los métodos siguientes:

Los espectros NMR se registran en un Espectrómetro BRUKER AC 250 NMR con Transformada de Fourier, equipado con un ordenador Aspect 3000 y un cabezal de sonda dual $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 5 mm o BRUKER DRX 400 FT NMR, equipado con un ordenador SG Indigo² y un cabezal de sonda triple $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ de 5 mm con geometría inversa. El compuesto se estudia en solución en DMSO- d_6 (o CDCl_3) a una

61
X

temperatura de la sonda de 313 K o 300 K y a una concentración de 20 mg/ml. El instrumento se enclava en la señal del deuterio de DMSO-d₆ (o CDCl₃). Los desplazamientos químicos se dan en ppm en campo decreciente con respecto a TMS tomado como patrón interno.

Los análisis HPLC se realizan utilizando uno de los sistemas siguientes:

- un sistema HPLC de serie Agilent 1100 montado con una columna INERTSIL ODS 3 C18, DP 5 µm, 250 x 4,6 mm. El gradiente avanzaba desde 100% disolvente A (acetonitrilo, agua, H₃PO₄ (5/95/0,001, v/v/v)) hasta 100% disolvente B (acetonitrilo, agua, H₃PO₄ (95/5/0,001, v/v/v)) en 6 min con una retención a 100% B de 4 min. El caudal se ajusta a 2,5 ml/min. La cromatografía se lleva a cabo a 35°C;

- un sistema HPLC serie HP 1090 montado con una columna HPLC Waters Symetry C18, 250 x 4,6 mm. El gradiente avanzaba desde 100% disolvente A (MeOH, agua, H₃PO₄ (15/85/0,001M, v/v/M)) a 100% disolvente B (MeOH, agua, H₃PO₄ (85/15/0,001M, v/v/M)) en 10 min, con una retención a 100% B de 10 min. El caudal se ajusta a 1 ml/min. La cromatografía se lleva a cabo a 40°C.

Las medidas espectrométricas de masas en modo LC/MS se realizan como sigue:

Condiciones de HPLC

Los análisis se realizan utilizando un sistema WATERS Alliance HPLC montado con una columna INERTSIL ODS 3, DP 5 µm, 250 x 4,6 mm.

El gradiente avanzaba desde 100% disolvente A (acetonitrilo, agua, TFA (10/90/0,1, v/v/v)) a 100% disolvente B (acetonitrilo, agua, TFA (90/10/0,1, v/v/v)) en 7 min con una retención a 100% B de 4 min. El caudal se ajusta a 2,5 ml/min y se utiliza una abertura de 1/25 inmediatamente antes de la fuente API.

Condiciones de MS

Las muestras se disuelven en acetonitrilo/agua, 70/30, v/v a la concentración de aproximadamente 250 µgr/ml. Los espectros API (+ o -) se realizan utilizando un espectrómetro de atrapamiento de masas iónicas FINNIGAN (San José, CA, EE.UU.) LCQ. La fuente de APCI operaba a 450°C y el calentador capilar a 160°C. La fuente de ESI operaba a 3,5 kV y el calentador capilar a 210°C.

Las medidas espectrométricas de masas en modo DIP/EI se realizan como sigue: las muestras se vaporizan por calentamiento de la sonda desde 50°C a 250°C en 5 min. Los espectros EI (impacto de electrones) se registran utilizando un espectrómetro de masas FINNIGAN (San José, CA, EE.UU.) TSQ 700 con cuadrupolo en tándem. La temperatura de la fuente se ajusta a 150°C.

La rotación específica se registra en un polarímetro Perkin-Elmer 341. El ángulo de rotación se registra a 25°C sobre soluciones al 1% en MeOH. Para algunas moléculas, el disolvente es CH₂Cl₂ o DMSO, debido a problemas de solubilidad.

Las separaciones cromatográficas preparativas se realizan sobre gel de sílice 60 Merck, tamaño de partícula 15-40 µm, referencia 1.15111.9025, utilizando columnas de compresión axial Novasep (80 mm de diámetro interior), y caudales comprendidos entre 70 y 150 ml/min. La cantidad de gel de sílice y mezclas de disolvente es como se describe en los procedimientos individuales.

Las separaciones por cromatografía preparativa quiral se realizan en una columna DAICEL Chiralpak AD de 20 µm, 100 * 500 mm utilizando un instrumento construido en el laboratorio de los autores de la invención con diversas mezclas de alcoholes inferiores y alcanos C5 a C8 lineales, ramificados o cíclicos a ±350 ml/min. Las mezclas de disolvente son como se describe en los procedimientos individuales.

63

En los ejemplos se utilizan las abreviaturas siguientes:

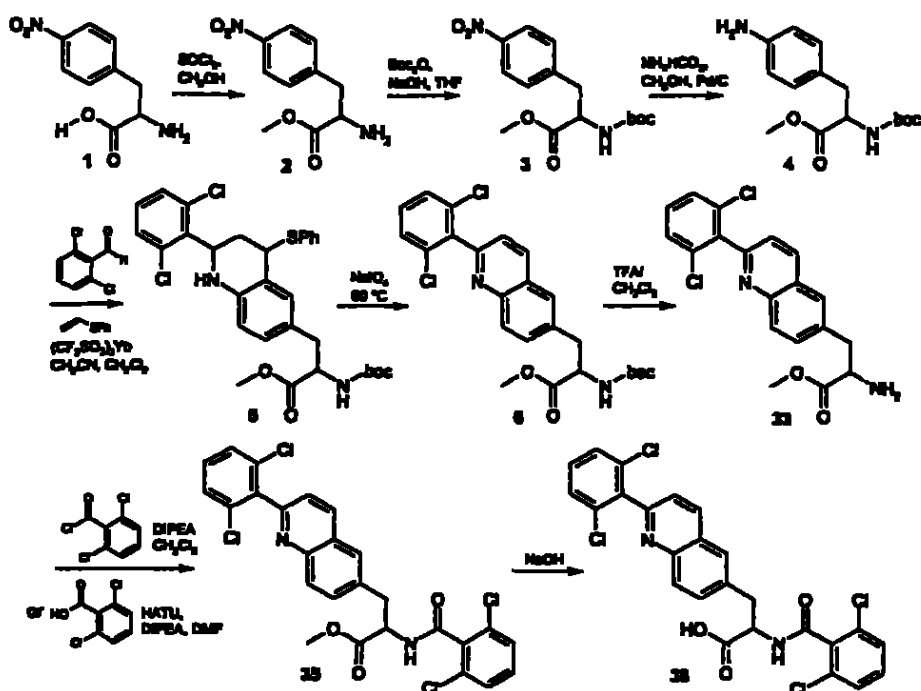
aa	Aminoácido
Ac	-C(=O)CH ₃
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Boc	Terc-butoxicarbonilo
CH ₃ CN	Acetonitrilo
ClCOOEt o	Cloroformiato de etilo
ClCO ₂ Et	
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
Equ.	Equivalente
Et ₃ N	Trietilamina
HATU	Hexafluoro-fosfato de O-7-azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
mCPBA	Ácido meta-cloro-perbenzoico
PrepLC	Cromatografía líquida preparativa
TA	Temperatura ambiente
TBTU	Tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
Tf-	Grupo trifluorometilsulfonilo
Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometanosulfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1. Derivados de quinolinilo: síntesis racémica.

- 5 1.1 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 38.

64

Esquema 1:



1.1.1 Síntesis de 2-amino-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 2:

5 A una suspensión de 4-nitrofenilalanina 1 (25 g) en metanol (10 ml/g) a 0°C se añade SOCl_2 (2 equ.). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan luego las materias volátiles y el residuo se diluye en agua. La solución se alcaliniza con NaOH 2N y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se evapora.

10 No se precisa purificación adicional alguna.

Rendimiento: 79%.

MS (MH^+): 225.

15 1.1.2 Síntesis de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 3:

Se suspenden 2-amino-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 2 (21 g) y NaOH en polvo (1,2 equ.) en THF (5 ml/g). Se añade lentamente a la solución Boc_2O (1,2 equ.) solubilizado en THF (2 ml/g). Se agita la

20

65

mezcla durante 1 h a la temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae luego con AcOEt (2 x 900 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad. No se necesita purificación adicional alguna.

5 Rendimiento: 100%.

MS (MH⁺): 325.

1.1.3 Síntesis de 3-(4-aminofenil)-2-[(terc-butoxi-carbonil)amino]propanoato de metilo 4:

10 A una solución de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 3 (69,4 g) y NH₄HCO₂ (6,5 equ.) en CH₃OH (20 ml/g) se añade 5% Pd/C (15% en peso, 10 g). La temperatura aumenta a 40°C y disminuye luego. Después de agitar durante 2 h a la temperatura ambiente, se filtra la solución sobre Celite y se evapora
15 el disolvente. El residuo se diluye en AcOEt y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad. No es necesaria purificación adicional alguna.

Rendimiento: 100%.

20 MS (MH⁺): 285.

1.1.4 Síntesis de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinolinil]propanoato de metilo 5:

25 Se añade 3-(4-aminofenil)-2-[(terc-butoxicarbonil)-amino]propanoato de metilo 4 (38,2 g) solubilizado en una mezcla 50/50 de CH₃CN/CH₂Cl₂, a la temperatura ambiente, a una mezcla de Yb(OTf)₃ (0,05 equ.) y MgSO₄ (3 equ.) en CH₃CN/CH₂Cl₂ (50/50, 400 ml). Se añade luego 2,6-diclorobenzaldehído sólido (1,1 equ.) y después de 2 h,
30 se añade gota a gota sulfuro de fenilo y vinilo (1,2 equ.). Después de una noche, se filtran los insolubles y se evaporan los disolventes. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando mezcla de hexanos/AcOEt 80/20 como eluyente, para dar 2-
35 [(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-

66

(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
propanoato de metilo 5.

Rendimiento: 81%.

MS (MH⁺): 587/589/591.

5 De acuerdo con el mismo método se pueden sintetizar
2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-fenil-4-
(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
propanoato de metilo 5a y 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-
3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-
10 tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo 5b (MS
(MH⁺): 579).

1.1.5 Síntesis de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-
(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo
6:

15 Se solubiliza 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-
(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-
6-quinolinil]propanoato de metilo 5 (32 g) en dioxano
(10 ml/g de 5). Se añaden agua (0,5 ml/g de 5) y NaIO₄
sólido (1,1 equ.), y se agita la mezcla a 80°C durante
20 40 h. Se evapora el disolvente y la mezcla resultante se
extrae con CH₂Cl₂. La parte insoluble se filtra y,
después de evaporación, el residuo se purifica por
cromatografía en gel de sílice utilizando mezcla de
hexanos/AcOEt 75/25 como eluyente.

25 Rendimiento: 88%.

MS (MH⁺): 475/477/479.

De acuerdo con el mismo método, se pueden sintetizar
2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenil-6-quinolinil)-
propanoato de metilo 6a y 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-
30 3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato
de metilo 6b (MS (MH⁺): 467).

1.1.6 Síntesis de 2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoato de metilo 33:

35 Se solubilizan 9,15 g de 2-[(terc-butoxicarbonil)-
amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de
metilo 6 en CH₂Cl₂ (50 ml). Se añade TFA (50 ml) a 0°C, y

67

la mezcla se agita a TA durante 6 h. Después de evaporación del disolvente, el residuo se tritura en dietil-éter y se enfría a 5°C. El producto sólido 33 se obtiene por filtración.

5 Rendimiento: 89%.
MS (MH⁺): 375/377/379.

1.1.7 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 35:

10 A 23,38 g de 2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 33 (sal con 0,2 TFA) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añaden, a 0°C, trietilamina (22 ml) y cloruro de 2,6-diclorobenzoylo (6,22 ml) disuelto en CH₂Cl₂ (6 ml). La mezcla se reacción se agita a TA
15 durante 2 h. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/hexano 95/5 como eluyente.

Rendimiento: 96%.
20 MS (MH⁺): 547/549/551.

1.1.8 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 38:

Se solubiliza 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 35
25 (0,2 g) en CH₃CN/H₂O/NaOH 0,1N (4 ml/0,22 ml/3,65 ml). Después de una noche a la temperatura ambiente, se añade KHSO₄ al 10% (9 ml) y se evapora el CH₃CN. La fase acuosa resultante se extrae dos veces con AcOEt (2 x 12 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y
30 se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH cc (90/10/1) como eluyente.

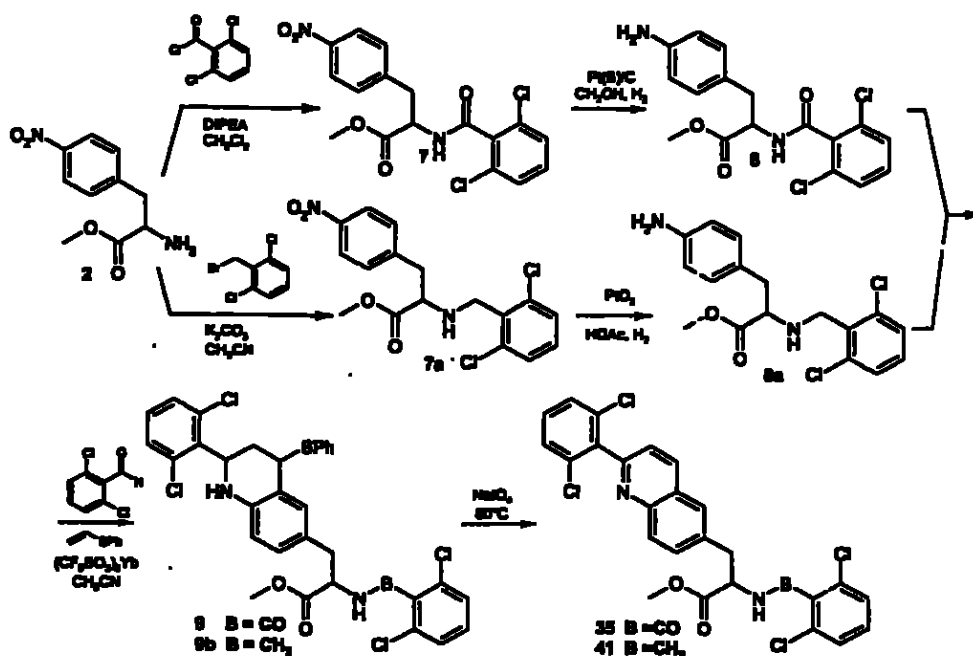
Rendimiento: 77%.
MS (MH⁺): 533/535/537.

35 1.2 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 35 y

468

2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 41:

Esquema 2:



5 1.2.1 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 7:

A una solución de 2-amino-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 2 (9,5 g) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añade, a 0°C, cloruro de 2,6-diclorobenzoyl (7,71 g) disuelto en
 10 CH₂Cl₂ (40 ml). Se añade luego gota a gota DIPEA (2 equ.) gota a gota a la mezcla a 0°C. La mezcla de reacción se eleva luego a TA y se lleva el pH a 7-8 por adición de DIPEA. Se agita la mezcla durante 2 h, se evapora luego y el residuo se recoge en AcOEt (175 ml). La fase orgánica
 15 se lava una vez con NaHCO₃ al 5% (150 ml), una vez con agua, una vez con KHSO₄ al 10% (150 ml) y una vez con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. No es necesaria purificación adicional alguna.

Rendimiento: 96%.

20 MS (MH⁺): 397/399/401.

69
R

1.2.2 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 7a:

A una solución de 2-amino-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 2 (6 g) en CH_3CN (30 ml) se añade K_2CO_3 pulverizado (11,095 g) y bromuro de 2,6-diclorobencilo (6,42 g). La mezcla se agita a TA durante 6 h, se filtra luego sobre decalite y se evapora. El residuo se recoge en CH_2Cl_2 (100 ml) y se lava tres veces con agua (100 ml), se seca sobre MgSO_4 y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt /hexano 10/90.

Rendimiento: 74%.

MS (MH^+): 383/385/387.

1.2.3 Síntesis de 3-(4-aminofenil)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoato de metilo 8:

Se solubiliza 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 7 (7 g) en CH_3OH en presencia de Pt(S)/C (5% en peso). Se aplica luego presión de H_2 a TA durante 2 h. Se filtra el catalizador sobre Celite y se evapora el disolvente para dar 3-(4-aminofenil)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoato de metilo 8.

Rendimiento: 100%.

MS (MH^+): 367/369/371.

1.2.4 Síntesis de 3-(4-aminofenil)-2-[(2,6-diclorobencil)amino]propanoato de metilo 8a:

A 2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 7a (8,2 g) solubilizado en CH_3COOH en un baño de ultrasonidos se añade PtO_2 hidratado (contenido típico de Pt 79-84%) (0,02 g). Se aplica luego una presión de H_2 de 15 psi (1,05 kg/cm^2) a TA y se consume después de 5 min. Se aplica luego otra presión de H_2 de 10 psi (0,70 kg/cm^2) a TA y se consume al cabo de 5-10 min. Se aplica de nuevo una presión de H_2 de 10 psi (0,70 kg/cm^2) a TA y se observa estabilización al cabo de 5 min. Se filtra el catalizador sobre Celite bajo

20
X

nitrógeno y se lava con CH_3COOH . Se evapora el disolvente. Se añade AcOEt (200 ml) al residuo y esta fase orgánica se lava tres veces con NaHCO_3 saturado (200 ml), se seca sobre MgSO_4 y se evapora. El residuo se
5 purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ cc (99,75/0,25/0,025) como eluyente.

Rendimiento: 62%.

MS (MH^+): 353/355/357.

1.2.5 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-
10 (2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetra-
hidro-6-quinolinil]propanoato de metilo 9:

Se prepara 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-
diclorofenil)-4-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-
quinolinil]propanoato de metilo 9 de acuerdo con el
15 método descrito para el compuesto 5 en el Esquema 1.

Rendimiento: 81%.

MS (MH^+): 659/661.

De acuerdo con el mismo método se pueden sintetizar
2-(benzoilamino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-
20 (fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
propanoato de metilo 9a, 2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-
[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-
tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo 9b (MS
(MH^+): 645/647/649), 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-
25 (2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-
6-quinolinil]propanoato de metilo 9c (MS (MH^+):
651/653/655), 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[4-
(fenilsulfanil)-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-6-
quinolinil]propanoato de metilo 9d (MS (MH^+):
30 596/598/600), 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-
dicloro-4-piridinil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-
tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo 9e (MS
(MH^+): 658/660/662) y 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[4-
(fenilsulfanil)-2-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-
35 quinolinil]propanoato de metilo 9f (MS (MH^+):
590/592/594).

71
X
A

1.2.6 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 35:

5 Se prepara 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 35 de acuerdo con el método descrito para el compuesto 6 en el Esquema 1.

MS (MH⁺): 547/549/551.

10 De acuerdo con el mismo método se puede sintetizar 2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 41.

MS (MH⁺): 533/535/537.

15 1.3 Síntesis de ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil]amino]propanoico 90.

1.3.1 Síntesis de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-piperidinilcarbonil]amino]propanoato de metilo 45:

20 Se desprotege (2S)-2-[[[1-[[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil]-2-metoxi-2-oxoetil]amino]carbonil]-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo 42 con TFA (véase 1.1.6) para dar 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-piperidinilcarbonil]amino]propanoato de metilo 45.

MS (MH⁺): 486/488/490.

25 1.3.2 Síntesis de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil]amino]propanoato de metilo 46:

30 A 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-piperidinilcarbonil]amino]propanoato de metilo 45 (sal con 0,2 TFA) (0,965 g) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añaden, a 0°C, DIPEA (0,97 ml) y cloruro de p-toluenosulfonilo (0,282 g) disuelto en CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agita a TA durante una noche, y la mezcla se diluye luego con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava 3 veces con una solución
35 de salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando

72

CH₂Cl₂/CH₃OH (99,5/0,5) como eluyente para dar 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin)carbonil)amino]propanoato de metilo 46.

5 Rendimiento: 72%.

MS (MH⁺): 640/642/644.

1:3.3 Síntesis de ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil)carbonil)amino]propanoico 90:

10 A 455 mg de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil)carbonil)amino]propanoato de metilo 46 en CH₃OH (5 ml) se añaden 0,8 ml de NaOH 1N y 1 ml de agua. La solución se agita a TA durante una noche, y se añade HCl 1N (0,8 ml) para
15 obtener un pH débilmente ácido. Se evapora luego el metanol, y el sólido obtenido se filtra, se lava con agua y se seca para dar ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil)carbonil)amino]propanoico 90.

20 Rendimiento: 82%.

MS (MH⁺): 626/628/630.

1.4 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)(etoxi)-metileno]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 64.

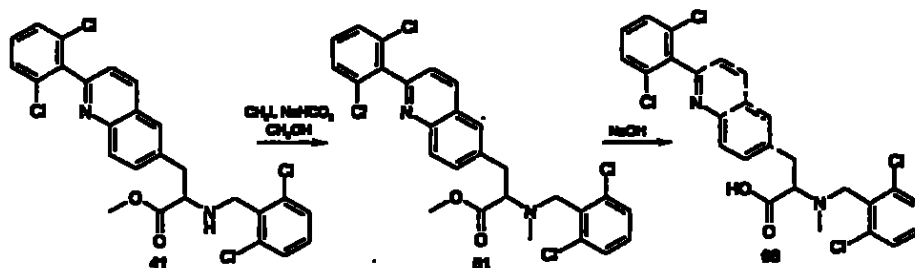
25 El compuesto 64 se sintetiza de acuerdo con Chem. Pharm. Bull. (1984), 32, (11), 4466-4477 partiendo del compuesto 35 seguido por hidrólisis básica, como se describe para la transformación del compuesto 46 en el compuesto 90.

30 MS (MH⁺): 561/563.

1.5 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobencil)(metil)-amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 66.

Esquema 3:

23 ~~4~~



1.5.1 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobencil)(metil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 51:

5 A 100 mg de (2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo) 41 en CH₃OH (2,3 ml) se añaden, a 0°C, NaHCO₃ (1 equ.) y CH₃I (1 equ.). Se agita la mezcla de reacción durante 1 h a 0°C, y luego a la temperatura ambiente durante 2 días. Se
10 evapora el disolvente y se añade al residuo CH₂Cl₂ (10 ml). La solución se lava con agua, salmuera, de nuevo con agua y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. Debido a una reacción incompleta, se repite el protocolo utilizando un exceso de 10 veces de NaHCO₃ y CH₃I en MeOH
15 (5 ml). Después de un tratamiento similar, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt 90/10 como eluyente para dar 2-[(2,6-diclorobencil)(metil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 51.

20 Rendimiento: 43%.
MS (MH⁺): 547/549/551.

1.5.2 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobencil)(metil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 66:

25 La hidrólisis de 2-[(2,6-diclorobencil)(metil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 51 se efectúa como se describe en 1.3.3 y da ácido 2-[(2,6-diclorobencil)(metil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 66.

30 Rendimiento: 65%.

24

MS (MH⁺): 533/535/537.

1.6 Síntesis de ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-hidroxibenzoil)amino]propanoico 71:

5 La hidrólisis de 2-[[2-(acetiloxi)benzoil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 70 como se describe en 1.3.3 da ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-hidroxibenzoil)amino]propanoico 71.

10 Rendimiento: 67%.

MS (MH⁺): 481/483/485.

1.7 Síntesis de ácido 2-([[(2,6-diclorofenil)amino]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 87:

15 1.7.1 Síntesis de 2-[[2-(2,6-dicloroanilino)carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 52:

20 A 0,62 g de 2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 33 en CH₂Cl₂ (10 ml) se añaden 0,343 g de isocianato de 2,6-diclorofenilo. La solución se agita a TA y se reduce a la mitad por evaporación. El residuo sólido se filtra y se lava con CH₂Cl₂ y hexano para dar un polvo blanco que se recristaliza en CH₃CN caliente. El compuesto se purifica
25 sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5 como eluyente. El polvo blanco obtenido se lava una vez más con CH₃CN para dar 2-[[2-(2,6-dicloroanilino)carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 52.

30 Rendimiento: 36%.

MS (MH⁺): 562/564/566.

1.7.2 Síntesis de ácido 2-([[(2,6-diclorofenil)amino]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 87.

35 La hidrólisis de 2-[[2-(2,6-dicloroanilino)carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de

25

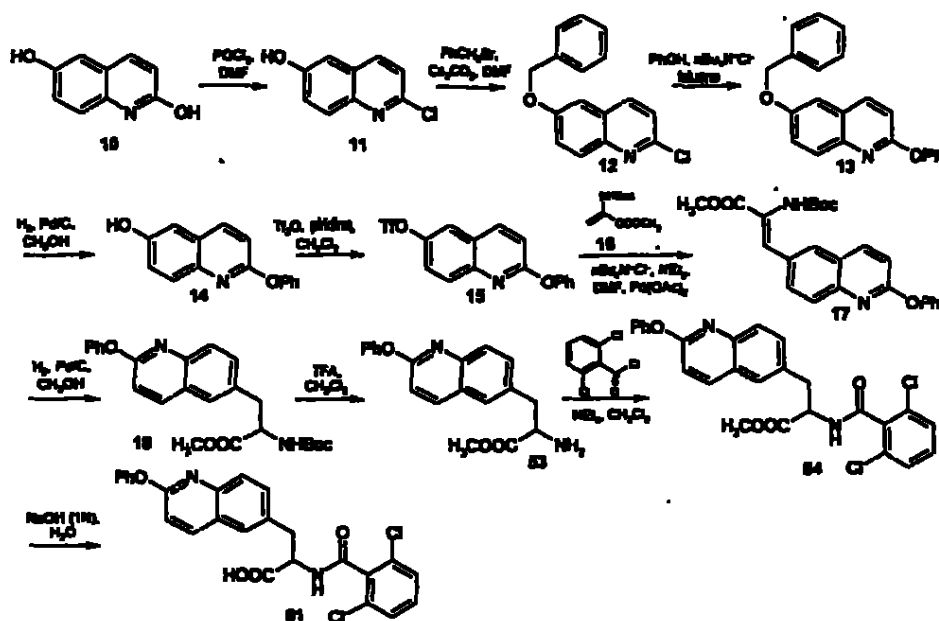
metilo 52 como se describe en 1.3.3 da ácido 2-(((2,6-diclorofenil)amino)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 87.

Rendimiento: 58%.

5 MS (MH⁺): 548/550/552.

1.8 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoico 81.

Esquema 4:



10 1.8.1 Síntesis de 2-cloro-6-quinolinol 11:

Una solución de 2,6-quinolindiol 10 (5 g) en POCl₃ (21 ml) y DMF (3,4 ml) se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente, y se calienta luego durante 1 h a 115°C. La mezcla de reacción se vierte en agua (100 ml) a 0°C y se neutraliza con una solución acuosa al 32% de NH₃. El sólido obtenido por filtración se lava con acetona, y la fase orgánica resultante se evapora para dar 2-cloro-6-quinolinol 11 como un sólido. No es necesaria purificación adicional alguna.

20 Rendimiento: 98%.

MS (MH⁺): 180.

76
77
78

1.8.2 Síntesis de 6-(benciloxi)-2-cloroquinolina 12:

A una solución de 2-cloro-6-quinolínol 11 (5,45 g) en DMF (100 ml) se añade, a 0°C, carbonato de cesio (11,9 g). Después de 15 minutos a 0°C, se añade bromuro de bencilo (4 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 12 h a la temperatura ambiente. Se añade luego agua (100 ml) y el sólido obtenido se filtra y se lava con pentano. No es necesaria purificación adicional alguna. Se obtiene 6-(benciloxi)-2-cloroquinolina 12 como un polvo.

Rendimiento: 94%.

MS (MH⁺): 170.

1.8.3 Síntesis de 6-(benciloxi)-2-fenoxiquinolina 13:

A una solución al 50% (p/p) de NaOH (10,2 ml) se añade fenol (0,697 g). Después de 50 minutos a la temperatura ambiente, se añaden tolueno (10,21 ml) y 6-(benciloxi)-2-cloroquinolina 12 (2 g) y tetrabutilamonio (2,062 g). La solución se agita bajo argón a reflujo durante 24 h. Se añade agua (5 ml) y la solución se extrae con tolueno (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando AcOEt/ciclohexano 20/80 como eluyente. El sólido obtenido se disuelve en AcOEt y se añade pentano; precipita 6-(benciloxi)-2-fenoxiquinolina 13 como un polvo blanco.

Rendimiento: 70%.

MS (MH⁺): 328.

Los compuestos descritos en la tabla 1 se pueden sintetizar de acuerdo con el mismo método.

77
X

Tabla 1:

n°	Nombre IUPAC	MS (MH ⁺)
13a	6-(benciloxi)-2-(4-clorofenoxi)quinolina	362
13b	6-(benciloxi)-2-metoxiquinolina	266
13c	6-(benciloxi)-2-(2-metoxifenoxi)quinolina	358
13d	6-(benciloxi)-2-(2,6-dimetoxifenoxi)quinolina	388
13e	6-(benciloxi)-2-(2,6-diclorofenoxi)quinolina	396/398

1.8.4 Síntesis de 2-fenoxi-6-quinolinol 14:

A una solución de 6-(benciloxi)-2-fenoxiquinolina 13 (0,862 g) en CH₃OH (10 ml) se añade 10% de paladio sobre C (10%). La mezcla de reacción se agita bajo H₂ a la temperatura ambiente durante una noche. Después de filtración sobre Celite y concentración, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando AcOEt/éter de petróleo 10/90 como eluyente para dar el compuesto 2-fenoxi-6-quinolinol 14 como un aceite.

Rendimiento: 61%.

MS (MH⁺): 238.

Los compuestos descritos en la tabla 2 se pueden sintetizar de acuerdo con el mismo método.

Tabla 2:

n°	Nombre IUPAC	MS (MH ⁺)
14a	2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinol	272
14b	2-metoxi-6-quinolinol	176
14c	2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinol	268
14d	2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinol	298
14e	2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinol	306/308

1.8.5 Síntesis de trifluorometanosulfonato de 2-fenoxi-6-quinolinilo 15:

A una solución de 2-fenoxi-6-quinolinol 14 (0,562 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añade piridina (0,6 ml) bajo argón. Después de 15 minutos a 0°C, se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (0,64 ml). Se deja que la

78
A

temperatura de la mezcla de reacción alcance lentamente la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 5 h y se lava con una solución saturada de NaHCO_3 . La solución se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando AcOEt /éter de petróleo 10/90 como eluyente.

Rendimiento: 87%.

MS (MH^+): 370.

Los compuestos descritos en la tabla 3 se pueden sintetizar de acuerdo con el mismo método.

Tabla 3:

n°	Nombre IUPAC	MS (MH^+)
15a	trifluorometanosulfonato de 2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinilo	404
15b	trifluorometanosulfonato de 2-metoxi-6-quinolinilo	308
15c	trifluorometanosulfonato de 2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinilo	400
15d	trifluorometanosulfonato de 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinilo	430
15e	trifluorometanosulfonato de 2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinilo	438/440

1.8.6 Síntesis de 2-N-(terc-butoxicarbonil)-acrilato de metilo 16:

A una solución de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxipropanoato de metilo (7,19 g) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añaden 3,04 ml de cloruro de mesilo. Se añade luego NEt_3 (13,64 ml) a -50°C , bajo argón. Después de 45 minutos a -50°C , la mezcla de reacción se calienta a la temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. Se vierte la solución en hielo y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO_4 y se evaporan a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando

79
AB

AcOEt/ciclohexano 20/80 como eluyente para dar 16 como un aceite.

Rendimiento: 93%.

MS (MH⁺): 202.

5 1.8.7 Síntesis de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)-2-propenoato de metilo 17:

10 A una solución de trifluorometanosulfonato de 2-fenoxi-6-quinolinilo 15 (0,782 g) en DMF (20 ml) se añade acetato de paladio (0,0285 g). La solución se desgasifica con argón durante 30 minutos. Se añaden luego 2-N-(terc-butoxicarbonil)-acrilato de metilo 16 (1,065 g), cloruro de tetrabutilamonio (0,706 g) y NEt₃ (0,342 ml). La solución se calienta a 90°C durante 2 h y se vierte luego en hielo. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 15 ml).
15 Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando AcOEt/éter de petróleo 10/90 y luego 40/60 como eluyente.

Rendimiento: 91%.

20 MS (MH⁺): 421.

Los compuestos descritos en la tabla 4 se pueden sintetizar de acuerdo con el mismo método.

Tabla 4:

n°	Nombre IUPAC	MS (MH ⁺)
17a	2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo	455
17b	2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-metoxi-6-quinolinil)-2-propenoato de metilo	359
17c	2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo	451
17d	2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo	481
17e	2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo	490

80
18

1.8.8 Síntesis de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo 18:

A una solución de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)-2-propenoato de metilo 17 (1,053 g) en metanol (15 ml) se añade 10% de Pd sobre C (10%). La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ durante una noche. Después de filtración sobre Celite y concentración, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando AcOEt/éter de petróleo 40/60 como eluyente para dar el compuesto 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo 18 como un aceite.

Rendimiento: 82%.

MS (MH⁺): 423.

Los compuestos descritos en la tabla 5 se pueden sintetizar de acuerdo con el mismo método.

Tabla 5:

n°	Nombra IUPAC	MS (MH ⁺)
18a	2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo	457
18b	2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-metoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo	361
18c	2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo	453
18d	2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo	483
18e	2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo	491/493

81
Z

1.8.9 Síntesis de 2-amino-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)-propanoato de metilo 53:

Una solución de 0,737 g de 2-[(terc-butoxi-carbonil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo 18, ácido trifluoroacético (1 ml) y una gota de anisol en CH_2Cl_2 (6 ml) se agita a 0°C bajo argón. Se deja que la temperatura de la mezcla de reacción alcance lentamente la temperatura ambiente, y la solución se agita a esta temperatura durante 2 h. Después de concentración, el residuo se diluye en AcOEt (6 ml) y la mezcla se neutraliza con NaHCO_3 (5%). La fase acuosa se extrae con AcOEt (4 x 5 ml). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice utilizando ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 + 5% NEt_3) como eluyente para dar 2-amino-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo 53 como un aceite.

Rendimiento: 85%.

MS (MH^+): 322.

1.8.10 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo 54:

A una solución de 2-amino-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)-propanoato de metilo 53 (0,363 g) en CH_2Cl_2 (5 ml) bajo argón se añade NEt_3 (0,937 ml). Después de 15 minutos, se añade cloruro de 2,6-diclorofenilcarbonilo (0,241 ml). La solución se agita durante 6 h a la temperatura ambiente. Después de adición de NaHCO_3 (5 ml), la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice utilizando AcOEt/éter de petróleo 10/90 y luego 60/40 como eluyente para dar 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo 54.

Rendimiento: 91%.

MS (MH^+): 495.

327
A

1.8.11 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoico 81:

Se añade 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo 54 a una mezcla de
5 CH₃CN (10,99 ml), NaOH 1N (0,914 ml) y agua (0,545 ml). La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 3 h. Después de adición de KHSO₄ (10%, 22,4 ml), se evapora el CH₃CN a vacío. La fase acuosa se extrae con AcOEt (2 x 5 ml). Las fases orgánicas se lavan con
10 salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan a vacío. El residuo resultante se lava con 5 ml de pentano para dar ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoico 81 como un polvo blanco.

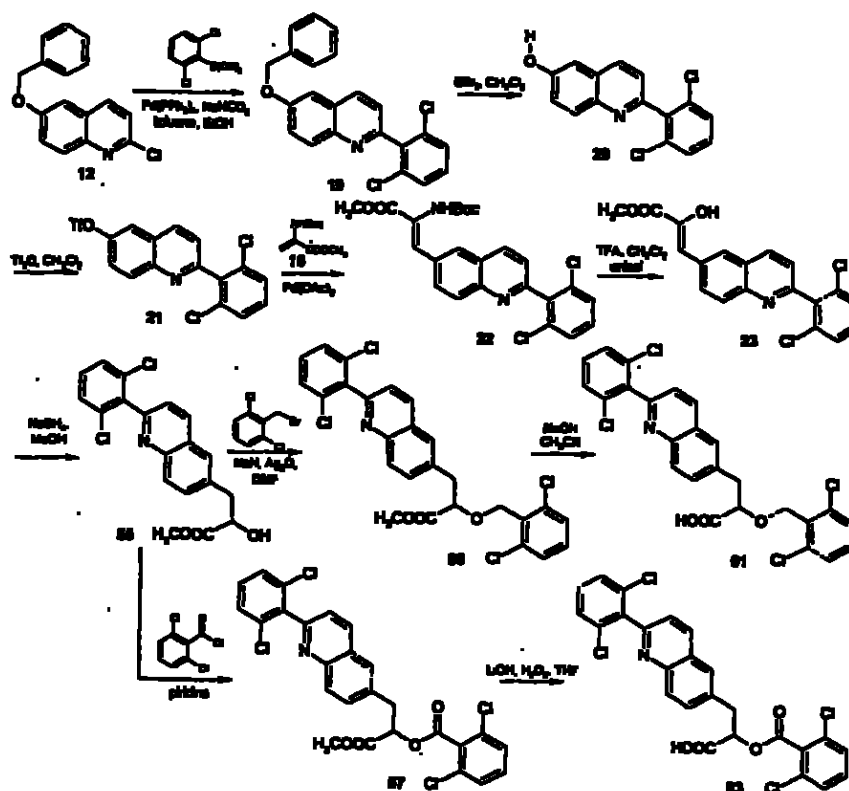
Rendimiento: 82%.

15 MS (MH⁺): 481/483/485.

1.9 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 91 y ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 93.

83
A

Esquema 5:



1.9.1 Síntesis de 6-(benciloxi)-2-(2,6-diclorofenil)-quinolina 19:

- 5 A una solución de 3 g de 6-(benciloxi)-2-cloroquinolina 12 en tolueno (294 ml) se añade $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 g). Después de 30 minutos, se añade una solución de ácido 2,6-diclorofenilborónico (4,22 g) en metanol (186 ml) y 120 ml de una solución acuosa saturada de
- 10 NaHCO_3 . La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. Después de la evaporación, la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se evaporan a sequedad. El residuo se purifica sobre gel de sílice
- 15 utilizando AcOEt /éter de petróleo 5/95 y luego 10/90 como eluyente para dar 6-(benciloxi)-2-(2,6-diclorofenil)-quinolina 19 como un aceite.

84
K

Rendimiento: 62%.

MS (MH⁺): 380.

1.9.2 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinol 20:

5 A una solución de 6-(benciloxi)-2-(2,6-diclorofenil)quinolina 19 (2,5 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añaden, a 0°C, 20 ml de BBr₃ (1M en CH₂Cl₂). La solución se agita durante 1 h a la temperatura ambiente. Se añade agua (20 ml) y la solución resultante se alcaliniza con NaOH 1N. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 20 ml).
10 Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. Se obtiene 2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinol 20 como un sólido amarillo y se utiliza sin purificación ulterior en el paso siguiente.

Rendimiento: 100%.

15 MS (MH⁺): 290.

1.9.3 Síntesis de trifluorometanosulfonato de 2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinilo 21:

A una solución de 2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinol 20 (1,9 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añade piridina (1,6 ml) a la temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añade ácido trifluoroacético (1,7 ml) a 0°C. La solución se agita durante 2 h a 0°C y se añade una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera,
20 se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan a sequedad. El sólido resultante 21 se utiliza en el paso siguiente sin purificación ulterior.

Rendimiento: 100%.

MS (MH⁺): 422.

30 1.9.4 Síntesis de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo 22:

A una solución de trifluorometanosulfonato de 2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinilo 21 (0,67 g) en DMF
35 (15 ml) se añaden 0,8 g de 2-N-(terc-butoxicarbonil)-acrilato de metilo 16, recién preparado, tetrabutilamonio

85
10

(0,57 g) y NEt_3 (0,3 ml). La solución se desgasifica durante 20 minutos y se añade $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (36 mg, 10% mol). La solución se calienta a 90°C durante 3 h, y se añade luego agua (10 ml). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 ml), y las fases orgánicas se lavan con agua (2 x 10 ml), con salmuera, y se secan sobre MgSO_4 . Después de evaporación a vacío, el residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando AcOEt /éter de petróleo 20/80 como eluyente.

10 Rendimiento: 77%.

MS (MH^+): 473.

1.9.5 Síntesis de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxi-2-propenoato de metilo 23:

15 A una solución de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo 22 (0,48 g) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añaden a 0°C dos gotas de anisol y 1,6 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agita durante 2 h y se añade una solución de NaHCO_3 saturada hasta alcanzar un pH básico. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentran. El residuo se lava con metanol para dar 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxi-2-propenoato de metilo 23.

25 Rendimiento: 53%.

MS (MH^+): 374.

1.9.6 Síntesis de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxipropanoato de metilo 55.

30 A una solución de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxi-2-propenoato de metilo 23 (0,38 g) en CH_3OH (2 ml) se añade, a 0°C , NaBH_4 (36 mg). La solución se agita durante 5 h. Se añade una solución saturada de NaHCO_3 , y luego una solución de NaOH 1N, hasta pH = 11. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentran. El residuo se purifica

86 X
R

sobre gel de sílice utilizando AcOEt/éter de petróleo 30/70 y luego 35/65 como eluyente para dar 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxipropanoato de metilo 55.

5 Rendimiento: 65%.

MS (MH⁺): 377.

1.9.7 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 56.

A una solución de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxipropanoato de metilo 55 (0,159 g) y α -bromo-2,6-diclorotolueno (1,05 g) en DMF (3,5 ml) se añaden 17 mg de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) y Ag₂O (0,102 g). La solución se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Se añade una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavan con agua (2 x 10 ml), con salmuera, y se secan sobre MgSO₄. Después de concentración, el residuo se purifica dos veces sobre gel de sílice utilizando AcOEt/éter de petróleo 10/90 y luego 15/85 como eluyente para dar 2-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 56.

Rendimiento: 70%.

MS (MH⁺): 534.

25 1.9.8 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 91.

Una solución de 2-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 56 (0,123 g) y NaOH 1N (0,236 ml) en una mezcla de acetonitrilo/agua (3 ml/0,14 ml) se agita durante 3 h a la temperatura ambiente. Después de adición de una solución al 10% de KHSO₄ (3 ml), se concentra la mezcla. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan a vacío. El residuo se lava con CH₂Cl₂ y se obtiene ácido 2-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-[2-(2,6-

87 

diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 91 como un polvo blanco.

Rendimiento: 69%.

MS (MH⁺): 521.

- 5 1.9.9 Síntesis de 2,6-diclorobenzoato de 1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxo-etilo 57:

10 A una solución de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxipropanoato de metilo 55 (0,104 g) en piridina (1 ml) se añade cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (0,2 ml). La solución se agita durante 6 h a la temperatura ambiente. Se añade una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se
15 secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El residuo se purifica dos veces sobre gel de sílice utilizando AcOEt/éter de petróleo (10/90 a 20/80) como eluyente.

Rendimiento: 88%.

MS (MH⁺): 550.

- 20 1.9.10 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 93:

A una solución de 2,6-diclorobenzoato de 1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetilo 57 (0,113 g) en 10 ml de THF se añaden, a 0°C, 1 ml de LiOH
25 (1M) y 0,5 ml de H₂O₂ (30%). La solución se agita luego a la temperatura ambiente durante 18 h. Después de adición de 10 ml de KHSO₄ (10%), se evapora el THF. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y
30 se evaporan a vacío. El residuo se tritura en pentano para dar ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 93 como un polvo blanco.

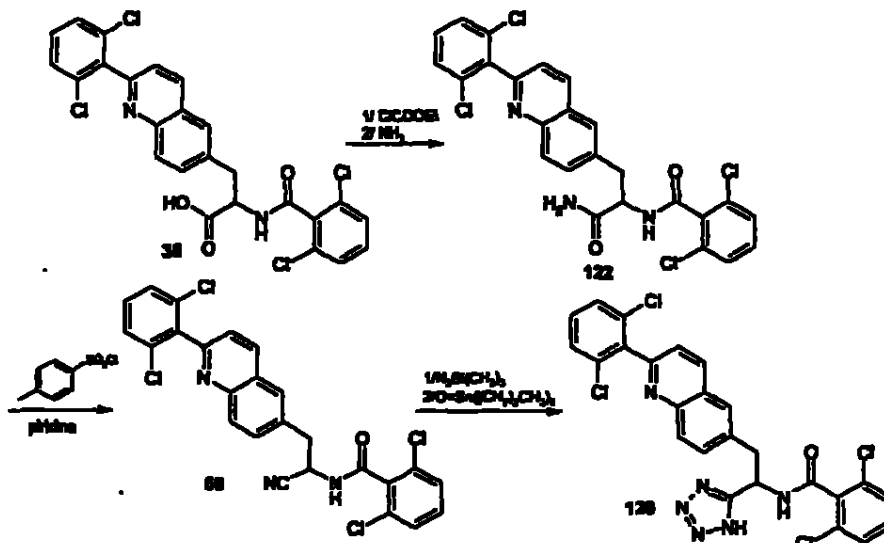
Rendimiento: 93%.

- 35 MS (MH⁺): 534.

88
24

1.10 Síntesis de 2,6-dicloro-N-[2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(1H-tetrazol-5-yl)etil]benzamida 126.

Esquema 6:



5

1.10.1 Síntesis de N-(2-amino-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-oxoetil)-2,6-diclorobenzamida 122.

Se enfría a -20°C ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)-amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 38 (2,12 g) en THF seco (15 ml). Se añaden NEt_3 (0,54 ml) y cloroformiato de etilo (0,37 ml). La solución se agita a esta temperatura durante 20 minutos. La solución resultante se satura con NH_3 gaseoso a -30°C . Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente. Después de una noche, el residuo se filtra y se lava con THF, después de lo cual se seca a vacío a 60°C y se purifica sobre gel de sílice utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) como eluyente para dar N-(2-amino-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-oxoetil)-2,6-diclorobenzamida 122.

20

Rendimiento: 55%.

MS (MH^+): 532/534/536.

89 (12)

1.10.2 Síntesis de 2,6-dicloro-N-(1-ciano-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)benzamida 58.

A una solución de N-(2-amino-1-[[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil]-2-oxoetil)-2,6-diclorobenzamida 122 (1,09 g) en piridina (9 ml) se añade cloruro de p-toluenosulfonilo (583 mg) a TA. La solución se agita a 80°C. Después de una noche, se añaden de nuevo 120 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo a la mezcla a TA para impulsar la reacción hasta su terminación. La solución se calienta a 80°C durante un día más. Las fases orgánicas se evaporan, y se añaden AcOEt y una pequeña cantidad de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavan tres veces con agua, una vez con una solución de NaHCO₃, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan a sequedad. El residuo así obtenido se purificó sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/CH₃OH (99,25/0,75) como eluyente para dar 2,6-dicloro-N-(1-ciano-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)benzamida 58.

Rendimiento: 65%.

MS (MH⁺): 514/516/518.

1.10.3 Síntesis de 2,6-dicloro-N-[2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]benzamida 126.

A 2,6-dicloro-N-(1-ciano-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)benzamida 58 (0,358 g) en tolueno (5 ml) se añaden trimetilsilil-azida (184 µl) y óxido de dibutil-estaño (17 mg). La solución se calienta a reflujo durante una noche, y se evapora luego a vacío. El residuo resultante se purifica dos veces sobre gel de sílice utilizando una vez CH₂Cl₂/CH₃OH 85/15 como eluyente y la segunda vez CH₂Cl₂/(CH₃OH-10% NH₄OH) 85/15 para dar 2,6-dicloro-N-[2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]benzamida 126.

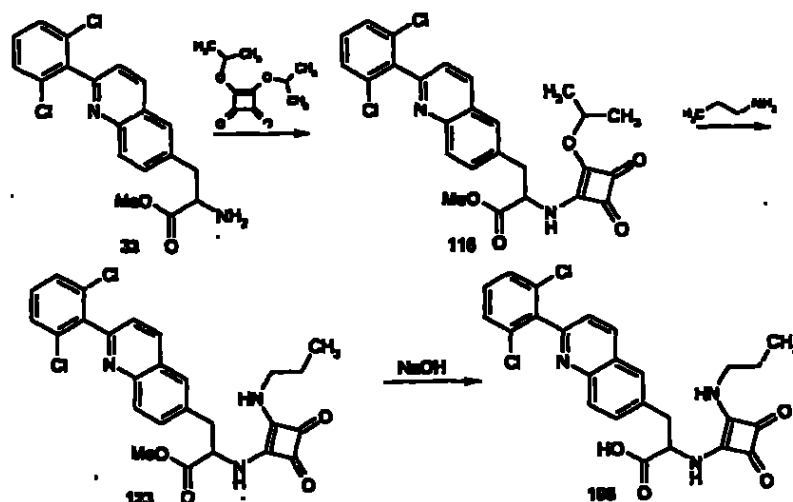
Rendimiento: 36%.

MS (MH⁺): 557/559/561.

90

1.11 Síntesis de ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([3,4-dioxo-2-(propilamino)-1-ciclobuten-1-il]amino)propanoico 198.

Esquema 7:



5

1.11.1 Síntesis de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-isopropoxi-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]propanoato de metilo 116.

A una solución de 2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 33 (sal con 2 TFA, 1,51 g) en CH₃OH (15 ml) enfriada con un baño de hielo, se añaden 0,96 ml de DIPEA y 495,6 mg de 3,4-diisopropoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona. La solución se agita durante una noche a TA. Se evapora la solución y el residuo resultante se purifica sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/CH₃OH (99,2/0,8) como eluyente para dar 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-isopropoxi-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]propanoato de metilo 116.

20

Rendimiento: 57%.

MS (MH⁺): 513/515/517.

a1
hkh

1.11.2 Síntesis de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-
2-([3,4-dioxo-2-(propilamino)-1-ciclobuten-1-il]-
amino)propanoato de metilo 123.

A 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-
5 isopropoxi-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]propanoato
de metilo 116 (690 mg) en CH₃OH (20 ml) se añaden 132 µl
de n-propilamina. Después de adición de DMF (15 ml), la
solución se agita a TA durante una noche. La evaporación
de CH₃OH da un residuo en DMF que se diluye en agua
10 (200 ml) y se agita durante una noche. Se filtra el
sólido, se lava con agua y luego con MeOH, se diluye en
DMF, y se añade n-propilamina (150 µl) para impulsar la
reacción hasta su terminación. La solución se agita a TA
15 durante 48 h, y se vierte luego en agua. Se evapora la
DMF y el sólido resultante se filtra, se lava con agua y
se seca. El producto se purifica por HPLC/MS (eluyente:
CH₃CN/agua/TFA, gradiente de 8 minutos desde
respectivamente 5/95/0,1 a 95/5/0,1). Se evapora el CH₃CN
y se añade agua al residuo. El sólido resultante se
20 filtra y se seca para dar 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]-2-([3,4-dioxo-2-(propilamino)-1-ciclobuten-1-
il]amino)propanoato de metilo 123.

Rendimiento: 10%.

MS (MH⁺): 513/515/517.

25 1.11.3 Síntesis de ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]-2-([3,4-dioxo-2-(propilamino)-1-ciclo-
buten-1-il]amino)propanoico 198.

La hidrólisis básica de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]-2-([3,4-dioxo-2-(propilamino)-1-ciclobuten-1-
30 il]amino)propanoato de metilo 123 para dar ácido 3-[2-
(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([3,4-dioxo-2-(propil-
amino)-1-ciclobuten-1-il]amino)propanoico 198 sigue el
procedimiento descrito en 1.3.3.

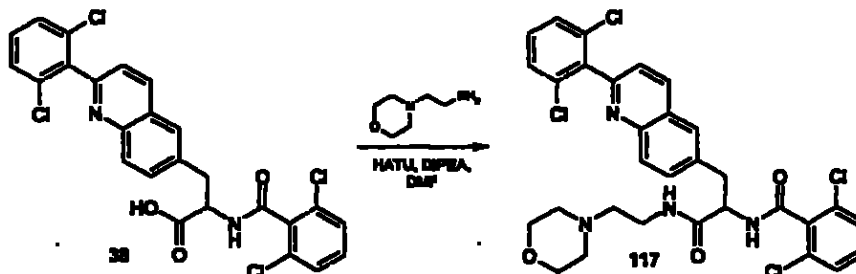
Rendimiento: 80%.

35 MS (MH⁺): 498/500/502.

92

1.12 Síntesis de 2,6-dicloro-N-(1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-([2-(4-morfolinil)etil]amino)-2-oxoetil)benzamida 117.

Esquema 8:



5

La transformación de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)-amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 38 en 2,6-dicloro-N-(1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-metil)-2-([2-(4-morfolinil)etil]amino)-2-oxoetil)-benzamida 117 obedece a las mismas condiciones que la transformación del compuesto 33 en el compuesto 35 (Esquema 1).

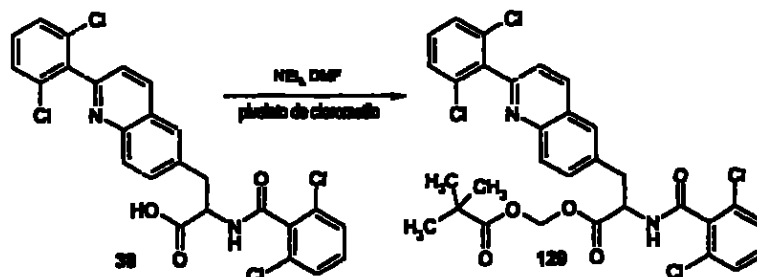
10

Rendimiento: 48%.

MS (M+H⁺): 645/647/649.

1.13 Síntesis de pivalato de ([2-[(2,6-dicloro-benzoyl)-amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-propanoic]oxi)metilo 129.

Esquema 9:



20

Se añaden a ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 38 (534 mg)

93
H/H

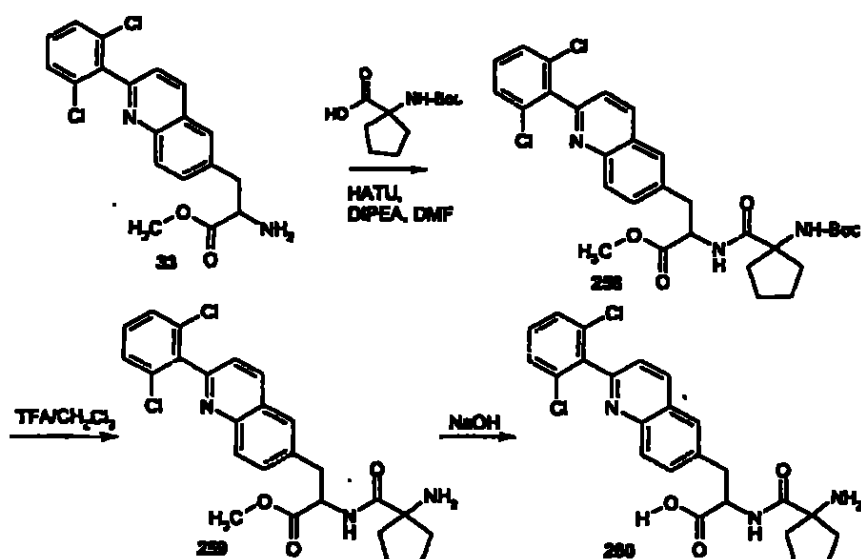
195 μ l de trietilamina y, después de 15 minutos, 290 μ l de pivalato de clorometilo. La solución se agita a TA durante una noche y se vierte luego en AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. El residuo resultante se purifica sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2/C_2H_5OH 99/1 como eluyente para dar pivalato de (2-[(2,6-diclorobenzoyl)-amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoil)-oximetilo 129.

Rendimiento: 85%.

MS·(MH⁺): 647/649/651.

1.14. Síntesis de ácido 2-[(1-aminociclopentil)-carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 260.

Esquema 10:



1.14.1. Síntesis de 2-[(1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclopentil)carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 258.

La síntesis de 2-[(1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclopentil)carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 258 a partir del

94
X

compuesto 33 obedece a la transformación del compuesto 33 en el compuesto 35 como se describe en el Ejemplo 1.1.

Rendimiento: 79%.

MS (MH⁺): 586/588/590.

- 5 1.14.2. Síntesis de 2-(((1-aminociclopentil)carbonil)-amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-propanoato de metilo 259.

10 La síntesis de 2-(((1-aminociclopentil)carbonil)-amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 259 a partir del compuesto 258 obedece a la transformación del compuesto 6 en 33 como se describe en el Ejemplo 1.1.

Rendimiento: 80%.

MS (MH⁺): 486/488/490.

- 15 1.14.3. Síntesis de ácido 2-(((1-aminociclopentil)-carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 260.

20 La síntesis de ácido 2-(((1-aminociclopentil)-carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 260 a partir del compuesto 259 obedece a la transformación del compuesto 35 en 38 como se describe en el Ejemplo 1.1.

Rendimiento: 68%.

MS (MH⁺): 472/474/476.

- 25 1.15. Síntesis de 2-((2,6-diclorobenzoil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de terc-butilo 264.

30 El compuesto 264 se sintetiza a partir del compuesto 38 de acuerdo con el método descrito en Takeda K., Synthesis (1994), 1063.

Rendimiento: 16%.

MS (MH⁺): 589/591/593/595/597.

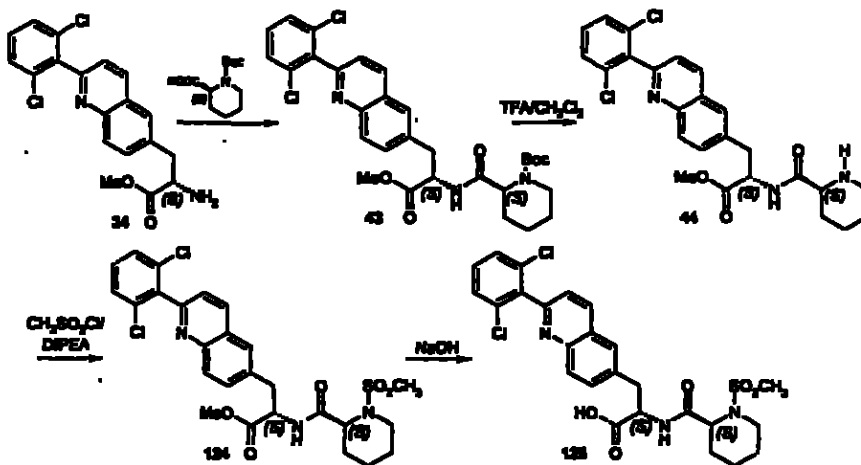
95
90

Ejemplo 2. Derivados de quinolinilo: síntesis estereoespecífica.

2.1 Síntesis de ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(metilsulfonil)piperidinil)-carbonil)amino)propanoico 125.

5

Esquema 11:



2.1.1 Síntesis de (2S)-2-((((1S)-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil)amino]carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo 43.

10

La síntesis de (2S)-2-((((1S)-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil)-amino]carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo 43 a partir del compuesto 34 obedece a la transformación del compuesto 33 en el compuesto 35 como se describe en el Esquema 1.

15

Rendimiento: 71%.

MS (MH⁺): 586/588/590.

20

2.1.2 Síntesis de (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-piperidinilcarbonil)amino)-propanoato de metilo 44.

La desprotección de (2S)-2-((((1S)-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil)-

25

2/96
[Signature]

amino]carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo 43 se realiza de acuerdo con el procedimiento descrito en 1.1.6 y da (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-piperidinilcarbonil)amino)propanoato de metilo 44.

5 Rendimiento: 100%.
MS (MH⁺): 486/488/490.

2.1.3 Síntesis de (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(metilsulfonil)piperidinil)-carbonil)amino)propanoato de metilo 124.

10 La mesilación de (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-piperidinilcarbonil)amino)propanoato de metilo 44 se efectúa de acuerdo con el procedimiento descrito en 1.3.2. utilizando cloruro de mesilo en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo y da (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(metilsulfonil)-piperidinil)carbonil)amino)propanoato de metilo 124.

15 Rendimiento: 45%.
MS (MH⁺): 564/566/568.

2.1.4 Síntesis de ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(metilsulfonil)piperidin)-carbonil)amino)propanoico 125.

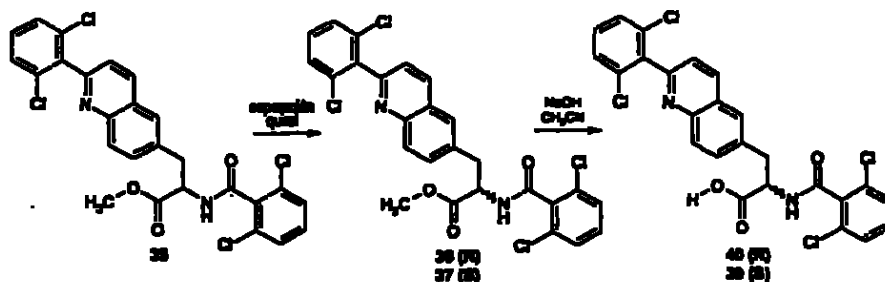
20 La hidrólisis básica de (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(metilsulfonil)-piperidinil)carbonil)amino)propanoato de metilo 124 se efectúa de acuerdo con el procedimiento descrito en 1.3.3.

25 Rendimiento: 78%.
MS (MH⁺): 550/552/554.

97

2.2 Síntesis de ácido (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 40 y ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 39.

5 Esquema 12:



2.2.1 Síntesis de (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 36 y (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 37:

Los compuestos 36 y 37 se obtienen por cromatografía quiral del compuesto racémico 35 (Chiralpak AD 100*500 nm, caudal: 300 ml/min, longitud de onda: 220 nm, mezcla de hexanos/etanol 50/50 como eluyente).

Compuesto 36: eluido en segundo lugar.

Compuesto 37: eluido en primer lugar.

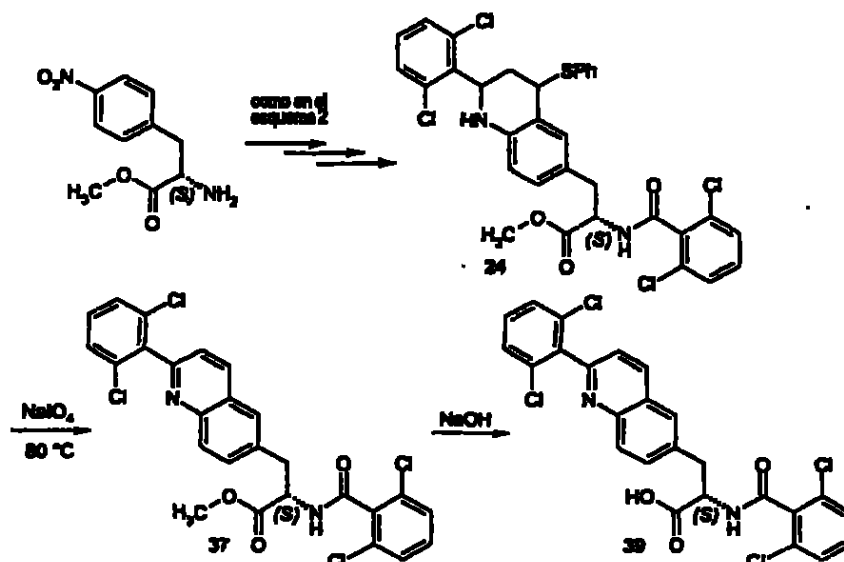
2.2.2 Síntesis de ácido (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 40 y ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 39:

La hidrólisis a TA de (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 36 y (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 37 (como se describe en el Ejemplo 1.1 para la síntesis del compuesto 38) da respectivamente ácido (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-

quinolinil]propanoico 40 y ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 39.

2.3 Síntesis de ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 39 de acuerdo con el esquema 13.

Esquema 13:



El ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 39 se puede sintetizar también a partir de (L)-p-nitro-Phe-OMe de acuerdo con la síntesis descrita en el Esquema 2, que implica (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo 24 (MS (MH⁺): 659/661) como compuesto intermedio.

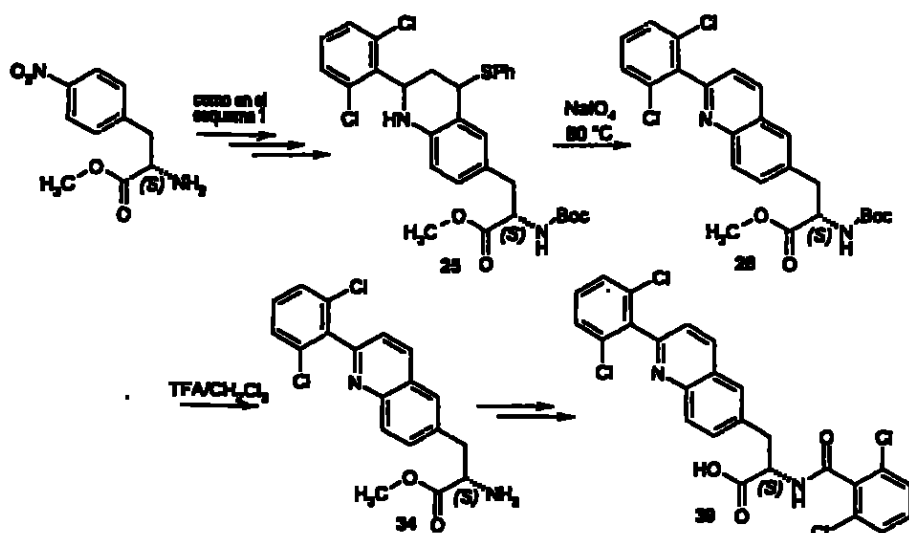
Puede sintetizarse el ácido (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 40 de acuerdo con el mismo procedimiento pero partiendo de (D)-p-nitro-Phe-OMe, que implica (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-

aa. 2

propanoato de metilo 24a (MS (MH⁺): 659/661) como compuesto intermedio.

2.4 Síntesis de ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 39 de acuerdo con el esquema 14.

Esquema 14:



El ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 39 se puede sintetizar también partiendo de (L)-p-nitro-Phe-OMe de acuerdo con la síntesis descrita en el esquema 1 que implica (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo 25 (MS (MH⁺): 587/589/591), (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 26 (MS (MH⁺): 475/477/479) y (2S)-2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 34 (MS (MH⁺): 375/377/379) como compuestos intermedios.

Los compuestos descritos en la tabla 6 se pueden sintetizar como se describe para el compuesto 25.

100
101

Tabla 6:

nº	Nombre IUPAC	MS (MH ⁺)
25a	(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo	587/589/ 591
25b	(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo	579
25c	(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo	579
25d	(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo	547
25e	(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo	586/588/ 590

Los compuestos descritos en la tabla 7 se pueden sintetizar como se describe para el compuesto 26.

5

Tabla 7:

nº	Nombre IUPAC	MS (MH ⁺)
26a	(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	475/477/ 479
26b	(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	467
26c	(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	467
26d	(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	435
26e	(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	476/478/ 480

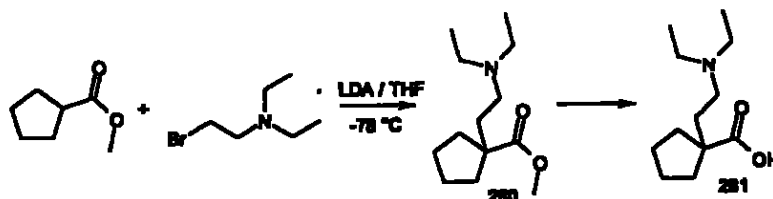
101
762

Puede sintetizarse el ácido (2R)-2-[(2,6-dicloro-
benzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-
propanoico 40 de acuerdo con el mismo procedimiento pero
partiendo de (D)-p-nitro-Phe-OMe, que implica (2R)-2-
5 [(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-
(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
propanoato de metilo 25a, (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)-
amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de
metilo 26a y (2R)-2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
10 quinolinil]propanoato de metilo 34a (MS (MH⁺):
375/377/379) como compuestos intermedios.

2.5 Síntesis de ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]-2-[(1-[2-(dietilamino)etil]-
ciclopentil)carbonil)amino]propanoico 272 de acuerdo
15 con el mismo método que se describe en 2.4 (Esquema
14).

El ácido 1-[2-(dietilamino)etil]ciclopentano-
carboxílico 281 utilizado para la síntesis del ácido
(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(1-[2-
20 (dietilamino)etil]ciclopentil)carbonil)amino]propanoico
272 se sintetiza de acuerdo con el Esquema 15.

Esquema 15:



2.5.1 Síntesis de 1-[2-(dietilamino)etil]ciclopentano-
25 carboxilato de metilo 280:

Se añade a ciclopentanocarboxilato de metilo (1 g)
en THF (8 ml) a -61°C una solución de LDA 2M (9,8 ml). La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
15 minutos, y se añade luego hidrobromuro de 2-bromo-N,N-
30 dietiletanamina (2,04 g) a -61°C. La mezcla se agita
durante 5 minutos a esta temperatura, y luego a la

102
M

temperatura ambiente. La solución se volvió amarilla y se diluyó con agua (30 ml). La fase orgánica se extrae dos veces con una solución de salmuera (30 ml). El pH de la fase orgánica se ajusta a 4 con HCl 6N. Después de decantación, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (20 ml) y el pH de la fase acuosa se ajusta a 12 con NaOH 6N. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se trata con dietiléter (10 ml) y el sólido blanco se filtra. Se obtiene 1-[2-(dietilamino)etil]ciclopentanocarboxilato de metilo 280 como un líquido amarillo después de concentración de la solución etérea.

Rendimiento: 79%.

MS (MH⁺): 228.

2.5.2 Síntesis de ácido 1-[2-(dietilamino)etil]-ciclopentanocarboxílico 281

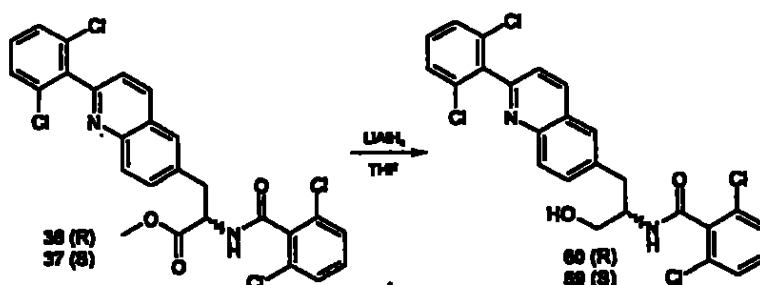
La síntesis de ácido 1-[2-(dietilamino)etil]ciclopentanocarboxílico 281 a partir de 280 obedece a la transformación del compuesto 35 en 38 como se describe en el Ejemplo 1.1.

Rendimiento: 94%.

MS (MH⁺): 214.

2.6 Síntesis de 2,6-dicloro-N-[(1R)-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(hidroximetil)etil]-benzamida 60 y 2,6-dicloro-N-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(hidroximetil)etil]-benzamida 59:

Esquema 16:



103
~~104~~

2.6.1 Síntesis de 2,6-dicloro-N-[(1R)-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(hidroximetil)etil]-benzamida 60.

5 A (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 36 (0,222 g) en THF (1 ml) se añade, a 0°C, LiAlH₄ (1,5 equ.). La solución se agita a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría rápidamente a -25°C por
10 adiciones sucesivas de agua (25 µl), NaOH al 15% (25 µl) y agua (75 µl). Después de evaporación del THF a vacío, se añade AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con agua, con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El
15 residuo resultante se purifica sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (99/1/0,1) como eluyente para dar 2,6-dicloro-N-[(1R)-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(hidroximetil)etil]benzamida 60.

Rendimiento: 62%.

MS (MH⁺): 519/521/523.

2.6.2 Síntesis de 2,6-dicloro-N-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(hidroximetil)etil]-benzamida 59.

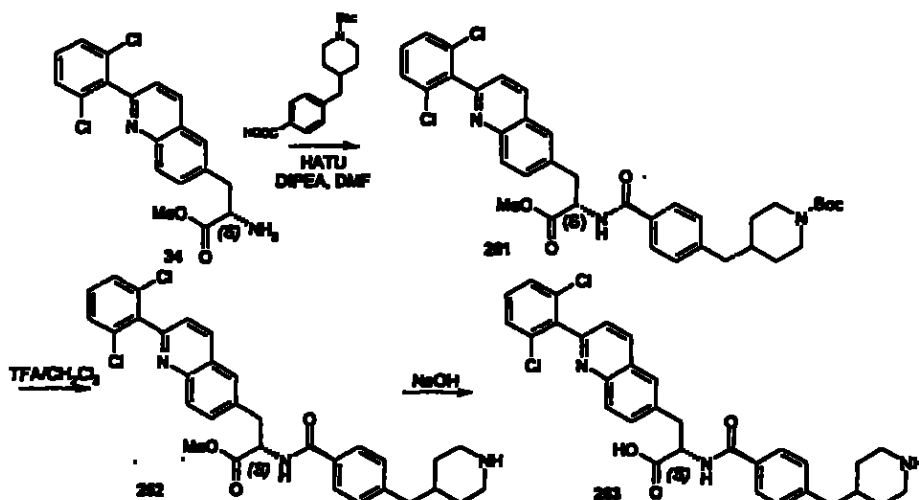
La síntesis de 2,6-dicloro-N-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(hidroximetil)etil]-benzamida 59 obedece al procedimiento descrito para el
25 compuesto 60 utilizando (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 37 como material de partida.

Rendimiento: 48%.

MS (MH⁺): 519/521/523.

2.7 Síntesis de ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([4-(4-piperidinilmetil)benzoil]-amino)propanoico 263.

Esquema 17:



5

2.7.1 Síntesis de 4-(4-([[(1S)-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil]amino]-carbonil)bencil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo 261.

La síntesis de 4-(4-([[(1S)-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil]amino]-carbonil)bencil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo 261 obedece a la transformación del compuesto 33 en el compuesto 258 como se describe en el Ejemplo 1.14.

Rendimiento: 86%.

MS (MH⁺): 676/678/680.

2.7.2 Síntesis de (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([4-(4-piperidinilmetil)benzoil]-amino)propanoato de metilo 262.

La síntesis de (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([4-(4-piperidinilmetil)benzoil]amino)-propanoato de metilo 262 obedece a la transformación del

20

105

compuesto 258 en el compuesto 259 como se describe en el Ejemplo 1.14.

Rendimiento: 87%.

MS (MH⁺): 576/578/580.

2.7.3 Síntesis de ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([4-(4-piperidinilmetil)benzoil]-amino)propanoico 263.

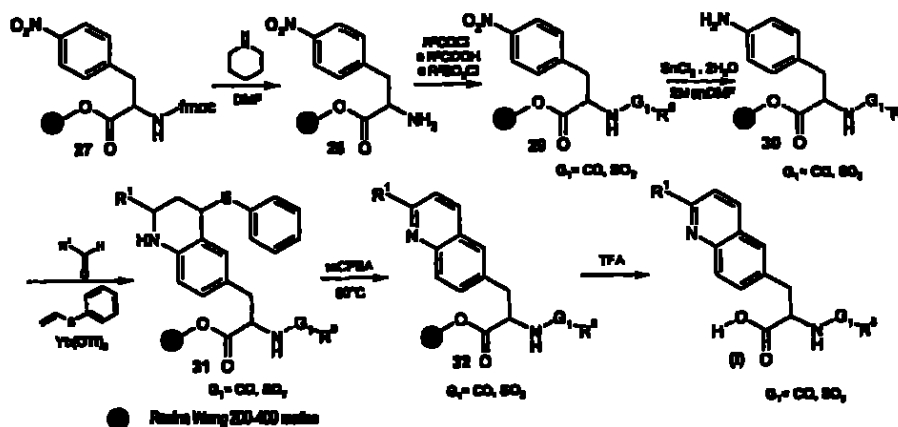
La síntesis de ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([4-(4-piperidinilmetil)benzoil]-amino)propanoico 263 obedece a la transformación del compuesto 259 en el compuesto 260 como se describe en el Ejemplo 1.14.

Rendimiento: 65%.

MS (MH⁺): 562/564/566.

Ejemplo 3. Derivados de quinolinilo: química combinatoria.

Esquema 18:



Resina Wang: resina de alcohol p-benciloxibencílico:
La matriz de polímero es copoliestireno-1% DVB, 200-400 mallas.

3.1 Síntesis del compuesto 28.

La resina (Fmoc (L)-Phe (4-NO₂)-Resina Wang 200-400 mallas (carga 0,75 mmol/g) se lava con MeOH, CH₂Cl₂ y DMF (3 veces cada uno, volumen: 10 ml/g). La resina se lava previamente con piperidina al 20% en DMF (10 ml/g)

106
17
10

durante 5 minutos y se filtra luego. Se añade nuevamente una solución al 20% de piperidina en DMF (10 ml/g) y se mantiene la agitación durante 25 minutos. Se filtra luego la resina y se lava 6 veces con DMF y 3 veces con CH_2Cl_2 .

5 3.2 Síntesis del compuesto 29.

3.2.1 Utilizando $\text{R}^8\text{-COCl}$.

La resina (compuesto 28) se lava tres veces con CH_2Cl_2 (volumen: 10 ml/g). Se añaden luego diez equivalentes de $\text{R}^8\text{-COCl}$ en CH_2Cl_2 (10 ml/g), seguido por 10 equivalentes de DIPEA. Se mantiene la agitación durante 2 h. La resina se filtra y se lava con CH_2Cl_2 , DMF y MeOH (3 veces cada uno, volumen: 10 ml/g). La terminación de la reacción se comprueba utilizando un ensayo de cloranil sobre una pequeña muestra de resina.

15 3.2.2. Utilizando $\text{R}^8\text{-COOH}$.

La resina (compuesto 28) se lava con CH_2Cl_2 seguido por DMF (3 veces cada uno, volumen: 10 ml/g). Se añaden luego 10 equivalentes de TBTU y 10 equivalentes de HOBT (ambos en forma sólida) a la resina, seguidos por $\text{R}^8\text{-COOH}$ en DMF (10 ml/g). Se añaden luego gota a gota 30 equivalentes de DIPEA. Se mantiene la agitación durante 2 h y la resina se filtra y se lava tres veces con DMF, tres veces con CH_2Cl_2 , tres veces con DMF y tres veces con MeOH (volumen: 10 ml/g). La terminación de la reacción se comprueba utilizando un ensayo de cloranil sobre una pequeña muestra de resina. Si la reacción no es completa, se inicia de nuevo el mismo procedimiento pero la reacción se mantiene durante una noche.

3.3 Síntesis del compuesto 30.

30 La resina (compuesto 29) se lava con CH_2Cl_2 seguido por DMF (3 veces cada uno, volumen: 10 ml/g). Se añade luego una solución 2M de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en DMF (volumen: 10 ml/g). Se mantiene la agitación 16 horas. Se filtra luego la resina y se lava 6 veces con DMF, 3 veces con CH_2Cl_2 , 3 veces con CH_2Cl_2 + 10% TEA, 6 veces con CH_2Cl_2 y 3 veces con MeOH (volumen: 10 ml/g).

107
108

3.4 Síntesis del compuesto 31.

La resina (compuesto 30) se lava tres veces con CH_2Cl_2 (volumen: 10 ml/g). Se añaden 10 equivalentes de aldehído R^1CHO en CH_2Cl_2 (5 ml/g) a la resina y se agita la suspensión durante 10 minutos. Se añade $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0,05 equivalentes, 5% molar) en CH_3CN (10 ml/g), a continuación 10 equivalentes de sulfuro de fenilo y vinilo, y se mantiene la agitación durante 20 horas. Se filtra la resina y se lava con MeOH , CH_2Cl_2 , DMF , CH_2Cl_2 y MeOH (tres veces cada uno, volumen: 10 ml/g).

3.5 Síntesis del compuesto 32.

La resina (compuesto 31) se lava tres veces con CH_2Cl_2 (10 ml/g). Se añaden subsiguientemente 1,3 equivalentes de mCPBA en CH_2Cl_2 (10 ml/g). Después de 1 hora de agitación, se filtra la resina y se lava con CH_2Cl_2 , DMF , CH_2Cl_2 y MeOH (tres veces cada uno, 10 ml/g). Se calienta luego la resina en DMF (10 ml/g) a 80°C durante 16 horas. Se lava luego la resina con DMF , CH_2Cl_2 y MeOH (3 veces cada uno, 10 ml/g).

3.6 Síntesis de los compuestos de fórmula I.

La resina (compuesto 32, 500 mg/pocillo) se seca a vacío y se escinden los compuestos de fórmula I por tratamiento de la resina tres veces con 5 ml de solución de TFA /agua 95/5 durante 15 minutos. Después de filtración, se lava la resina con el mismo disolvente. Se elimina el disolvente a TA a vacío utilizando un aparato Genevac y el producto se purifica por cromatografía en fase inversa (CH_3CN /agua/0,1% TFA).

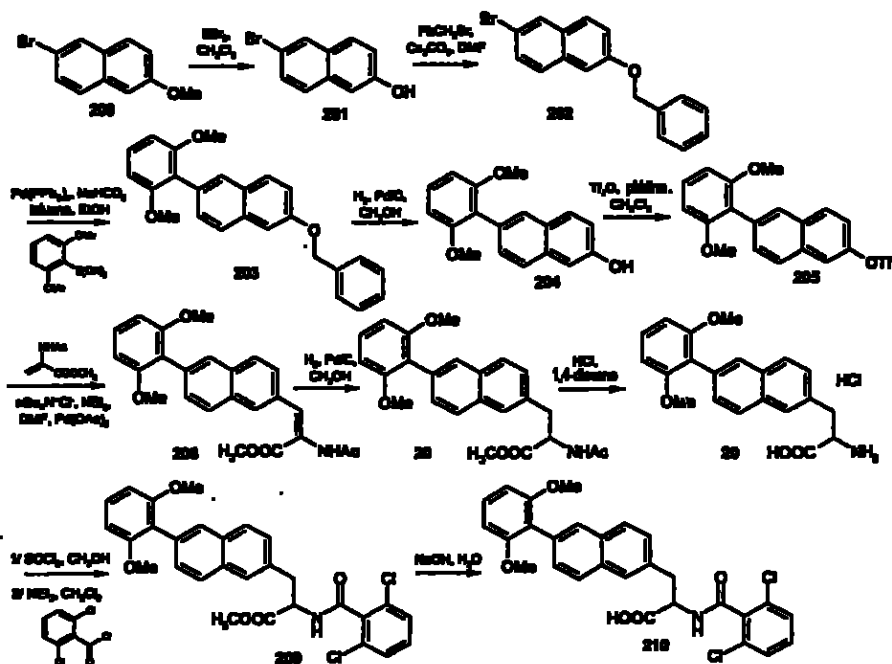
Rendimiento medio global: $\pm 30\%$.

Ejemplo 4. Derivados de naftilo: síntesis racémica.

4.1 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 210.

Fig 103

Esquema 19:



4.1.1 Síntesis de 6-bromo-2-naftol 201:

La desprotección de 2-bromo-6-metoxinaftaleno 200 como se describe en 1.9.2 da 6-bromo-2-naftol 201.

Rendimiento: 94%.

MS (MH⁺): 227.

4.1.2 Síntesis de 2-(benciloxi)-6-bromonaftaleno 202:

La protección de 6-bromo-2-naftol 201 como se describe en 1.8.2 da 2-(benciloxi)-6-bromonaftaleno 202.

Rendimiento: 98%.

MS (MH⁺): 313.

4.1.3 Síntesis de 2-(benciloxi)-6-(2,6-dimetoxifenil)-naftaleno 203:

La reacción de 2-(benciloxi)-6-bromonaftaleno 202 con ácido 2,6-dimetoxiborónico como se describe en 1.9.1 da 2-(benciloxi)-6-(2,6-dimetoxifenil)naftaleno 203.

Rendimiento: 95%.

MS (MH⁺): 370.

109

4.1.4 Síntesis de 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftol 204:

La desprotección de 2-(benciloxi)-6-(2,6-dimetoxifenil)naftaleno 203 como se describe en 1.8.4 da 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftol 204.

5 Rendimiento: 92%.

MS (MH⁺): 281.

4.1.5 Síntesis de trifluorometanosulfonato de 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftilo 205:

10 La reacción de 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftol 204 con anhídrido trifluorometanosulfónico como se describe en 1.8.5 da trifluorometanosulfonato de 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftilo 205.

Rendimiento: 80%.

MS (MH⁺): 413.

15 4.1.6 Síntesis de (2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-propenoato de metilo 206:

La reacción de trifluorometanosulfonato de 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftilo 205 con 2-N-acetil-acrilato de metilo como se describe en 1.8.7 da (2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-propenoato de metilo 206.

Rendimiento: 88%.

MS (MH⁺): 406.

25 4.1.7 Síntesis de 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo 207:

La hidrogenación de (2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-propenoato de metilo 206 como se describe en 1.8.8 da 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo 207.

30 Rendimiento: 99%.

MS (MH⁺): 408.

4.1.8 Síntesis de hidrocloruro del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 208:

35 A una solución de 1,4-dioxano (1 ml) se añaden sucesivamente HCl 6N (3 ml) y 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo 207

110
X

(0,135 g). La solución se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas, se enfría luego, y se añade dietiléter (5 ml). La solución acuosa se extrae con dietiléter (35 ml). La fase orgánica se concentra a vacío. El
5 residuo resultante se seca durante una noche a alta presión para dar hidrocloruro del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 208.

Rendimiento: 81%.

MS (MH⁺): 352.

- 10 4.1.9 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo 209:

La esterificación de hidrocloruro del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 208 como se
15 describe en 1.1.1, seguida por acilación como se describe en 1.8.10, da 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo 209.

Rendimiento: 72%.

MS (MH⁺): 538/540/542.

- 20 4.1.10 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 210:

La hidrólisis de 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo 209 como se describe en 1.8.11 da ácido 2-[(2,6-dicloro-
25 benzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-propanoico 210.

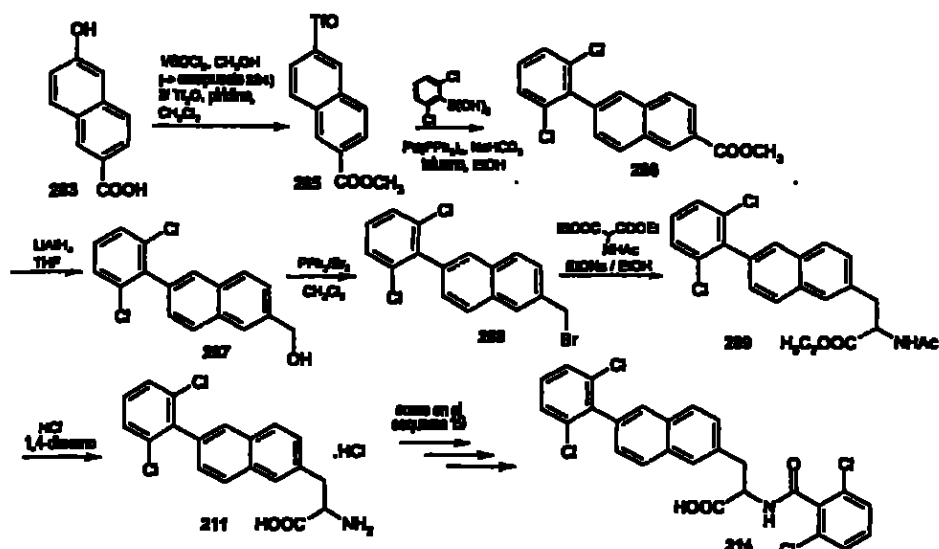
Rendimiento: 64%.

MS (MH⁺): 524/526/528.

- 30 4.2 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoico 214.

178 III

Esquema 20:



4.2.1 Síntesis de 6-hidroxi-2-naftoato de metilo 284:

La reacción de ácido 6-hidroxi-2-naftoico 283 con SOCl₂ como se describe en 1.1.1 da 6-hidroxi-2-naftoato de metilo 284.

Rendimiento: 97%.

MS (MH⁺): 202.

4.2.2 Síntesis de 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2-naftoato de metilo 285:

La reacción de 6-hidroxi-2-naftoato de metilo 284 con anhídrido trifluorometanosulfónico como se describe en 4.1.5 da 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2-naftoato de metilo 285.

Rendimiento: 90%.

MS (MH⁺): 334.

4.2.3 Síntesis de 6-(2,6-diclorofenil)-2-naftoato de metilo 286:

La reacción de 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2-naftoato de metilo 285 como se describe en el Ejemplo 4.1.3 da 6-(2,6-diclorofenil)-2-naftoato de metilo 286.

Rendimiento: 93%.

MS (MH⁺): 331.

112
172

4.2.4 Síntesis de [6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]metanol 287:

La reacción de 6-(2,6-diclorofenil)-2-naftoato de metilo 286 como se describe en 2.5.1 da [6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]metanol 287.

Rendimiento: 98%.

MS (MH⁺): 303.

4.2.5 Síntesis de 2-(bromometil)-6-(2,6-diclorofenil)-naftaleno 288:

A una solución de PPh₃ (0,251 g) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añade gota a gota, a 0°C, una solución de bromo (0,049 ml) en CH₂Cl₂ (1 ml). Después de 30 min, se añade [6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]metanol 287 (0,242 g). La mezcla se agita, bajo argón, a TA durante 6 h. Se añade agua (2 ml). La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando AcOEt/ciclohexano 40/60 como eluyente.

Rendimiento: 95%.

MS (MH⁺): 366.

4.2.6 Síntesis de 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoato de etilo 289:

A una solución de Na (0,092 g) en etanol (5 ml) se añade 2-(acetilamino)malonato de dietilo (0,870 g). La mezcla se agita durante 1 h. Se añade una solución de 2-(bromometil)-6-(2,6-diclorofenil)naftaleno 288 (0,978 g) en etanol (5 ml), bajo argón. La mezcla se agita a reflujo durante 5 h. Después de adición de agua (5 ml), la solución se concentra a vacío y se diluye luego con AcOEt (5 ml). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando AcOEt/ciclohexano 20/80 y luego (40/60) como eluyente.

Rendimiento: 54%.

113

MS (MH⁺): 430.

4.2.7 Síntesis de hidrocloreto del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoico 211:

La reacción de 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoato de etilo 289 con HCl como se describe en 4.1.8 da hidrocloreto del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoico 211.

Rendimiento: 91%.

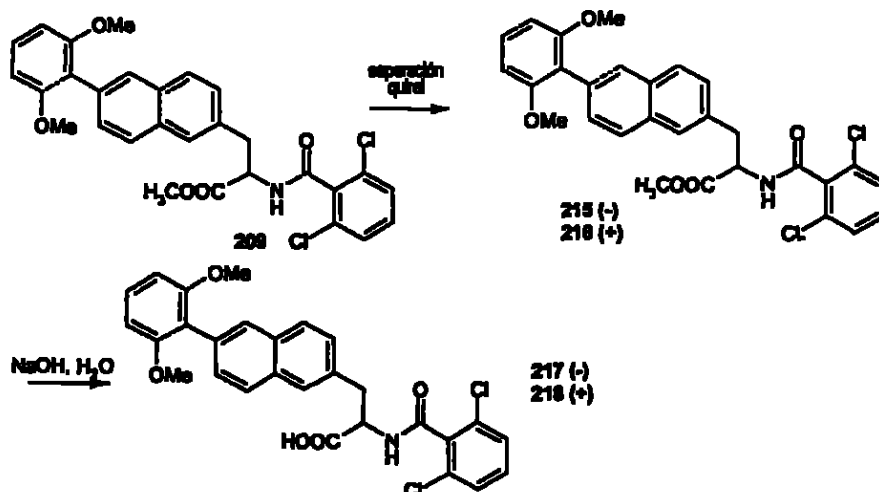
MS (MH⁺): 396.

4.2.8 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoico 214:

Puede sintetizarse ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoico 214 partiendo de hidrocloreto del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoico 211 de acuerdo con la síntesis descrita en el Esquema 19.

Ejemplo 5. Derivados de naftilo: síntesis estereoespecífica. Síntesis de ácido (-)- y (+)-2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 217 y 218.

Esquema 21:



114
L
X

5.1 Síntesis de (-)- y (+)-2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo 215 y 216.

5 La síntesis de (-)- y (+)-2-[(2,6-diclorobenzoyl)-amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo 215 y 216 obedece a la transformación del compuesto 35 en 36 y 37 como se describe en el Ejemplo 2.2.

MS (MH⁺): 538/540/542.

10 5.2 Síntesis de ácido (-)- y (+)-2-[(2,6-diclorobenzoyl)-amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 217 y 218.

De acuerdo con la transformación de los compuestos 36 y 37 en 40 y 39 como se describe en el Ejemplo 2.2.

15 Rendimiento: respectivamente 83% y 84%.

MS (MH⁺): 524/526/228.

Los compuestos descritos en la tabla 8 se pueden sintetizar de acuerdo con uno de estos métodos.

20 En la tabla, la información estereoquímica está contenida en las dos columnas encabezadas 'datos de configuración'. La segunda columna indica si un compuesto es un isómero o enantiómero de configuración puro (Puro), un racemato (Rac) o es una mezcla de dos o más estereoisómeros, posiblemente en proporciones desiguales
25 (Mez). La primera columna contiene la asignación estereoquímica para cada centro reconocido, siguiendo la numeración IUPAC utilizada en la columna precedente. Un número solo indica la existencia de ambas configuraciones en dicho centro. Un número seguido por 'R' o 'S' indica
30 la configuración absoluta conocida en dicho centro. Un número seguido por '§' indica la existencia de una sola configuración absoluta, pero desconocida, en dicho centro. La letra (A, B, C, D) que figura delante es un modo de distinguir los diversos isómeros de
35 configuración, enantiómeros o racematos de la misma estructura.

Tabla 8:

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH^+)
33	2	Rac	2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		375/377/379
34	2S	Puro	(2S)-2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		375/377/379
34a	2R	Puro	(2R)-2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		375/377/379
35	2	Rac	2-[(2,6-diclorofenil)carbonil]amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		547/549/551
36	2R	Puro	(2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	+52,77 (CH_3CN , 1%)	547/549/551
37	2S	Puro	(2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	-51,95 (CH_3CN , 1%)	547/549/551
38	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		533/535/537
39	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	-61,92 (CH_3OH , 1%)	533/535/537
40	2R	Puro	ácido (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	+57,25 (CH_3OH , 1%)	533/535/537
41	2	Rac	2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		533/535/537
42	2S,1	Mez	(2S)-2-[(1-[(2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil)metil]-2-metoxi-2-oxoetil)amino]carbonil]-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo		586/588/590

76

nº	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
43	2S,1S	Puro	(2S)-2-((((1S)-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil)amino]carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo		586/588/590
44	2S,2S	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([(2S)-piperidinilcarbonil]amino)propanoato de metilo		486/488/490
45	2,2S	Mez	3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([(2S)-piperidinilcarbonil]amino)propanoato de metilo		486/488/490
46	2,2S	Mez	3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil)amino)propanoato de metilo		640/642/644
47	2	Rac	2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		581/583/585
48	2S,3aS,7aS,2	Mez	(2S,3aS,7aS)-2-([1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil)amino]carbonil)octahidro-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo		626/628/630
49	2,2S,3aS,7aS	Mez	2-([(2S,3aS,7aS)-octahidro-1H-indol-2-ilcarbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		526/528/530
50	2,2S,3aS,7aS	Mez	2-([((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il)carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		680/682/684
51	2	Rac	2-[(2,6-diclorobencil)(metil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		547/549/551
52	2	Rac	2-[(2,6-dicloroanilino)carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		562/564/566

H7

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
53	2	Rac	2-amino-3-[2-(feniloxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo		322
54	2	Rac	2-(((2,6-diclorofenil)carbonil)amino)-3-[2-(feniloxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo		495
55	2	Rac	3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]-2-hidroxipropanoato de metilo		377
56	2	Rac	2-(((2,6-diclorofenil)metil)oxi)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		534
57	2	Rac	2,6-diclorobenzoato de 1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-(metiloxi)-2-oxoetilo		550
58	1	Rac	2,6-dicloro-N-{1-ciano-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil}benzamida		514/516/518
59	1S	Puro	2,6-dicloro-N-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(hidroximetil)etil]benzamida	-36,25 (CH ₃ OH, 1%)	519/521/523
60	1R	Puro	2,6-dicloro-N-[(1R)-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(hidroximetil)etil]benzamida	+68,10 (CH ₃ OH, 1%)	519/521/523
61	2	Rac	ácido 2-(benzoilamino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		465/467/469
62	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		519/521/523
63	2,4R	Mez	ácido 2-(((4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		518/520/522
64	2	Rac	ácido 2-(((2,6-diclorofenil)(etoxi)metileno)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		561/563

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
65	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico		525/527/529
66	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzil)(metil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		533/535/537
67	2	Rac	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoyl)amino]propanoico		525/527/529
68	2	Rac	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetilbenzoyl)amino]propanoico		493/495/497
69	2	Rac	benzoato de 2-[[[1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil]amino]carbonil]bencilo		613/615/617
70	2	Rac	2-[[2-(acetiloxi)benzoyl]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		537/539/541
71	2	Rac	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-hidroxibenzoyl)amino]propanoico		481/483/485
72	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-(2-metoxi-6-quinolinil]propanoico		419/421/423
73	2	Rac	ácido 2-(benzoylamino)-3-(2-fenil-6-quinolinil]propanoico		397
74	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-(2-fenil-6-quinolinil]propanoico		465/467/469
75	2	Rac	2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(1,3-tiazol-2-il)-6-quinolinil]propanoato de metilo		486/488/490
76	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico		466/468/470

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
77	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(1,3-tiazol-2-il)-6-quinolinil]propanoico		472/474/476
78	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico		534/536
79	2	Rac	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		548/550/552
80	2	Rac	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[2,6-difluorobenzoil]amino]propanoico		501/503/505
81	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-fenoxi-6-quinolinil]propanoico		481/483/485
82	2S,4R	Puro	(2S)-2-[[[(4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il]carbonil]amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	-15,96 (CH ₃ OH, 1%)	524
83	2S	Puro	(2S)-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	-57,25 (CH ₃ CN, 1%)	591/593/595
84	1R,3S,1	Mez	ácido (1R,3S)-3-[[[1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil]amino]carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentano-carboxílico		557/559/561
85	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	-68,63 (CH ₃ CN, 1%)	513/515/517
86	2S	Puro	ácido (2S)-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	-50,32 (CH ₃ CN, 1%)	577/579/581
87	2	Rac	ácido 2-[[[(2,6-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		548/550/552

120

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
88	2R (90%) 2S (10%)	Mez	ácido (2R)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico (90%) ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico (10%)	ee: 82%	567/569/571
89	2S	Puro	ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	ee: 98%	567/569/571
90	2,2S	Mez	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(4-metilfenil)sulfonil)piperidinil]carbonil)amino]propanoico		626/628/630
91	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		521
92	1R,3S,1	Mez	ácido (1R,3S)-3-[(1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)amino]carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentano-carboxílico		543/545/547
93	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoi)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		534
94	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoi)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	478
95	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoi)amino]-3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	501
96	2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-difluorobenzoi)amino]propanoico	ee : > 95%	485
97	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoi)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	513

121

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
98	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	510
99	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	533
100	2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico	ee : > 95%	517
101	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	545
102	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	490
103	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	513
104	2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]propanoico	ee : > 95%	497
105	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	525
106	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	554
107	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	577
108	2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]propanoico	ee : > 95%	561
109	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 95%	589

122

nº	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
110	2S,4R	Puro	ácido (2S)-2-(((4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	ee : > 98%	510
111	2,2S,3aS,7aS	Mez	ácido 2-(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		666/668/670
112	2S,2S	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoato de metilo	-3,54 (DMSO, 1%)	487/489/491
113	2S,2R	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoato de metilo	-13,7 (DMSO, 1%)	487/489/491
114	2S,2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoico	+13,54 (DMSO, 1%)	473/475/477
115	2S,2R	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoico	+5,77 (DMSO, 1%)	473/475/477
116	2	Rac	3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-isopropoxi-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]propanoato de metilo		513/515/517
117	1	Rac	2,6-dicloro-N-[1-[(2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil)metil]-2-[(2-(4-morfolinil)etil)amino)-2-oxoetil]benzamida		645/647/649
118	1	Rac	2,6-dicloro-N-[1-[(2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil)metil]-2-oxo-2-[(2-(1-pirrolidinil)etil)amino)etil]benzamida		629/631/633
119	1	Rac	2,6-dicloro-N-[1-[(2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil)metil]-2-[(2-(dimetilamino)etil)amino)-2-oxoetil]benzamida		603/605/607
120	1	Rac	2,6-dicloro-N-[1-[(2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil)metil]-2-(metilamino)-2-oxoetil]benzamida		546/548/550

123

n°	Datos de configuración	Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
121	1	Rac 2,6-dicloro-N-[1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]benzamida		548/550/552
122	.1	Rac N-(2-amino-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-oxoetil)-2,6-diclorobenzamida		532/534/536
123	2	Rac 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([3,4-dioxo-2-(propilamino)-1-ciclobuten-1-il]amino)propanoato de metilo		513/515/517
124	2S,2S	Puro (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)piperidinil]carbonil]amino)propanoato de metilo	-1,55 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	564/566/568
125	2S,2S	Puro ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)piperidinil]carbonil]amino)propanoico	+29,41 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	550/552/554
126	1	Rac 2,6-dicloro-N-[2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]benzamida		557/559/561
127	2	Rac 2-([(6-amino-3-piridinil]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		495/497/499
128	2	Rac 2-[(2,6-diclorobenzoil]amino)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo		525
129	2	Rac pivalato de ([2-[(2,6-diclorobenzoil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoil]oxi]metilo		647/649/651
130	2S,4R	Puro (2S)-2-([[(4R)-3-acetil-1,1-dioxido-1,3-tiazolidin-4-il]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	+10,51 (CH ₃ OH, 1%)	564/566/568
131	**	ácido 2-([[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-3-[2-(2-clorofenil)-6-quinolinil]propanoico		632

124

nº	Datos de configuración	Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
132	**	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[2,6-diclorofenil)sulfonil]amino]propanoico		458
133	**	ácido 3-[2-(3,4-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[2,6-diclorofenil)sulfonil]amino]propanoico		569
134	**	ácido 3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico		543
135	**	ácido 3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil]amino]propanoico		636
136	**	ácido 2-[[[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]propanoico		676
137	**	ácido 3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico		567
138	**	ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico		547
139	**	ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico		611
140	**	ácido 3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil]-amino]propanoico		660
141	**	ácido 2-[[[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico		700

125

nº	Datos de configuración	Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
142	**	ácido 3-(2-ciclohexil-6-quinolinil)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-propanoico		471
143	**	ácido 2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-(2-ciclohexil-6-quinolinil)propanoico		505
144	**	ácido 2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico		544
145	**	ácido 3-(2-ciclohexil-6-quinolinil)-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico		463
146	**	ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino)-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico		502
147	**	ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino)-3-(2-ciclohexil-6-quinolinil)propanoico		451
148	**	ácido 3-(2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]propanoico		531
149	**	ácido 3-(2-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-6-quinolinil)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]propanoico		525
150	**	ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino)-3-[2-(1-feniletil)-6-quinolinil]propanoico		537
151	**	ácido 3-(2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]propanoico		595
152	**	ácido 2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico		529
153	**	ácido 2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico		559

n°	Datos de configuración	Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
154	**	Ácido 2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico		493
155	**	Ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico		475
156	**	Ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico		505
157	**	Ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico		539
158	**	Ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico		569
159	**	Ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico		569
160	**	Ácido 2-([(1-acetil-2-pirrolidinil)carbonil]amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico		492
161	**	Ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		533
162	**	Ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil]propanoico		543
163	**	Ácido 3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-([(1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)propanoico		551
164	**	Ácido 2-([(1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico		567
165	**	Ácido 2-([(1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil]propanoico		577

124

nº	Datos de configuración	Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
166	**	ácido 3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico		525
167	**	ácido 3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico		509
168	**	ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]-3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)-6-quinolinil]propanoico		525
169	**	ácido 2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-quinolinil]propanoico		511
170	**	ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-mesitil-6-quinolinil]propanoico		487
171	**	ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		513
172	**	ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-mesitil-6-quinolinil]propanoico		551
173	**	ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		577
174	**	ácido 2-[(1-acetil-2-pirrolidinil)carbonil]amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		500
175	**	ácido 2-[(1-acetil-2-pirrolidinil)carbonil]amino]-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]propanoico		484
176	**	ácido 3-[2-[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico		571
177	2S	Puro ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico		493

Handwritten signature

n°	Datos de configuración	Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
178	**	ácido 2-(((1-(4-clorofenil)ciclopentil)carbonil)amino)-3-[2-(2,3-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico		605
179	**	ácido 2-(((1-(4-clorofenil)ciclopentil)carbonil)amino)-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico		579
180	**	ácido 2-(((1-(4-clorofenil)ciclopentil)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico		527
181	**	ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico		537
182	**	ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil]propanoico		551
183	**	ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico		473
184	**	ácido 2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil]propanoico		615
185	2S	Puro ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico		537
186	**	ácido 2-[(1-acetil-2-pirrolidinil)carbonil]amino)-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico		512
190	**	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-pirrolidinil)-6-quinolinil]propanoico		451
191	**	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico		501
192	**	ácido 3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico		544

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
193	**		ácido 2-(((1-(4-clorofenil)ciclopentil)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico		535
194	†*		ácido 3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico		536
195	**		ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico		481
196	**		ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico		524
197	2	Rac	ácido 3-[2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico		515/517/519
198	2	Rac	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[3,4-dioxo-2-(propilamino)-1-ciclobuten-1-il]amino]propanoico		498/500/502
199	2	Rac	2-amino-3-(2-fenil-6-quinolinil)propanoato de metilo		479
208	2	Rac	hidrocloruro del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico		352
209	2	Rac	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo		538/540/542
210	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico		524/526/528
211	2	Rac	hidrocloruro del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoico		396
212	2	Rac	hidrocloruro de 2-amino-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]-propanoato de metilo		410

750

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
213	2	Rac	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoato de metilo		548
214	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoico		532/534/536
215	A-2%	Puro	(-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo	-34,60 (DMSO, 1%)	538/540/542
216	B-2%	Puro	(+)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo	+33,88 (DMSO, 1%)	538/540/542
217	A-2%	Puro	ácido (-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico	-23,95 (DMSO, 1%)	524/526/528
218	B-2%	Puro	ácido (+)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico	+26,10 (DMSO, 1%)	524/526/528
219	2,2S	Mez	ácido 3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-(((2S)-1-(fenilsulfonil)pirrolidinil)carbonil)amino)propanoico		589
220	2,2S	Mez	3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-(((2S)-1-(fenilsulfonil)pirrolidinil)carbonil)amino)propanoato de metilo		603
221	2,2S	Mez	3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-(((2S)-1-metilpirrolidinil)carbonil)amino)propanoato de metilo		477
222	2S	Puro	(2S)-2-(((2,4-dicloro-6-metil-3-piridinil)carbonil)amino)-3-(2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	ee : 93%	562/564/566
223	1R,3S,1S	Puro	ácido (1R,3S)-3-(((1S)-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-metil)-2-metoxi-2-propetil)amino)carbonil)-1,2,2-trimetilciclo-pentanocarboxílico	-3,89 (CH ₃ CN, 1%)	557/559/561

13X

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
224	2	Rac	ácido 2-(((6-amino-3-piridinil)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		481/483/485
225	2S	Puro	(2S)-2-(((2-amino-3-piridinil)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	ee : 93%	495/497/499
226	2S	Puro	ácido (2S)-2-(((2-amino-3-piridinil)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	-36,89 (DMSO, 1%)	481/483/485
227	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinil]propanoico		511/513/515
228	2	Rac	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		539/541/543
229	3S,1R,1S	Puro	ácido (1R,3S)-3-(((1S)-1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)amino)carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentano-carboxílico	+31,54 (THF, 1%)	543/545/547
230	2S,4R	Puro	ácido (2S)-2-(((4R)-3-acetil-1,1-dioxido-1,3-tiazolidin-4-il)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	+34,67 (CH ₃ OH, 1%)	550/552/554
231	2S	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-(1-piperidinil)benzoil)amino]propanoato de metilo	+37,73 (CH ₃ OH, 1%)	562/564/566
232	2S,3	Mez	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(4-[(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amino]metil)benzoil)amino]propanoato de metilo		626/628/630
233	2S	Puro	ácido (2S)-2-(((2,4-dicloro-6-metil-3-piridinil)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	-62,43 (CH ₃ OH, 1%)	548/550/552/ 554
234	2S	Puro	(2S)-2-(((2-cloro-3-piridinil)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	+39,33 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	514/516/518/ 520

T32

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
235	2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[2-(1-piperidinil)benzoil]amino]propanoico	+30,44 (DMSO, 1%)	548/550/552
236	2S,3	Mez	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[4-[[1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]amino]metil]benzoil]amino]propanoico		612/614/616
237	2	Rac	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo		555
238	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinil]propanoico		541/543
239	2	Rac	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo		563
240	2S	Puro	ácido (2S)-2-[[2-(2-cloro-3-piridinil)carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	-39,16 (CH ₃ OH, 1%)	500/502/504
241	2S	Puro	(2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	+16,37 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	539/541/543
242	2R	Puro	(2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	-17,04 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	539/541/543
243	2S	Puro	(2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	+3,00 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	507/509/511
244	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	-32,15 (DMSO, 1%)	525/527/529
245	2R	Puro	ácido (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	+31,40 (DMSO, 1%)	525/527/529
246	2R,2S	Puro	(2R)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]-2-[[2-(2S)-2-metiltetrahidro-2-furanil]carbonil]amino]propanoato de metilo	-29,51 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	479

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
247	2S,2R	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]-2-(((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoato de metilo	+31,59 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	479
248	2S,2S	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoato de metilo	+32,42 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	479
249	2R,2R	Puro	(2R)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]-2-(((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoato de metilo	-33,11 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	479
250	2R,2S	Puro	ácido (2R)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoico	-63,77 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	465
251	2S,2R	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]-2-(((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoico	+65,72 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	465
252	2S,2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoico	+51,10 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	465
253	2R,2R	Puro	ácido (2R)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]-2-(((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil)carbonil)amino)propanoico	-57,31 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	465
254	2R,4R	Puro	(2R)-2-(((4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	-20,52 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	524
255	2R,4R	Puro	ácido (2R)-2-(((4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	ee: 100%	510
256	2	Rac	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinil]propanoico		549/551/553
257	2	Rac	3-[(2,6-diclorofenil)amino]-2-[(2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil)metil]-3-oxopropanoato de metilo		547/549/551
258	2	Rac	2-[(1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentil) carbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		586/588/590

nº	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
259	2	Rac	2-(((1-aminociclopentil)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		486/488/490
260	2	Rac	ácido 2-(((1-aminociclopentil)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		472/474/476
261	1S	Puro	4-(4-(((1S)-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil)amino)carbonil)bencil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo	-74 (MeOH, 1%)	676/678/680
262	2S	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[4-(4-piperidinilmetil)benzoil]amino]propanoato de metilo		576/578/580
263	2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[4-(4-piperidinilmetil)benzoil]amino]propanoico	-20,46 (DMSO, 1%)	562/564/566
264	2	Rac	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de terc-butilo		589/591/593/ 595/597
265	2S	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il]amino]propanoato de metilo	-3,93 (CH ₃ OH, 1%)	514/516/518
266	2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[3-(4-piperidinil)benzoil]amino]propanoico	-7,93 (DMSO, 1%)	548/550/552
267	2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il]amino]propanoico	+67,53 (DMSO, 1%)	500/502
268	2S	Puro	(2S)-2-[[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	ee: 93%	555/557/559

~~35~~

nº	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
269	2S (95%) 2R (5%)	Mez	ácido (2S)-2-([2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico (95%) ácido (2R)-2-([2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico (5%)	ee: 90%	541/543/545
270	2S (95%) 2R (5%)	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-metil-2-fenilpropanoil)amino]propanoico (95%) ácido (2R)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-metil-2-fenilpropanoil)amino]propanoico (5%)	ee: 90%	507/509/511
271	2S	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-metil-2-fenilpropanoil)amino]propanoato de metilo	ee: 94%	521/523/525
272	2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[1-(2-(dietilamino)etil)ciclopentil]carbonil]amino]propanoico	+26,81 (CH ₃ OH, 1%)	556/558/560
273	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico	ee: 100%	534/536
274	2S,2R	Puro	ácido (2S)-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]-2-[[[(2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil]carbonil]amino]propanoico	+17,58 (CH ₃ OH, 1%)	474/476/478
275	2,2S	Mez	3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-(fenilsulfonil)pirrolidinil]carbonil]amino]propanoato de metilo		612/614/616
276	2S	Puro	(2S)-2-[[[1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoato de metilo	-49,28 (DMSO, 1%)	582/584/586
277	2S	Puro	ácido (2S)-2-[[[1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico	-43 (DMSO, 1%)	568/570/572
278	2S,2S	Puro	ácido (2S)-2-[[[(2S)-1-bencil-5-oxopirrolidinil]carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	+5,77 (CH ₃ OH, 1%)	562/564/566

136

n°	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o ee	LC-MS (MH ⁺)
279	2,2S	Mez	Ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(fenilsulfonyl)pirrolidinil)carbonyl)amino)propanoico		598/600/602
282	.1	Rac	2,6-dicloro-N-(1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-[(metilsulfonyl)amino]-2-oxoetil)benzamida		610/612/614

** Compuestos sintetizados a partir del "L" aminoácido correspondiente. No se determinó la estereoquímica; el átomo de carbono al-cual están unidos R² y R³ podría encontrarse en la configuración "S" o "R", con una proporción de isómero 2S comprendida entre 50% y 100%.

737

Ejemplo 6: Ensayo biológico in vitro. Ensayo de adhesión U937/VCAM-1.

5 Los compuestos de la invención se someten a prueba en una prueba de adhesión dependiente de VLA-4.

10 La línea de células U937 que expresan VLA-4 (ATCC n°: CRL 1593) se cultiva en medio RPMI 1640 complementado con suero de bovino fetal al 10%. Antes del ensayo, las células se lavan, se resuspenden en HBSS BSA al 0,1% a razón de 5×10^6 células/ml y se cargan con el colorante fluorescente Calceín-AM a una concentración final de 10 $\mu\text{mol/l}$ durante 15 min a 37°C. Después del lavado, las células se resuspenden en RPMI a razón de 2×10^6 células/ml.

15 Se recubren placas de microtitulación de 96 pocillos con partes alícuotas de 50 μl de VCAM-1 recombinante humana soluble (2,5 $\mu\text{g/ml}$ en DPBS) durante una noche a 4°C. Se añade DPBS solo a algunos pocillos para medida de la adhesión inespecífica. Los pocillos se lavan para
20 eliminar la proteína no fijada y se bloquean por incubación con 1% BSA durante 1 h a 37°C para reducir la adherencia de fondo.

25 Los compuestos disueltos en DMSO se diluyen en RPMI HEPES (25 mmol/l) y se añaden a los pocillos en un volumen de 50 μl . La concentración final de DMSO es 1%. Se añade vehículo solo a los pocillos de control. Las células cargadas con calceína se extienden luego en placas en un volumen de 50 μl y se incuban las placas durante 45 min a la temperatura ambiente.

30 Se mide la fluorescencia utilizando el lector de placas Cytofluor (excitación: 485 nm; emisión: 530 nm).

Se lavan las placas 4 veces para eliminar las células no adherentes y se lee la fluorescencia nuevamente.

35 Se calcula el porcentaje de adhesión celular como: fluorescencia de las células adherentes/fluorescencia de

130

230

las células totales x 100 ($F_x\%$). La adhesión inespecífica se calcula a partir de los pocillos con DPBS ($F_{ns}\%$). La adhesión específica es: $F_x\% - F_{ns}\%$.

5 La inhibición de la adhesión se calcula como la disminución de la adhesión de las células tratadas en comparación con la adhesión de las células de control, y se expresa en porcentaje como: $100 - [(F_x\% - F_{ns}\%) / (F_c\% - F_{ns}\%) \times 100]$.

10 Se evalúa el parámetro CI_{50} a partir de una curva dosis-respuesta utilizando la ecuación siguiente:

$$Y = A + ((B-A)/(1+((C/X)^D)))$$

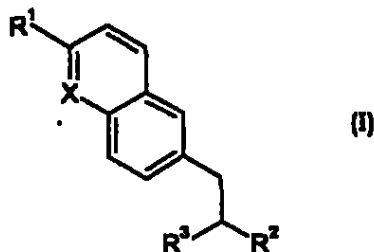
siendo A = inhibición mínima, B = inhibición máxima, C = CI_{50} y D = pendiente de Hill.

15 Los compuestos preferidos de la invención inhiben la adhesión de U937 a VCAM con valores CI_{50} inferiores a $1 \mu\text{mol/l}$.

139

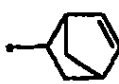
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



5 en la cual
X es N o CH;

R¹ es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterociclo-alquilo, o un oxi-derivado, o un grupo de fórmula:

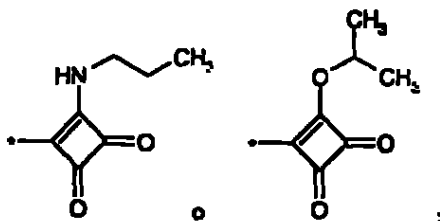


10

R² es -NR⁴R⁵, -OR⁴ o -C(=O)NR⁵R⁶;

R³ es tetrazol, -CN, -CH₂OH o -CO-R⁷;

R⁴ es H, -G¹-R⁸, o un grupo de fórmula:



15 R⁵ es H, Cl-4-alquilo; o -NR⁴R⁵ representa un heterociclo o -N=CR⁹R¹⁰;

R⁶ es arilo, heterociclo, cicloalquilo o aralquilo;

R⁷ es hidroxil, amino, hidroxilamino, un oxi-derivado o un amino-derivado;

20 G¹ es CO, CH₂, SO₂;

R⁸ es arilo, heterociclo, cicloalquilo, aralquilo o -NH-arilo;

140
~~141~~

R^9 es arilo; y

R^{10} es éter;

5 con la condición de que cuando X es CH, entonces R^1 es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterocicloalquilo o un grupo de fórmula:



; y

10 con la condición de que, cuando X es CH, R^1 es cicloalquilo, R^2 es $-NR^4R^5$, R^3 es $-CO-R^7$, R^4 es H o $-G^1-R^8$, R^5 es H, Cl-4-alquilo, G^1 es CO, CH_2 , SO_2 , R^8 es un grupo fenilo, cicloalquilo o -NH-fenilo opcionalmente sustituido (un opcionalmente sustituido), entonces R^7 no es un oxi-derivado de fórmula $-O-CHR^bR^c$ en la cual R^b es H, Cl-6-alquilo o un fenilo opcionalmente sustituido y R^c es un fenilo opcionalmente sustituido, ni un amino-derivado de fórmula $-NR^d-CHR^bR^c$ en la cual R^b y R^c tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, y R^d es H o Cl-6-alquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

20 R^1 es cicloalquilo, arilo, heterociclo aromático o aralquilo;

R^2 es $-NR^4R^5$;

R^3 es $-CO-R^7$;

R^4 es $-G^1-R^8$;

25 R^5 es H, o Cl-4-alquilo;

R^7 es hidroxí, amino, hidroxilamino o un oxi-derivado;

G^1 es CO; y

R^8 es arilo, heterociclo, cicloalquilo o -NH-arilo.

30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual

R^1 es 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-nitrofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 2-bromofenilo, 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletilo, 2-metoxifenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 5-cloro-1-metil-3-

141
~~142~~

(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-cloro-6-nitrofenilo, 3,5-dicloro-4-piridinilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-metoxi-1-naftilo, 2-mesitilo;

R^2 es $-NHR^4$, en cuya fórmula R^4 es $-G^1-R^8$;

5 R^7 es hidroxilo, amino o C1-4 alquilo;

G^1 es CO; y

R^8 es 2,6-diclorofenilo, 1-carboxi-1,2,2-trimetil-3-ciclopentilo, 1-((4-metilfenil)sulfonil)-2-piperidinilo, 1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-ilo, 1-(4-

10 clorofenil)ciclopentilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 3-acetil-1,3-tiazolidin-4-ilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,6-

difluorofenilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo, 1-(metilsulfonil)-2-piperidinilo, 2-metiltetrahidro-2-

15 furanilo, 1-acetil-2-pirrolidinilo, 1-(fenilsulfonil)-2-pirrolidinilo, 2,4-dicloro-6-metil-3-piridinilo, 1-bencil-5-oxo-2-pirrolidinilo, 3-acetil-1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-4-ilo o 1-[2-(dietilamino)etil]ciclopentilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual

20 R^1 es 2,6-diclorofenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,5-dicloro-4-piridinilo, 2-nitrofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-metoxi-1-naftilo o 2-cloro-6-nitrofenilo;

R^2 es $-NH-C(=O)-R^6$;

25 R^7 es hidroxilo o C1-4-alquilo; y

R^8 es 2,6-diclorofenilo, 1-carboxi-1,2,2-trimetil-3-ciclopentilo, 1-((4-metilfenil)sulfonil)-2-piperidinilo, 1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)ciclopentilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo,

30 2-cloro-6-metilfenilo, 1-(fenilsulfonil)-2-pirrolidinilo, 2,4-dicloro-6-metil-3-piridinilo o 1-bencil-5-oxo-2-pirrolidinilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual, cuando el átomo de carbono al cual están unidos R^2 y R^3 es asimétrico, el mismo se encuentra en la configuración "S".

35

142

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
seleccionado del grupo constituido por (2S)-2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoato de metilo; ácido 2-[(2,6-dicloro-
benzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-
propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-
[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-
{[(4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il]carbonil)amino]-3-
[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-
[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico;
ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-
dimetilbenzoil)amino]propanoico; ácido 2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(4-piridinil)-6-quinolinil]-
propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-
(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico; 2-
[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-
piridinil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido 3-[2-
(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-
difluorobenzoil)amino]propanoico; (2S)-2-[(2-cloro-4-
(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoato de metilo; ácido (2S)-2-[(2-cloro-
6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metil-
sulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido {[(2,6-diclorofenil)amino]-
carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(1-(4-clorofenil)-
ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]-2-[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-
piperidinil]carbonil)amino]propanoico; ácido (1R,3S)-3-
[[(1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)-
amino]carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico;
ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-(2-

143

- nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]-propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-{2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil}propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]-propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)-amino]-3-{2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil}-propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-{2-[2-nitrofenil]-6-quinolinil}propanoico; ácido (2S)-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-{2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil}propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]propanoico; ácido (2S)-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[[{(4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il}carbonil]amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[[{(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il}carbonil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[{(2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil]-carbonil]amino]propanoato de metilo; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[{(2S)-2-metiltetrahidro-2-furanil]carbonil]amino]propanoico;

144

- ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-
 (((2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil]carbonil)amino)-
 propanoico; 2,6-dicloro-N-[1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-
 quinolinil]metil)-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]benzamida;
 5 N-(2-amino-1-([2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-
 2-oxoetil)-2,6-diclorobenzamida; (2S)-3-[2-(2,6-
 diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-(metilsulfonil)-
 piperidinil]carbonil)amino)propanoato de metilo; ácido
 (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-
 10 (metilsulfonil)piperidinil]carbonil)amino)propanoico;
 pivalato de ((2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-
 diclorofenil)-6-quinolinil]propanoil)oxi)metilo; ácido 2-
 [(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-
 indol-2-il]carbonil)amino)-3-[2-(2-clorofenil)-6-
 15 quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2-bromofenil)-6-
 quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico;
 ácido 3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-[(4-
 metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil)amino)-
 propanoico; ácido 2-(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)-
 20 sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil)amino)-3-[2-(2-
 bromofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-[2-cloro-
 5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-2-[(2,6-
 diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-
 metilbenzoil)amino]-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)-
 25 fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[[2-cloro-4-
 (metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-[2-cloro-5-
 (trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-
 [2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-2-
 [(((2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil)-
 30 amino]propanoico; ácido 2-(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-
 metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil)-
 amino)-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-
 quinolinil]propanoico; ácido 2-([1-(4-clorofenil)-
 35 ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2-nitrofenil)-6-
 quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)-
 amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido

145
~~146~~

2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-(2-ciclohexil-6-quinolinil)propanoico; ácido 3-{2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil}-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]propanoico; ácido 3-{2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil}-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]propanoico; ácido 2-([[1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]amino)-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-([[1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(2-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil)-propanoico; ácido 3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-([[1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]amino)propanoico; ácido 2-([[1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]amino)-3-[2-(2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico; ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]-3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-(2-mesitil-6-quinolinil)propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-(2-

mesitol-6-quinolinil)propanoico; ácido 2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-([1-acetil-2-pirrolidinil)carbonil]amino)-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-([1-(4-clorofenil)-ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,3-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-dimetoxibenzoil)-amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-quinolinil]-propanoico; ácido 2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]-amino)-3-[2-[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido 3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)-amino]-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico; (-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-propanoato de metilo; ácido (-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)-amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico; ácido (+)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico; ácido 3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-([[(2S)-1-(fenilsulfonil)-pirrolidinil]carbonil)amino]propanoico; 3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-([[(2S)-1-(fenilsulfonil)-pirrolidinil]carbonil)amino]propanoato de metilo; (2S)-2-

147
~~148~~

- {[(2,4-dicloro-6-metil-3-piridinil)carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido (1R,3S)-3-[[[(1S)-1-{[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil}-2-metoxi-2-oxoetil)amino]carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido (1R,3S)-3-[[[(1S)-1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)-amino]carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico;
- 5
- 10 ácido (2S)-2-[[[(4R)-3-acetil-1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-4-il]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[[[(2,4-dicloro-6-metil-3-piridinil)carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil]carbonil]amino]propanoico; ácido 2-[[[(1-aminociclopentil)carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(1-[2-(dietilamino)etil]-ciclopentil]carbonil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]-2-[[[(2R)-2-metiltetrahidro-2-furanil]carbonil]amino]propanoico; 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-(fenilsulfonil)pirrolidinil]carbonil]amino]propanoato de metilo; (2S)-2-[[[(1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)-amino)-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]-
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

148
X

propanoato de metilo; ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)-ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([[(2S)-1-bencil-5-oxopirrolidinil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico y ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-([[(2S)-1-(fenilsulfonil)-pirrolidinil]carbonil)amino)propanoico.

7. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([[(2S)-1-bencil-5-oxopirrolidinil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico y ácido (-)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico.

8. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como medicamento.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento.

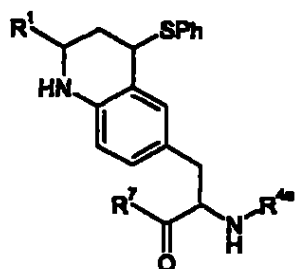
11. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dependientes de VLA-4.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria, trastornos inflamatorios de la piel con inclusión de dermatitis, psoriasis, urticaria, prurito y eczema, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino con inclusión de la enfermedad de Crohn y

149

colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y otros trastornos autoinmunes, y aterosclerosis.

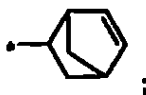
13. Compuestos intermedios de síntesis de fórmula II,



II

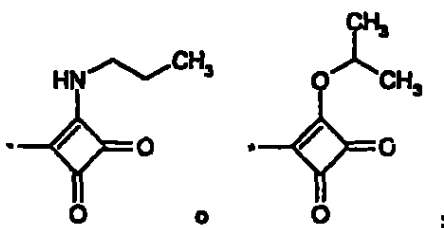
5 en la cual

R¹ es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterociclo-alquilo, o un grupo de fórmula:



R⁴ es R⁴ o P;

10 R⁴ es H, -G¹-R⁸ o un grupo de fórmula:



R⁷ es hidroxilo o un oxi-derivado;

G¹ es CO, CH₂, SO₂;

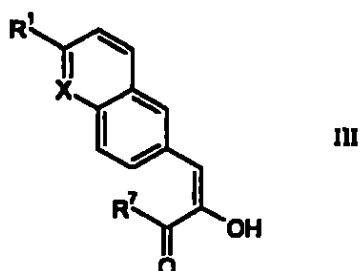
R⁸ es arilo, heterociclo, cicloalquilo, aralquilo o -NH-arilo; y

15

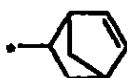
P es un grupo protector de amina.

14. Compuestos intermedios de síntesis de fórmula III

150

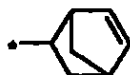


en la cual
 X es N o CH;
 R¹ es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo,
 5 heterociclo-alquilo o un oxi-derivado,
 o un grupo de fórmula:

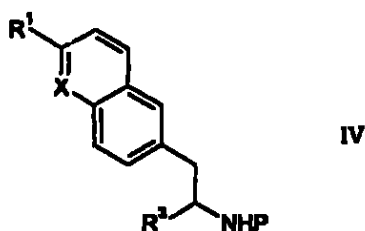


; y

R² es hidroxilo o un oxi-derivado;
 con la condición de que, cuando X es CH, entonces R¹ es
 10 cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterociclo,
 alquilo o un grupo de fórmula:

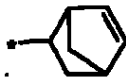


15. Compuestos intermedios de síntesis de fórmula IV



15 en la cual
 X es N o CH;
 R¹ es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo,
 heterociclo-alquilo, o un oxi-derivado,

o un grupo de fórmula:



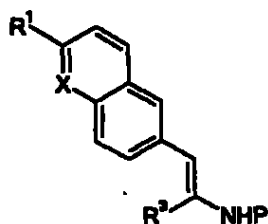
R^3 es $-\text{CO}-R^7$;

R^7 es hidroxí o un oxi-derivado; y

5 P es un grupo protector de amina, con la condición de que, cuando X es CH, entonces R^1 es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterocicloalquilo o un grupo de fórmula:



10 16. Compuestos intermedios de síntesis de fórmula VI



VI

en la cual

X es N o CH;

15 R^1 es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterocicloalquilo, o un oxi-derivado, o un grupo de fórmula:



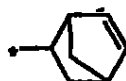
R^3 es $-\text{CO}-R^7$;

R^7 es hidroxí o un oxi-derivado; y

20 P es un grupo protector de amina,

152 M

con la condición de que, cuando X es CH, entonces R^1 es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, heterocicloalquilo, o un grupo de fórmula:



- 5 17. Compuestos intermedios de síntesis seleccionados del grupo constituido por 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-fenil-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-(benzoilamino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[4-(fenilsulfanil)-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[4-(fenilsulfanil)-2-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-propanoato de metilo; (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-

153
~~154~~

- 3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
- 5 propanoato de metilo; (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
- 10 propanoato de metilo; (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-
- 15 quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-
- propanoato de metilo; 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxi-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-
- 20 butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenil-6-quinolinil)propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-
- 25 [(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)-propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-metoxi-6-quinolinil)-propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-
- 30 [2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenoxi)-6-
- quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-
- 35 butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2R)-2-[(terc-

157

- butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo; 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoato de etilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-metoxi-6-quinolinil)-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo; (2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-propenoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzoil)-amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo; 2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo; 3-(4-aminofenil)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-propanoato de metilo; 3-(4-aminofenil)-2-[(2,6-diclorobencil)amino]propanoato de metilo; 6-(benciloxi)-2-cloroquinolina; 6-(benciloxi)-2-fenoxiquinolina; 6-(benciloxi)-2-(4-clorofenoxi)quinolina; 6-(benciloxi)-2-metoxiquinolina; 6-(benciloxi)-2-(2-metoxifenoxi)-quinolina; 6-(benciloxi)-2-(2,6-dimetoxifenoxi)quinolina; 6-(benciloxi)-2-(2,6-diclorofenoxi)quinolina; 2-fenoxi-6-

15

quinolinol; 2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinol; 2-metoxi-6-quinolinol; 2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinol; 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinol; 2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinol; trifluorometanosulfonato de 2-fenoxi-6-quinolinilo; trifluorometanosulfonato de 2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinilo; trifluorometanosulfonato de 2-metoxi-6-quinolinilo; trifluorometanosulfonato de 2-(2-metoxifenoxi)-6-quinolinilo; trifluorometanosulfonato de 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-6-quinolinilo; trifluorometanosulfonato de 2-(2,6-diclorofenoxi)-6-quinolinilo; 6-(benciloxi)-2-(2,6-diclorofenil)quinolina; 2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinol; trifluorometanosulfonato de 2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinilo; 2-(benciloxi)-6-(2,6-dimetoxifenil)naftaleno; 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftol y trifluorometanosulfonato de 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftilo.

156

RESUMEN

La presente invención se refiere a derivados de 2,6-quinolinilo y 2,6-naftilo, procesos para la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como productos farmacéuticos.

450
457

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable

ANDREA POSSE

Fecha

150 159

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 03-35403

Fecha 19 de mayo de 2003

Se certifica que

Desde fecha 16 de enero de 1997
del folio 89 032 al folio 89 037 del
libro de Protocolo N° 306 obra el poder
N° 17 161 conferido por UCB S A
domiciliado(a) en Bruselas - Bélgica

al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR
GOMEZ MEJIA

Representante en Santafé de Bogotá D C Los
mismos

Facultad para desistir SI

Revisado 202027

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax. 350 5220
E-mail Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá D C Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)

Oficio No. 04095

REFERENCIA.	Radicación	03-35403
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le comunica que:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001


CLARA CASTELLANOS DE JAIMES
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

22 MAYO 2003

Se recuerda al interesado que debe presentar dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y en los casos en que haya lugar la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo acarreará la pérdida de la prioridad invocada

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10

Conmutador 382 0840

Fax 350 5220

E-mail info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D C Colombia

202027