

161
160

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicación: 03035403 00000002
Fecha (MID): 2003-07-09 16:27:19
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 176
Com. 3802200
s.com.co

AS: 90.944

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

REF: Expediente No. 03 035.403 - Solicitud de Patente
a favor de UCB, S.A.

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

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la sociedad UCB, S.A., según lo acredita el documento de poder protocolizado bajo el No. 17161, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 22 de Mayo de 2003, y de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Documento donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente apostillado.
2. Copia certificada por la Oficina Europea de Patentes de la primera solicitud presentada para la misma invención, de la cual REIVINDICAMOS PRIORIDAD, junto con su correspondiente traducción del inglés al castellano.
3. Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático.

De la señora Jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra. 7 No. 18-56 Piso 9

Bogotá, Julio 8, 2003
CHP/hsr.

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT

ASSIGNMENT

The undersigned

- 1) Lassole Marie-Agnès
- 2) Knerr Laurent
- 3) Demaude Thierry
- 4) de Laveleye Françoise
- 5) Kogej Thierry

acting as inventors

of "2,6-quinoliny and 2,6-naphthyl Derivatives, Processes for preparing them and their uses"

with domicile in

- 1) 4, Chemin du Bois de Clabecq, B-1440 Braine-le-Château (BE);
- 2) 88 Bte 4 rue de la Libération, B-1440 Braine-le-Château (BE);
- 3) 40 rue de l'Abbaye (SG), B-7330 Saint-Ghislain (Belgium);
- 4) 38 avenue Beau Séjour, B-1180 Bruxelles (Belgium);
- 5) 38 Clos du Sadin, B-1420 Braine-l'Alleud (Belgium);

hereby declares that it assigns all rights of ownership as well as all rights and privilege relating thereto without exception over the following Patent in Colombia:

Title: "2,6-quinoliny and 2,6-naphthyl Derivatives, Processes for preparing them and their uses"

to UCB, S.A.

domiciled in

Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles (Belgium)

The assignor and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 21st day
of April, 2003DOCUMENTO DE TRASPASO DE
PATENTE

CESION

El suscrito

en calidad de

de

con domicilio en

6) 63 rue du 8 Septembre, B-5767 Dampicourt (Belgium)

declara por el presente documento que cede todos los derechos de propiedad que le correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente Patente en Colombia:

a

domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los 21 días del mes
de April de 2003

Signature of Assignor

MA Lassole
Lassole Marie-Agnès

Knerr Laurent
Knerr Laurent

Demaude Thierry
Demaude Thierry

Firma del cedente

F. de Laveleye
de Laveleye Françoise

Kogej Thierry
Kogej Thierry

Quere Luc
Quere Luc

Signature of Assignee

Henriette Van Caenegem
Henriette Van Caenegem
Proxy and Legal Representative

Firma del cesionario

Henriette Van Caenegem

I, Thierry Van Halteren.....
associate notary, member of the association
VAN HALTEREN, HISETTE & DERYNCK,
at 1000 Brussels, rue de l'Association 30,
do hereby certify that the signature... set on
this document is/are stated to be the signature...
of M. A. Jassie, M. L. Kuyt, M.
Dr. Th. Kooij, M. J. Quire and M.
Brussels, 1010 10th..... 200

I, Thierry Van Halteren.....
 associate notary, member of the association
VAN HALTEREN, HISETTE & DERYNCK,
 at 1000 Brussels, rue de l'Association 30,
 do hereby certify that the signature... set on
 this document is/are stated to be the signature...
 of M. A. Jassia, M. L. Kops, M. Th. Demoude, Mrs F. Defais spouse M. de launoye,
M. Th. Kops, M. J. Quire and M. H. Van Laengen
 Brussels, 10/12/2023 2023

I, Thierry Van Halteren.....
 associate notary, member of the association
VAN HALTEREN, HISETTE & DERYNCK,
 at 1000 Brussels, rue de l'Association 30,
 do hereby certify that the signature... set on
 this document is/are stated to be the signature...
 of Nls H. A. Jassae, Nls L. Kops, Nls Th. Demoude, Nls
Nls Th. Kops, Nls J. Quire and Nls H. Van Gellingen
 Brussels, 1000 2002

I, Thierry Van Halteren.....
associate notary, member of the association
VAN HALTEREN, HISETTE & DERYNCK,
at 1000 Brussels, rue de l'Association 30,
do hereby certify that the signature... set on
this document is/are stated to be the signature...
of M. A. Jassie, M. L. Kops, M. T.
Dr. Th. Kops, M. J. Quwa and M.
Brussels, 1000 2003

Thierry VAN HALTEREN
Notaire associé - Gecoördineerde notaris
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Brussel

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays : Belgique
Le présent acte public
2. a été signé par Van Nosteren
3. agissant en qualité de notaire
4. est revêtu du sceau / timbre de [sceau]

Attesté

5. à Bruxelles 6. le 14-04-2003
7. par le Service public fédéral Affaires étrangères,
Commerce extérieur et Coopération au Développement
8. sous le n° 2.47.17
9. sceau / timbre : 10. Signature :



10. Signature :

162

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un **TRASPASO DE PATENTE – CESIÓN** de parte de 1) Lassoie Marie-Agnès – 2) Knerr Laurent - 3) Demaude Thierry - 4) de Laveleye Françoise - 5) Kogej Thierry - 6) Quere Luc , en su calidad de inventores de "Derivados de 2,6-quinolnillo y 2,6-naftilo, Procesos para prepararlos y sus usos" , domiciliados en FRANCIA : 1) 4, Chemin du Bois de Clabecq, B-1440 Braine Le Château (BE); 2) 68 Bte 4 rue de la Libération, B-1440 Braine Le Château (BE); 3) 40 rue de l'Abbaye (SG), B-7330 Saint-Ghislain (Bélgica); 4) 38 avenue Beau Séjour, B-1180 Bruselas (Bélgica); 5) 38 Clos du Sadin, B-1420 Braine-l'Alleud (bélgica); 6) 63 rue du 8 Septembre, B-6767 Dampicourt (Bélgica) a UCB, S.A. domiciliado en Allée de la Recherche, 60, B-1070 Bruselas, Bélgica. El documento ha sido firmado por los cedentes y el cesionario el 8 de Abril de 2003. El texto del traspaso no se traduce ya que se encuentra en Español.

EN FRANCÉS : Al reverso, el documento se encuentra debidamente firmado y sellado por el Notario Thierry VAN HALTEREN, Notario Asociado miembro de la asociación VAN HALTEREN, HISETTE & DERYNCK, en 1000 Bruselas, rue de l'Association 30, autenticando las firmas de los cedentes 1) Lassoie Marie-Agnès – 2) Knerr Laurent - 3) Demaude Thierry - 4) de Laveleye Françoise - 5) Kogej Thierry - 6) Quere Luc, con fecha 10 de Abril de 2003.

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: **Bélgica**

Este Documento Público

2. Ha sido firmado por el Sr. **VAN HALTEREN**

3. actuando en su capacidad de **NOTARIO**

4. lleva el sello/timbre de **Bruselas**

CERTIFICADO

5. en **Bruselas**

6. el **11/04/2003**

7. por El Servicio Público Federal de Asuntos Extranjeros, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo

8. bajo el No. **34717**

9. Sello/Timbre : **Servicio Público Federal de Asuntos Extranjeros, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo - BÉLGICA**

10. Firma (Ilegible)



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

90944
A 165
K63

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02009746.5

**Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag**

For the President of the European Patent Office

**Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.**

R C van Dijk



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

166
164

Anmeldung Nr:
Application no.: 02009746.5
Demanda no:

Anmeldetag:
Date of filing: 30.04.02
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

UCB S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruxelles
BELGIQUE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

2,6-Quinolinyl and 2,6-Naphthyl derivatives, processes for preparing them and
their uses

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Data/File no./Pays/Data/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

G07D215/00

Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR

2 6-QUINOLINYL AND 2 6-NAPHTHYL DERIVATIVES PROCESSES FOR PREPARING THEM AND THEIR USES

The present invention concerns 2 6-quinoliny and 2 6-naphthyl derivatives, processes for
5 preparing them pharmaceutical compositions containing them and their use as
pharmaceuticals

During the inflammatory process white blood cells infiltrate the extravascular tissue

This recruitment into areas of inflammation involves the binding of leukocytes to
endothelium followed by their transmigration into the tissue Each step of this process is
10 mediated by specific interactions between adhesion molecules present on the leukocyte cell
surface and their counter ligands expressed on vascular endothelium, epithelium and matrix
proteins (B S Bochner in Allergy Principles and Practice E Middleton et al, Eds St Louis
Mosby 1998 94 107)

Adhesion molecules expressed on leukocytes can be sub-divided into different groups
15 according to their structures The two principal groups are the selectin family or their ligands
and the integrin family The different patterns and levels of the expression of these molecules on
different leukocyte subsets may explain to some extent the differential pattern of leukocyte
recruitment in inflamed tissues (B.S Bochner et al Immunological Reviews (2001) 179 5-15)

During the initial step of migration from the blood leukocytes undergo tethering and
20 rolling, which are principally mediated by the interaction of selectins with their carbohydrate
counter ligands It has been reported that for some leukocytes especially eosinophils the
interaction of the $\alpha 4 \beta 1$ integrin with its endothelial ligand stabilizes rolling and enhances the
cells arrest (J Kitayama J Immunol (1997) 159 3929-3939)

The following firm adhesion to endothelium and cell spreading are mediated by leukocyte
25 integrin interaction with immunoglobulin super family molecules expressed on the activated
endothelium This step requires leukocyte activation by chemo-attractants or other factors
produced in close proximity to the endothelium or by direct interaction with it Such activation
leads to an increase in affinity and/or expression of the integrin resulting in an increased
binding to endothelial counter-ligands Rapid and reversible up-regulation of these molecules
30 allows cells to adhere detach and migrate

Leukocytes subsequently transmigrate to the tissue, a process which is also influenced
by the interaction of integrins with their endothelial ligands

Once in the extravascular compartment cells may remain tissue resident, a process
maintained by integrin interaction with matrix proteins Cells may also undergo apoptosis a
35 process that may be inhibited by integrin/matrix protein interaction (A.R.E. Amwar et al J Exp
Med (1993) 177 830 843)

Integrins are hetero-dimeric membrane glycoproteins composed of non-covalently associated α and β subunits in combinations that determine ligand specificity. So far 15 α and 8 β chains have been identified and 13 different integrins are expressed on leukocytes. Sub-families $\beta 1$, $\beta 2$ and $\beta 7$ are involved in cell adhesion to endothelium.

The integrin $\alpha 4 \beta 1$ (also termed VLA-4 or Very Late Antigen-4 and designated CD49d/CD29) is predominantly expressed on eosinophils, lymphocytes, monocytes and basophils. It binds primarily to the vascular cell surface adhesion molecule VCAM-1 that is expressed on endothelium in response to inflammatory cytokines (TNF α , IL-1 and selectively IL-4 and IL-13) and to the extracellular matrix protein fibronectin.

Because VLA-4 is not expressed on circulating neutrophils which are the first defense against infection, it is an attractive target for the pharmacological control of inflammatory diseases.

Several studies have shown that VLA-4 is involved in allergic diseases such as asthma and that blocking its function is beneficial.

Asthma is characterized by the accumulation of eosinophils and lymphocytes in bronchial tissue. Immuno-histological analysis of bronchial sub-mucosa obtained from asthmatic patients revealed that VLA-4 is strongly expressed in infiltrated eosinophils and T lymphocytes (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). Over-expression of VCAM-1 was reported in bronchial biopsies from allergic asthmatics compared to normals (P. Gosset et al. Int Arch Allergy Immunol (1993) 106: 69-77). Allergen challenge experiments have shown that several adhesion molecules including VCAM-1 are up-regulated following the exposure and that this increased expression is correlated with eosinophil infiltration into the tissue space (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).

In several animal models of allergic asthma, blockade of VLA-4 with monoclonal antibody has been shown to reduce the numbers of eosinophils and lymphocytes in the broncho-alveolar fluid (BAL). Some experiments have shown that in guinea pigs and rats, treatment with a VLA-4 monoclonal antibody inhibits either the late phase response or the airway hyperreactivity seen in these models with a concomitant decrease in eosinophil accumulation in the bronchial tissue (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). In a sheep model, VLA-4 monoclonal antibody inhibited the late phase response with a modest reduction in the number of BAL eosinophils (W. M. Abraham et al. J Clin Invest. (1994) 93: 776-787). In a mouse model of allergic asthma, intrapulmonary blockade of VLA-4 decreased

10
166

hyperresponsiveness and Th2 cytokine release whereas VLA-4 blockade on circulating leukocytes decreased the number of eosinophils in BAL fluid (W R. Henderson et al J Clin. Invest. (1997) 100 3083-3092)

Consistent with these observations VCAM deficient mice failed to develop pulmonary eosinophilia following ovalbumin challenge (J A Gonzalo et al, J Clin Invest (1996) 10 2332 2345)

Several in vitro and in vivo studies have indicated an important role of VLA-4 in other cell adhesion mediated inflammatory pathologies including multiple sclerosis (MS) rheumatoid arthritis (RA) atherosclerosis or inflammatory bowel disease

Inhibition of VLA-4 function using monoclonal antibodies in a variety of inflammation animal models has proved to be beneficial (R.R Lobb J Clin Invest. (1994) 94 1722 1728)

Migration of T lymphocytes into the central nervous system is an important event in the pathogenesis of multiple sclerosis. The VCAM 1/VLA-4 adhesion pathway appears to be of key importance (B Cannella et al, 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) In a model of experimental allergic encephalomyelitis which mimics MS treatment with a monoclonal antibody against VLA-4 decreased both clinical and histopathological parameters (E Keszthelyi et al Neurology (1996) 47 1053 1059)

Rheumatoid arthritis is characterized by infiltration of mononuclear cells into the synovial tissue Interaction of VLA-4 with VCAM 1 and with the alternative spliced fibronectin containing the CS1 region is thought to mediate the recruitment, the retention and the activation of VLA-4-bearing cells in the inflamed joints (P P Sfikakis Clin Rheumatol (1999) 18 317 327) Treatment with a monoclonal antibody against VLA-4 significantly reduced oedema formation in an animal model of polyarthritis (which shares features with RA (A. Inano Lab Invest. (2000) 80 73 80)) and inflammatory cell tissue infiltration in the inflamed rat knee joint capsule (V Finkenauer Microcirculation (1999) 6 141 152)

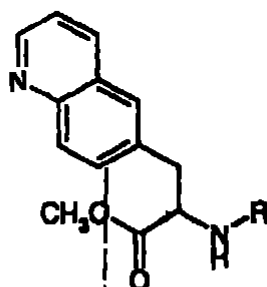
Treatment with a anti-p4 monoclonal antibody has a beneficial effect in cotton top tamarin model of colitis (D E. Podolsky J Clin Invest. (1993) 92 372 380)

Specific inhibitors of the VLA-4 interaction with its ligands VCAM 1 or fibronectin may be effective in the treatment of asthma and other inflammatory disorders

The international patent application WO0015612-A1 teaches compounds having a general formula

Empfangszeit 30 Apr 15 45

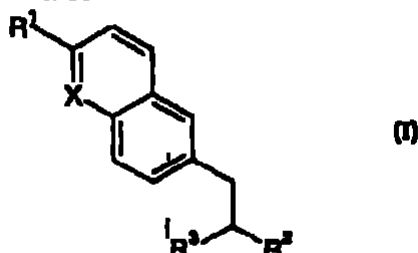
4



wherein R represents some substituents such as hydrogen COOH -COOalkyl These compounds can be used as intermediate compounds in a preparation of pharmaceutical compounds but no pharmaceutical utility for them as such is sought

It has now surprisingly been found that some analogs of these compounds demonstrate therapeutic properties

In one aspect, the invention therefore provides a compound having the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof



wherein

X is N or CH,

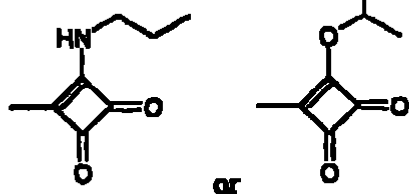
R¹ is cycloalkyl, aryl heterocycle aralkyl heterocycle-alkyl or an oxy derivative, or a group of formula.



R² is NR⁴R⁵ OR⁴ or -C(=O)NR⁵R⁶

R³ is tetrazole -CN -CH₂OH or CO-R⁷

R⁴ is H G¹ R⁸ or a group of formula.



R⁵ is H Cl 4-alkyl or NR⁴R⁵ represents an heterocycle or N=CR⁹R¹⁰

R⁶ is aryl, heterocycle cycloalkyl or aralkyl.

Empfangszeit 30 Apr 15 45

167

5

R⁷ is hydroxy, amino, hydroxylamino, an oxy derivative or an amino derivative;
G¹ is CO, CH₂, SO₂;

R⁸ is aryl, heterocycle, cycloalkyl, aralkyl or -NH-aryl;

R⁹ is aryl; and

5 R¹⁰ is ether;

with the proviso that, when X is CH, R¹ is cycloalkyl or an oxy derivative of formula -O-R^a wherein R^a is C1-6-alkyl, an optionally substituted phenyl or trifluoromethyl, R² is -NR⁴R⁵, R³ is -CO-R⁷, R⁴ is H or -G¹-R⁸, R⁵ is H, C1-4-alkyl, G¹ is CO, CH₂, SO₂, R⁶ is an optionally substituted phenyl, cycloalkyl or -NH-phenyl (an optionally substituted), then R⁷ is
10 neither an oxy derivative of formula -O-CHR^bR^c wherein R^b is H, C1-6-alkyl or an optionally substituted phenyl and R^c is an optionally substituted phenyl, or an amino derivative of formula -NR^d-CHR^bR^c wherein R^b and R^c have the same definitions as described above, and R^d is H or C1-6-alkyl.

15 In the definitions set forth below, unless otherwise stated, the term "alkyl", as used herein, is defined as including saturated, monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof and containing 1-20 carbon atoms, preferably 1-6 carbon atoms for non-cyclic alkyl and 3-8 carbon atoms for cycloalkyl (in these two preferred cases, unless otherwise specified, "lower alkyl"). Alkyl moieties may optionally be substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of halogen,
20 hydroxy, thiol, amino, nitro, cyano, acyl derivative, sulfonyl derivative, sulfinyl derivative, alkylamino, carboxy, ester, ether, amido, azido, cycloalkyl, sulfonic acid, sulfonamide, thio derivative, esteroxy, amidoxy, heterocycle, vinyl, C1-6-alkoxy, C6-10-aryloxy and C6-10-aryl.

Preferred alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso- or tert-butyl, and 2,2,2-trimethylethyl each optionally substituted by at least one substituent selected from the
25 group consisting of halogen, hydroxy, thiol, amino, nitro and cyano, such as trifluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 1,1-dimethyl-2,2-dibromoethyl, 1,1-dimethyl-2,2,2-trichloroethyl.

The term "cycloalkyl", as used herein, refers to a monovalent group of 3 to 18 carbons derived from a saturated cyclic or polycyclic hydrocarbon such as adamantyl, which can
30 optionally be substituted with any suitable group, including but not limited to one or more moieties selected from lower alkyl or other groups as described above for the alkyl groups. Non-limiting examples are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, bicyclo[3.2.1]cyclooctyl or adamantyl.

The term "alkenyl" as used herein, is defined as including both branched and
35 unbranched, unsaturated hydrocarbon radicals having at least one double bond such as ethenyl (= vinyl), 1-methyl-1-ethenyl, 2,2-dimethyl-1-ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (= allyl), 1-butenyl,

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

2-butenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 1-methyl-4-pentenyl, 3-methyl-1-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, and the like and being optionally substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogen, hydroxy, thiol, amino, nitro, cyano, aryl and heterocycle such as mono- and di-halo vinyl where halo is fluoro, chloro or bromo.

5 The term "alkynyl" as used herein, is defined as including a monovalent branched or unbranched hydrocarbon radical containing at least one carbon-carbon triple bond, for example ethynyl, 2-propynyl (= propargyl), and the like and being optionally substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogen, hydroxy, thiol, amino, nitro, cyano, aryl and heterocycle, such as haloethynyl.

10 When present as bridging groups, alkyl, alkenyl and alkynyl represent straight or branched chains. C1-12-, preferably C1-4-alkylene or C2-12-, preferably C2-4-alkenylene or -alkynylene moieties respectively.

Groups where branched derivatives are conventionally qualified by prefixes such as "n", "sec", "iso" and the like (e.g. "n-propyl", "sec-butyl") are in the n-form unless otherwise stated.

15 The term "aryl" as used herein, is defined as including an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon consisting of 1-3 rings and containing 6-30 carbon atoms by removal of one hydrogen, such as phenyl and naphthyl each optionally substituted by 1 to 5 substituents independently selected from halogen, hydroxy, thiol, amino, nitro, cyano, acyl derivative, sulfonyl derivative, sulfinyl derivative, alkylamino, carboxy, ester, ether, amido, azido, C1-6-alkyl, C1-6-haloalkyl, C3-8-cycloalkyl, sulfonic acid, sulfonamide, thio derivative, esteroxy, amidooxy, heterocycle, vinyl, C1-6-alkoxy, C6-10-aryloxy or C6-10 aryl. Aryl radicals are preferably
20 monocyclic containing 6-10 carbon atoms. Preferred aryl groups are phenyl and naphthyl each optionally substituted by 1 to 5 substituents independently selected from halogen, nitro, amino, azido, C1-6-alkoxy, C1-6-alkylthio, C1-6-alkyl, C1-6-haloalkyl and phenyl.

25 The term "aralkyl", as used herein, represents a group of the formula -R¹³-aryl in which R¹³ is C1-12- straight or branched alkylene or C2-12- straight or branched alkenylene or alkynylene groups. Non-limiting examples are benzyl, halobenzyl, cyanobenzyl, methoxybenzyl, nitrobenzyl, 2-phenylethyl, diphenylmethyl, [4-methoxyphenyl]diphenylmethyl, indenyl, anthracenylmethyl.

30 The term "halogen", as used herein, includes a Cl, Br, F or I atom.

The term "hydroxy", as used herein, represents a group of the formula -OH.

The term "thiol", as used herein, represents a group of the formula -SH.

The term "cyano", as used herein, represents a group of the formula -CN.

The term "nitro", as used herein, represents a group of the formula -NO₂.

35 The term "amino", as used herein, represents a group of the formula -NH₂.

The term "hydroxylamino", as used herein, represents a group of the formula -NHOH.

169

The term "azido", as used herein, represents a group of the formula $-N_3$.

The term "carboxy", as used herein, represents a group of the formula $-COOH$.

The term "sulfonic acid", as used herein, represents a group of the formula $-SO_3H$.

The term "sulfonamide", as used herein, represents a group of the formula $-SO_2NH_2$.

5 In the definitions set forth below, unless otherwise stated, R^{11} and R^{12} are the same or different and each is independently amido, alkyl, alkenyl, alkynyl, acyl, ester, ether, aryl, aralkyl, heterocycle, heterocycle-alkyl, or an oxy derivative, thio derivative, acyl derivative, amino derivative, sulfonyl derivative, or sulfinyl derivative, each optionally substituted with any suitable group, including, but not limited to, one or more moieties selected from lower alkyl or
10 other groups as described above as substituents for alkyl.

The term "ester" as used herein is defined as including a group of formula $-COO-R^{11}$ wherein R^{11} is as defined above except for "oxy derivative", "thio derivative" or "amino derivative".

15 The term "ether" is defined as including a group selected from C1-50- straight or branched alkyl, or C2-50- straight or branched alkenyl or alkynyl groups or a combination of the same, interrupted by one or more oxygen atoms.

The term "amido" is defined as including a group of formula $-CONH_2$ or $-CONHR^{11}$ or $-CONR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} and R^{12} are as defined above.

20 The term "oxy derivative", as used herein is defined as including $-O-R^{11}$ groups wherein R^{11} is as defined above except for "oxy derivative", "thio derivative" and "amino derivative". Non-limiting examples are alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, acyloxy, esteroxy, amidooxy, alkylsulfonyloxy, alkylsulfinyloxy, arylsulfonyloxy, arylsulfinyloxy, aryloxy, aralkoxy or heterocycloxy such as pentyloxy, allyloxy, methoxy, ethoxy, phenoxy, benzyloxy, 2-naphthyloxy, 2-pyridyloxy, methylenedioxy, carbonate.

25 The term "thio derivative", as used herein, is defined as including $-S-R^{11}$ groups wherein R^{11} is as defined above except for "thio derivative", "oxy derivative" and "amino derivative". Non-limiting examples are alkylthio, alkenylthio, alkynylthio and arylthio.

30 The term "acyl derivative", as used herein, represents a radical derived from carboxylic acid and thus is defined as including groups of the formula $R^{11}-CO-$, wherein R^{11} is as defined above and may also be hydrogen. Non-limiting examples are formyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, valeryl, lauroyl, heptanedioyl, cyclohexanecarbonyl, crotonoyl, fumaroyl, acryloyl, benzoyl, naphthoyl, furoyl, nicotinoyl, 4-carboxybutanoyl, oxalyl, ethoxalyl, cysteinyl, oxamoyl.

35 The term "amino derivative" as used herein, is defined as including $-NHR^{11}$ or $-NR^{11}R^{12}$ groups wherein R^{11} and R^{12} are as defined above. Non-limiting examples are mono- or di-alkyl-, alkenyl-, alkynyl- and arylamino or mixed amino.

The term "sulfonyl derivative", as used herein, is defined as including a group of the formula $-SO_2-R^{11}$, wherein R^{11} is as defined above except for "sulfonyl derivative". Non-limiting examples are alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl and arylsulfonyl.

5 The term "sulfinyl derivative", as used herein, is defined as including a group of the formula $-SO-R^{11}$, wherein R^{11} is as defined above except for "sulfinyl derivative". Non-limiting examples are alkylsulfinyl, alkenylsulfinyl, alkynylsulfinyl and arylsulfinyl.

The term "heterocycle", as used herein, is defined as including an aromatic or non aromatic cyclic alkyl, alkenyl, or alkynyl moiety as defined above, having at least one O, S and/or N atom interrupting the carbocyclic ring structure and optionally, one of the carbon of
10 the carbocyclic ring structure may be replaced by a carbonyl. Non-limiting examples of aromatic heterocycles are pyridyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, isothiazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, tetrazolyl, quinazoliny, quinoxaliny, naphthyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, pyrazolyl, indolyl, indoliziny, purinyl, isomdoly, carbazolyl, thiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, thieno(2,3-b)furanly, furopyranyl, benzofuranyl,
15 benzoxepinyl, isooxazolyl, oxazolyl, thianthrenyl, benzothiazolyl, or benzoxazolyl, cinnoliny, phthalazinyl, quinoxaliny, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenothiazinyl, furazanyl, isochromanly, indoliny, xanthenyl, hypoxanthinyl, pteridinyl, 5-azacytidinyl, 5-azauracilyl, triazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, and pyrazolopyrimidinyl optionally substituted by alkyl or as described above for the alkyl groups.
20 Non-limiting examples of non aromatic heterocycles are tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperidyl, piperazinyl, imidazolidinyl, morpholino, morpholiny, 1-oxahepto(4.5)dec-2-yl, pyrrolidinyl, 2-oxo-pyrrolidinyl, sugar moieties (i.e. glucose, pentose, hexose, ribose, fructose, which may also be substituted) or the same which can optionally be substituted with
25 or other groups as described above for the alkyl groups. The term "heterocyclic" also includes bicyclic, tricyclic and tetracyclic, spiro groups in which any of the above heterocyclic rings is fused to one or two rings independently selected from an aryl ring, a cyclohexane ring, a cyclohexene ring, a cyclopentane ring, a cyclopentene ring or another monocyclic heterocyclic ring or where a monocyclic heterocyclic group is bridged by an alkylene group, such as
30 quinuclidinyl, 7-azabicyclo(2.2.1)heptanyl, 7-oxabicyclo(2.2.1)heptanyl, 8-azabicyclo(3.2.1)octanyl.

The term "heterocycle-alkyl", as used herein, represents a group of the formula $-R^{13}$ -aryl in which R^{13} is C1-12- straight or branched alkylene, or C2-12- straight or branched alkenylene or alkynylene groups. Non-limiting examples are thiophenemethyl, thiophenethyl, pyridylmethyl
35 and pyridylethyl.

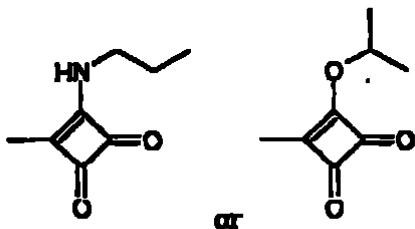
Usually, R^1 is cycloalkyl, aryl, heterocycle, aralkyl, heterocycle-alkyl, or an oxy derivative.

12/17
169

or a group of formula:



Usually, R^2 is $-NR^4R^5$, $-OR^4$ or $-C(=O)NR^5R^6$; R^4 is H, $-G^1-R^8$, or a group of formula:



- 5 R^8 is aryl, heterocycle, cycloalkyl, aralkyl or $-NH$ -aryl; and G^1 is CO, CH_2 , SO_2 ; R^5 is H, C1-4-alkyl; or $-NR^4R^5$ represents an heterocycle or $-N=CR^9R^{10}$; R^9 is aryl and R^{10} is ether; R^6 is aryl, heterocycle, cycloalkyl or aralkyl.

Usually, R^3 is tetrazole, $-CN$, $-CH_2OH$ or $-CO-R^7$; and R^7 is hydroxy, amino, hydroxylamine, an oxy derivative or an amino derivative.

- 10 Preferably R^1 is cycloalkyl, aryl, aromatic heterocycle or aralkyl.
 Preferably R^2 is $-NR^4R^5$, wherein R^4 and R^5 are as defined above.
 Preferably R^3 is $-CO-R^7$, wherein R^7 is as defined above.
 Preferably R^4 is $-G^1-R^8$, wherein G^1 and R^8 are as defined above.
 15 Preferably R^7 is hydroxy, amino, hydroxylamino or an oxy derivative.
 Preferably G^1 is CO.
 Preferably R^8 is aryl, heterocycle, cycloalkyl or $-NH$ -aryl.

- 20 Especially preferred R^1 is dichlorophenyl, dimethoxyphenyl, nitrophenyl, trifluorophenyl, bromophenyl, 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-methylethyl, methoxyphenyl, 4-(methylsulfonyl)phenyl, 5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl, dimethylphenyl, chloronitrophenyl, dichloropyridine, chlorofluorophenyl, 2-methoxy-1-naphthyl.

Especially preferred R^2 is $-NHR^4$, wherein R^4 is as defined above.

Especially R^4 is $-G^1-R^8$, wherein G^1 and R^8 are as defined above.

- 25 Especially preferred R^7 is hydroxy, amino or C1-4-alkyloxy.

Especially preferred R^8 is o,o'-dichlorophenyl, 1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid, 1-((4-methylphenyl)sulfonyl)piperidin-2-yl, (2S)-1-((4-methylphenyl)sulfonyl)octahydrocyclopentan(b)pyrrol-2-yl, 1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl, 2-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl, o,o'-chloromethylphenyl, (4R)-3-acetyl-1,3-thiazolidin-4-yl, o,o'-dimethoxyphenyl, o,o'-dimethylphenyl, o,o'-difluorophenyl, 2-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl.

- 30

(2S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl, 2-methyltetrahydrofuran-2-yl, -NH-aryl.

Best R¹ is o,o'-dichlorophenyl, o,o'-dimethoxyphenyl, 2,6-dichloropyridine, o-nitrophenyl, o,o'-chlorofluorophenyl, 2-methoxy-1-naphthyl, o,o'-chloronitrophenyl.

Best R² is -NH-C(=O)-R⁶, wherein R⁶ is as defined above.

Best R⁷ is hydroxy or C1-4-alkyloxy.

Best R⁸ is o,o'-dichlorophenyl, 1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid, 1-((4-methylphenyl)sulfonyl)piperidin-2-yl, (2S)-1-((4-methylphenyl)sulfonyl)octahydrocyclopentan(b)pyrrol-2-yl, 1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl, 2-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl, o,o'-chloromethylphenyl.

More preferred compounds are: methyl (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate; N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]alanine; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-(((4R)-3-acetyl-1,3-thiazolidin-4-yl)carbonyl)amino)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-N-(2,6-dimethylbenzoyl)alanine; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-N-(2,6-dimethylbenzoyl)alanine; 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-pyridin-4-ylquinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5-dichloropyridin-4-yl)quinolin-6-yl]propanoic acid; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5-dichloropyridin-4-yl)quinolin-6-yl]propanoate; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]propanoic acid; methyl (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-(((2,6-dichlorophenyl)amino)carbonyl)amino)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-(((1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl)amino)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-(((2S)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidin-2-yl)carbonyl)amino]propanoic acid; (1R,3S)-3-(((1-carboxy-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]ethyl)amino)carbonyl)-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid; (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-

170

- naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[[(4R)-3-acetyl-1,3-thiazolidin-4-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; 2-[[[(2S,3aS,7aS)-1-(4-methylphenyl)sulfonyl]octahydro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]amino]propanoate; (2S)-15 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]amino]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]amino]propanoic acid; 2,6-dichloro-N-[1-[(2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl)methyl]-2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]benzamide; N-[2-amino-1-[(2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl)methyl]-2-oxoethyl]-2,6-dichlorobenzamide; methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoate; (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid; (2S)-2-[[[(2S,3aS,7aS)-1-(4-methylphenyl)sulfonyl]octahydro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2-chlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-bromophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-bromophenyl)-6-quinoliny]-2-[[[(2S)-1-(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidinyl]carbonyl]amino]propanoic acid; (2S)-2-[[[(2S,3aS,7aS)-1-(4-methylphenyl)sulfonyl]octahydro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2-bromophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]-2-[[[(2S)-1-(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidinyl]carbonyl]amino]propanoic acid; (2S)-2-[[[(2S,3aS,7aS)-1-(4-methylphenyl)sulfonyl]octahydro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-

12

- 3-[2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-methylethyl]-6-quinoliny]-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl]amino-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl]amino]propanoic acid; (2S)-2-[(1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl]amino-3-[2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethylphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl]amino-3-[2-(2,3-difluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dimethoxybenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethylphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-difluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-nitrophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-nitrophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2,6-dimethoxybenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-difluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-chloro-6-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid and 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoic acid.
- Most preferred compounds are: methyl (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate; N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]alanine; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[(1R)-3-acetyl-1,3-thiazolidin-4-yl]carbonyl]amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-N-(2,6-dimethoxybenzoyl)alanine; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-N-(2,6-

17173

13

dimethylbenzoyl)alanine; 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5-dichloropyridin-4-yl)quinolin-6-yl]propanoic acid; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5-dichloropyridin-4-yl)quinolin-6-yl]propanoate; methyl (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2S)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid; (1R,3S)-3-[(1-carboxy-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]ethyl)amino]carbonyl]-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid; (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; 2-[[[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]octahydro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]amino]propanoate; (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]amino]propanoic acid; N-(2-amino-1-[(2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl)methyl]-2-oxoethyl)-2,6-dichlorobenzamide; (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid; (2S)-2-[[[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]octahydro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2-bromophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-methylethyl]-6-quinoliny]-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid;

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

14

(2S)-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-[2,4-dichlorophenyl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-[5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-[5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-[2,6-dimethylphenyl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-[2-chloro-6-nitrophenyl]-6-quinoliny]-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-[2-chloro-6-nitrophenyl]-6-quinoliny]propanoic acid and 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoic acid.

Best compounds are methyl (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate; N-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]alanine; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5-dichloropyridin-4-yl)quinolin-6-yl]propanoic acid; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5-dichloropyridin-4-yl)quinolin-6-yl]propanoate; methyl (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2S)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid; (1R,3S)-3-[[[1-carboxy-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]ethyl]amino]carbonyl]-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; 2-[[[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-nitrophenyl)-6-quinoliny]-2-

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

172

15

[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid and 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoic acid.

In all the above-mentioned scopes, when the carbon atom to which R^2 and R^3 are attached is asymmetric, it is preferably in the "S"-configuration.

5 The "pharmaceutically acceptable salts" according to the invention include therapeutically active, non-toxic base and acid salt forms which the compounds of formula I are able to form.

10 The acid addition salt form of a compound of formula I that occurs in its free form as a base can be obtained by treating the free base with an appropriate acid such as an inorganic acid, for example, a hydrohalic such as hydrochloric or hydrobromic, sulfuric, nitric, phosphoric and the like; or an organic acid, such as, for example, acetic, hydroxyacetic, propanoic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, malic, fumaric, malic, tartaric, citric, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic, cyclamic, salicylic, p-aminosalicylic, pamotic and the like.

15 The compounds of formula I containing acidic protons may be converted into their therapeutically active, non-toxic base addition salt forms, e.g. metal or amine salts, by treatment with appropriate organic and inorganic bases. Appropriate base salt forms include, for example, ammonium salts, alkali and earth alkaline metal salts, e.g. lithium, sodium, potassium, magnesium, calcium salts and the like, salts with organic bases, e.g. N-methyl-D-glucamine, 20 hydrabamine salts, and salts with amino acids such as, for example, arginine, lysine and the like.

Conversely said salt forms can be converted into the free forms by treatment with an appropriate base or acid.

25 Compounds of the formula I and their salts can be in the form of a solvate, which is included within the scope of the present invention. Such solvates include for example hydrates, alcoholates and the like.

Many of the compounds of formula I and some of their intermediates have at least one stereogenic center in their structure. This stereogenic center may be present in a R or a S configuration, said R and S notation is used in correspondence with the rules described in Pure 30 Appl. Chem. (1976), 45, 11-30.

The invention also relates to all stereoisomeric forms such as enantiomeric and diastereoisomeric forms of the compounds of formula I or mixtures thereof (including all possible mixtures of stereoisomers).

35 Furthermore certain compounds of formula I which contain alkenyl groups may exist as Z (zusammen) or E (entgegen) isomers. In each instance, the invention includes both mixture and separate individual isomers.

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

Some of the compounds of formula I may also exist in tautomeric forms. Such forms although not explicitly indicated in the above formula are intended to be included within the scope of the present invention.

With respect to the present invention reference to a compound or compounds is intended to encompass that compound in each of its possible isomeric forms and mixtures thereof unless the particular isomeric form is referred to specifically.

The invention also includes within its scope pro-drug forms of the compounds of formula I and its various sub-scopes and sub-groups.

The term "prodrug" as used herein includes compound forms, which are rapidly transformed *in vivo* to the parent compound according to the invention, for example, by hydrolysis in blood. Prodrugs are compounds bearing groups that are removed by biotransformation prior to exhibiting their pharmacological action. Such groups include moieties that are readily cleaved *in vivo* from the compound bearing it, which compound after cleavage remains or becomes pharmacologically active. Metabolically cleavable groups form a class of groups well known to practitioners of the art. They include, but are not limited to such groups as alkanoyl (i.e. acetyl, propionyl, butyryl, and the like), unsubstituted and substituted carbocyclic acyl (such as benzoyl, substituted benzoyl and 1- and 2-naphthoyl), alkoxycarbonyl (such as ethoxycarbonyl), trialkylsilyl (such as trimethyl- and triethylsilyl), monoesters formed with dicarboxylic acids (such as succinyl), phosphate, sulfate, sulfonate, sulfonyl, sulfinyl and the like. The compounds bearing the metabolically cleavable groups have the advantage that they may exhibit improved bioavailability as a result of enhanced solubility and/or rate of absorption conferred upon the parent compound by virtue of the presence of the metabolically cleavable group (T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

The protecting group P may be any suitable amine protecting group such as, for example, esters, sulfenyl derivatives, sulfonyl derivatives, alkyl and aryl. Non-limiting examples are methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (Boc), 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenylmethoxycarbonyl, 9-(2,7-dibromo)fluorenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc), 2-phenylethoxycarbonyl, 2-chloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, benzenesulfonyl, 2-nitrobenzenesulfonyl, tosyl, benzenesulfonyl, methyl, tert-butyl, allyl, benzyl, bis(4-methoxyphenyl)methyl or 2,4-dinitrophenyl. For more details concerning deprotection methods, see "Protective Groups in Organic Chemistry", J.F.W. Orie, Plenum Press, London and New York, 1973 and "Protective Groups in Organic Synthesis", Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

The present invention concerns also processes for preparing the compounds of formula I.

123

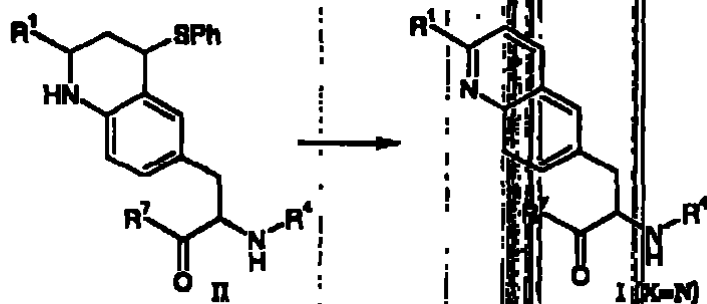
17

The compounds of formula I according to their invention can be prepared analogously to conventional methods as understood by the person skilled in the art of synthetic organic chemistry.

The following process description sets forth certain synthesis routes in an illustrative manner. Other alternative and/or analogous methods will be readily apparent to those skilled in this art. As used herein in connection with substituent meanings, "=" means "is" and "≠" means "is other than".

Compounds of formula I may be prepared according to one of the following procedures.

Compounds of formula I wherein $X = N$, $R^1 =$ oxy derivative, $R^2 = -NHR^4$, wherein R^4 has the same definition as described above for compounds of general formula I, and $R^3 = -COR^7$, with $R^7 = OH$ or an oxy derivative, may be prepared by oxidation and aromatisation of a derivative of formula II according to the equation:

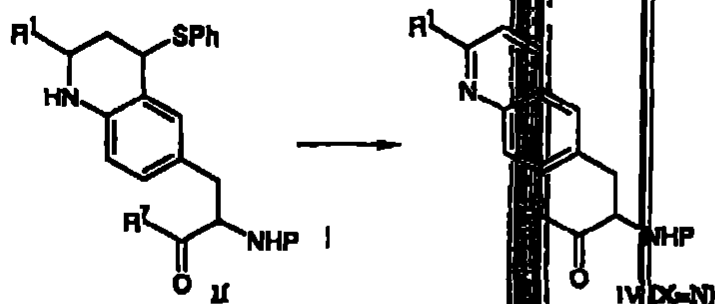


wherein R^1 , R^2 and R^4 have the same definitions as described above and Ph represents a phenyl group.

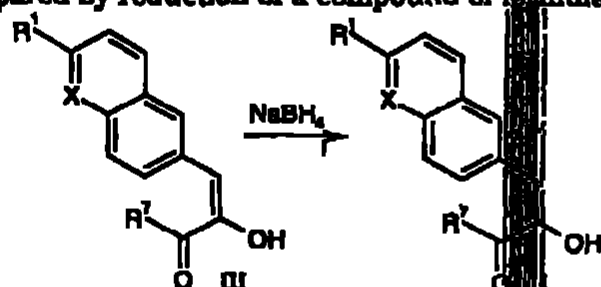
Oxidation may be carried out with $NaIO_4$ in dioxane/ H_2O or in a mixture alcohol/ H_2O , with H_2O_2 in methanol, with tert-butyl hydroperoxide (TBHP) in toluene or alcohol or with meta-chloro-perbenzoic acid (mCPBA) in an inert solvent such as dichloromethane. The following elimination is carried out in a mixture dioxane/ H_2O , at a temperature between 40 and 80 °C.

Compounds of formula IV wherein $X = N$, $R^1 =$ oxy derivative, $R^2 = -NHR^4$, wherein R^4 is P, P being a protecting group, and $R^3 = -COR^7$, with $R^7 = OH$ or an oxy derivative, may be prepared according to the same procedure:

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

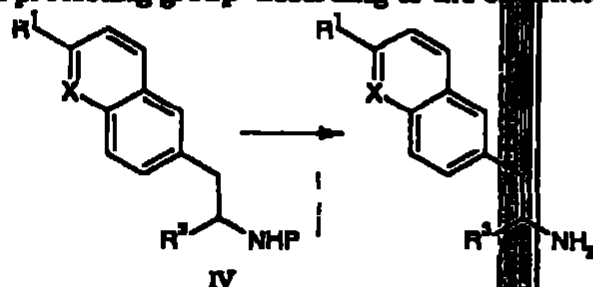


Compounds of formula I wherein $R^2 = OH$ and $R^3 = COR^7$ with $R^7 =$ oxy derivative may be prepared by reduction of a compound of formula II according to equation



This reaction may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

Compounds of formula I wherein $R^2 = NH_2$ and $R^3 = COR^7$ R^7 being hydroxy or an oxy derivative, may be obtained by deprotection of compounds of formula IV wherein $R^2 = NHP$ P being a protecting group according to the equation



This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

Compounds of formula I wherein $R^3 = COOH$ may be prepared by hydrolysis of the corresponding compound of formula I wherein $R^3 = COR^7$ R^7 being amino an oxy derivative or an amino derivative

This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

✓ 174
176

19

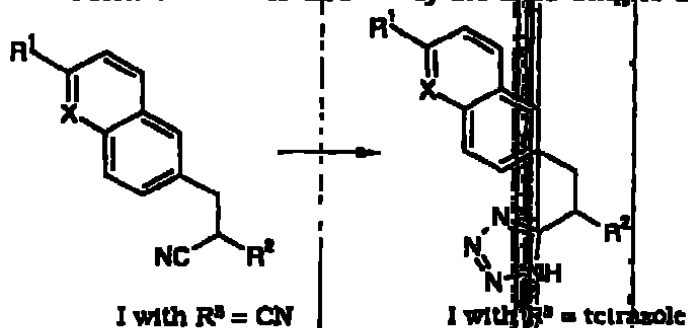
Compounds of formula I wherein $R^3 = -COR^7$ with $R^7 =$ amino derivative may be prepared by reaction of the corresponding compound of formula I wherein $R^3 = -COOH$ with an amine:

5 This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art, or according to the procedure described in S. Conti, Tetrahedron (1994), 50 (47), 13493-13500.

10 Compounds of formula I wherein $R^3 = -CN$ may be prepared from the corresponding compound of formula I wherein $R^3 = -CONH_2$.

This reaction may be carried out according to the procedure described in S. Conti, Tetrahedron (1994), 50 (47), 13493-13500.

15 Compounds of formula I wherein $R^3 =$ tetrazole may be prepared from the corresponding compound of formula I wherein $R^3 =$ cyano according to the equation:



This reaction may be carried out according to the procedure described in J.G. Buchanan, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), 20, 2593-2601.

20 Compounds of formula I wherein $R^3 = -CH_2OH$ may be prepared by reduction of the corresponding compound of formula I wherein $R^3 = -COR^7$, R^7 being an oxy derivative. This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

25 Compounds of formula I wherein $R^2 = -NR^4R^5$, R^5 being a C1-4 alkyl, and $R^3 = -COR^7$, R^7 being an oxy derivative, may be prepared by alkylation of the corresponding compound of formula I wherein $R^5 = H$. This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

20

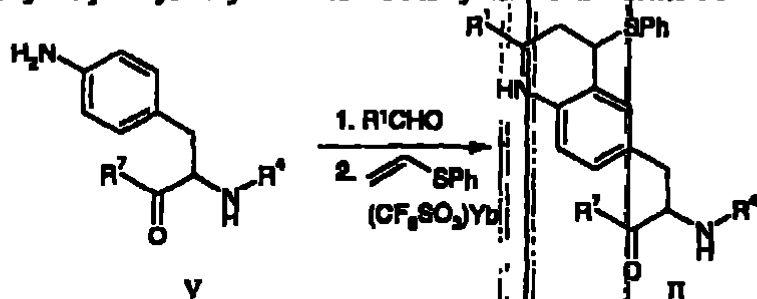
Compounds of formula I wherein $R^2 = -NHR^4$ and $R^3 = -COR^7$, R^7 being an oxy derivative, may be prepared by acylation, sulfonylation or alkylation of the corresponding compound of formula I wherein $R^2 = NH_2$. This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

5

Compounds of formula I wherein $R^2 = -OR^4$ and $R^3 = -COR^7$, R^7 being an oxy derivative, may be prepared by alkylation or acylation of the corresponding compound of formula I wherein $R^2 = OH$. This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

10

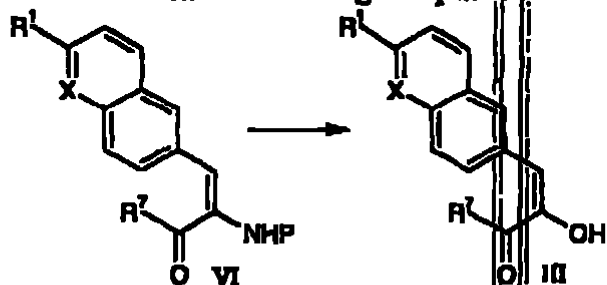
Compounds of formula II may be prepared by reaction of a compound of formula V with an aldehyde, phenyl vinyl sulfide and an ytterbium triflate derivative according to equation:



15

This reaction may be carried out according to the procedure described in S. Kobayashi et al., *Synthesis* (1995), 1195-1202.

Compounds of formula III may be prepared by deprotection and hydrolysis of a compound of formula VI according to equation:



20

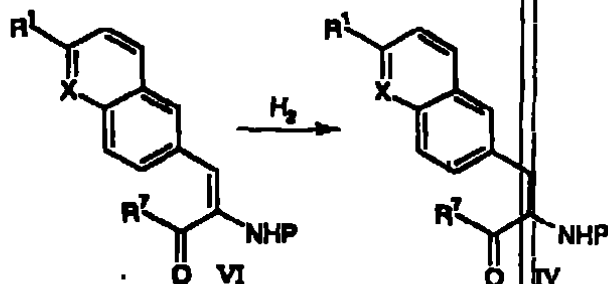
This deprotection followed by hydrolysis of the resulting enamine may be carried out according to procedure described in "Protective Groups in Organic Synthesis", Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

25

Compounds of formula IV may be prepared by hydrogenation of a compound of formula VI according to equation:

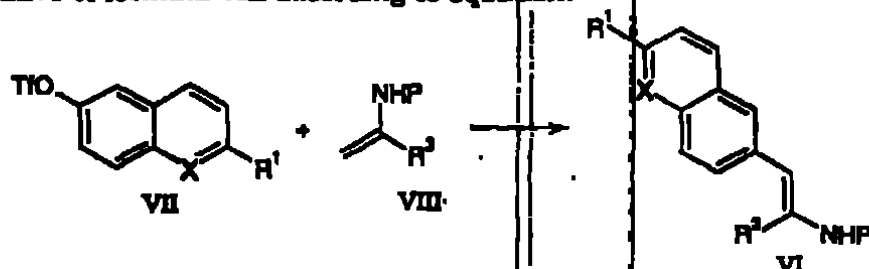
49-175

21



This reaction may be carried out according to the procedure described in M.A. Vela et al., J. Org. Chem. (1990), 55, 2913-2918.

- 5 Compounds of formula VI may be prepared by reaction of a compound of formula VII with a derivative of formula VIII according to equation:



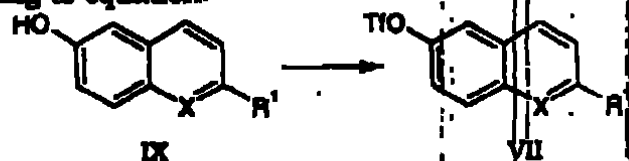
This reaction may be carried out according to the procedure described in A. Arcadi et al., Tetrahedron (1990), 46 (20), 7151-7164.

10

Compounds of formula VIII are commercially available or, when $R^3 = -COR^7$, may be prepared by dehydration of 2-amino-protected 3-hydroxypropanoate ester derivatives, for example according to the procedure described in K. Goodall et al., J. Chem. Res. Synop. (2000), 2, 54-55.

15

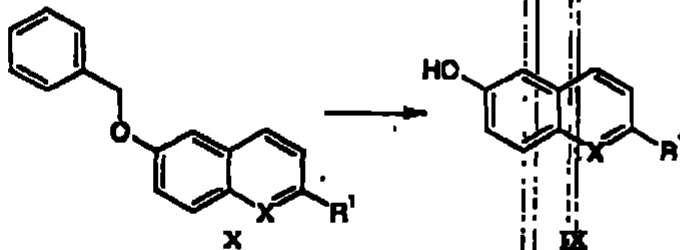
Compounds of formula VII may be prepared by modification of a compound of formula IX according to equation:



- 20 This reaction may be carried out for example according to the procedures described in H. Koslud et al., Synthesis (1990), 12, 1145-1147; K. Koch, J. Org. Chem. 1994, 59, 1216-1218 or V. Drachaler et al., Synlett (1998), 11, 1207-1208.

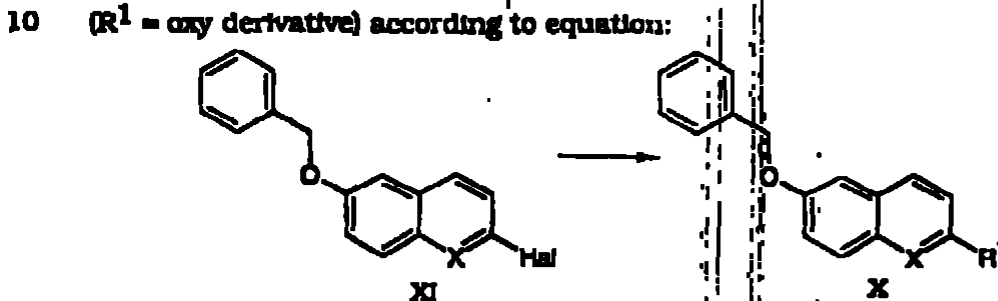
22

For the synthesis of derivatives of formula IX, a derivative of formula X may be deprotected either by catalytic hydrogenation (when R^1 = oxy derivative) or by treatment with BBr_3 (when $R^1 \neq$ oxy derivative) according to equation:



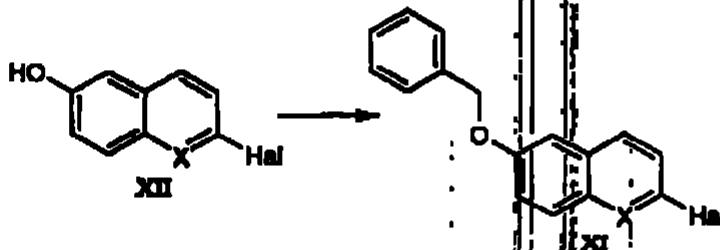
5 This reaction may be carried out according to procedures described in "Protective Groups in Organic Synthesis", Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

For the synthesis of derivatives of formula X, a derivative of formula XI wherein Hal = Cl or Br is modified either with boronic derivatives ($R^1 \neq$ oxy derivative) or by reaction with alcohol (R^1 = oxy derivative) according to equation:



This reaction may be carried out according to the procedure described in N.M. Ali et al., Tetrahedron (1992), 48, 8117-8126.

15 For the synthesis of derivatives of formula XI, the hydroxy group of a derivative of formula XII is protected according to equation:

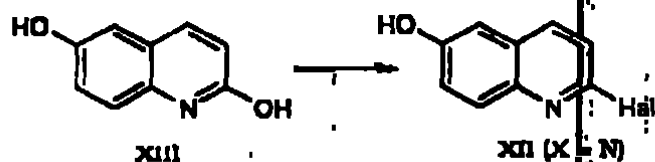


This reaction may be carried out according to procedures described in "Protective Groups in Organic Synthesis", Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

20

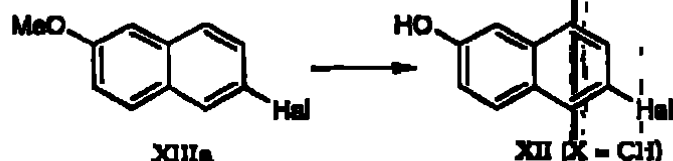
For the synthesis of derivatives of formula XII wherein X = N, a derivative of formula XIII reacts with $PO(Hal)_3$, for example $POCl_3$ or $POBr_3$, according to equation:

20778
176



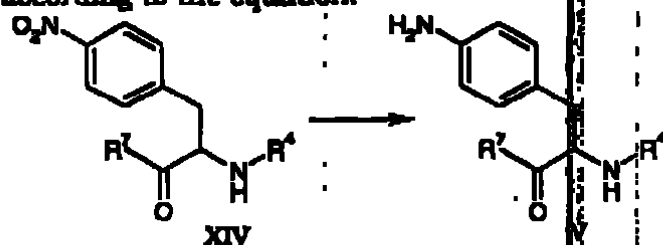
This reaction may be carried out according to the procedure described in Y. Tagawa et al., *Heterocycles* (1998), 48, 2379-2387 or in M. Fernandez et al., *Heterocycles* (1994), 38, 2615-2620.

5 For the synthesis of derivatives of formula XII wherein X = CH, a derivative of formula XIIIa may be deprotected, for example by treatment with BBr₃, according to equation:



10 This reaction may be carried out according to procedures described in "Protective Groups in Organic Synthesis", Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

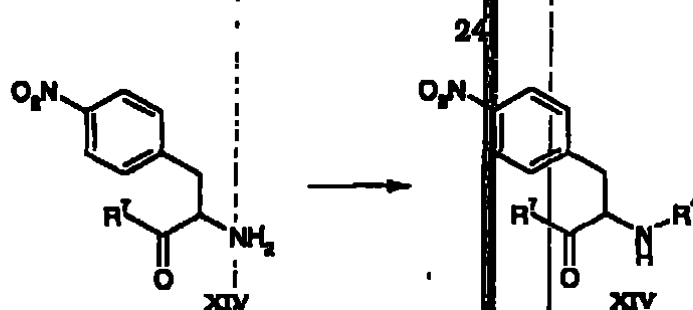
Compounds of formula V may be prepared by reduction of a compound of formula XIV either by catalytic hydrogenation (R⁷ = O-Wang Resin) or by treatment with SnCl₂ (R⁷ = O-Wang Resin) according to the equation:



15 This reaction may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art or to the procedure described in PCT patent application WO9834115-A1 for compounds attached to the Wang Resin.

20 Compounds of formula XIV may be prepared according to one of the following procedures:

When in formula XIV, R⁷ = oxy derivative, the corresponding compound of formula XIV wherein R⁴ = H is alkylated, acylated or sulfonylated according to equation:



This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

When in formula XIV, $R^2 = \text{NH}_2$ and $R^3 = -\text{COR}^7$, with $R^7 = \text{oxy derivative}$, the corresponding compound of formula XIV wherein $R^7 = \text{hydroxy}$ is esterified. This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

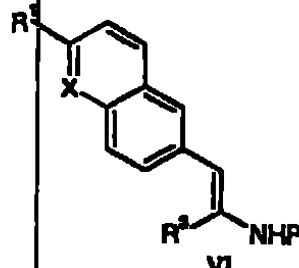
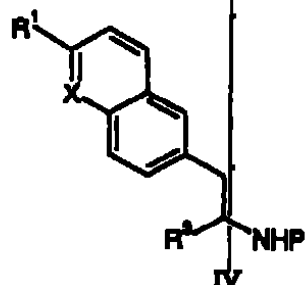
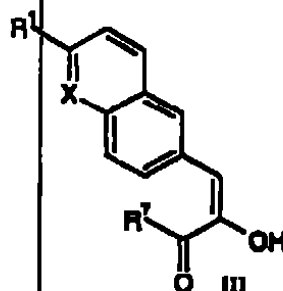
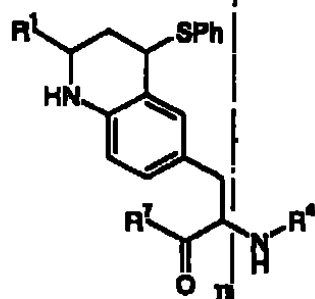
Compound of formula XIV wherein $R^2 = \text{NH}_2$ and $R^3 = -\text{COR}^7$, with $R^7 = \text{O-Wang Resin}$ may be obtained by deprotection of the corresponding compound of formula XIV wherein $R^2 = \text{NHP}$, P being a protecting group, and $R^7 = \text{O-Wang Resin}$. This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

When compounds of formula I present one or several stereogenic centres, and that non-stereoselective methods of synthesis are used, resolution of the mixture of stereoisomers can best be effected in one or several steps, involving generally sequential separation of mixtures of diastereomers into their constituting racemates, using preferably chromatographic separations on achiral or chiral phase in reversed or preferably in direct mode, followed by at least one ultimate step of resolution of each racemate into its enantiomers, using most preferably chromatographic separation on chiral phase in reversed or preferably in direct mode. Alternatively, when partly stereoselective methods of synthesis are used, the ultimate step may be a separation of diastereomers using preferably chromatographic separations on achiral or chiral phase in reversed or preferably in direct mode.

In another embodiment, the present invention concerns also the synthesis intermediates of formula II, III, IV or VI, wherein the substituents R and the protecting groups P are defined as above.

2/177

25



5 Preferably, the synthesis intermediates of formula II are selected from the group
consisting of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-
1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-
dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl (2R)-2-
10 [(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-
quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-phenyl-4-(phenylsulfanyl)-
1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-
dimethoxyphenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(2,6-
dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-
15 quinoliny]propanoate; methyl (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-
(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl (2R)-2-[(2,6-
dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-
quinoliny]propanoate; methyl 2-(benzoylamino)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-
1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-
20 dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(2,6-
dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-
quinoliny]propanoate; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[4-(phenylsulfanyl)-2-(1,3-
thiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-
3-[2-(3,5-dichloro-4-pyridinyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate and
25 methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[4-(phenylsulfanyl)-2-(4-pyridinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-
quinoliny]propanoate.

Preferably, the synthesis intermediate of formula III is methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-hydroxy-2-propenoate.

Preferably, the synthesis intermediates of formula IV are selected from the group consisting of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-

5 quinoliny]propanoate; methyl (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate; methyl (2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2-phenyl-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2-phenoxy-6-

10 quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(4-chlorophenoxy)-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2-methoxy-6-quinoliny]propanoate and methyl 2-(acetylamino)-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoate.

Preferably, the synthesis intermediates of formula VI are selected from the group

15 consisting of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2-phenoxy-6-quinoliny)-2-propenoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(4-chlorophenoxy)-6-quinoliny]-2-propenoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2-methoxy-6-quinoliny)-2-propenoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-propenoate and methyl 2-(acetylamino)-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]-2-propenoate.

20 In another embodiment, the present invention concerns also the synthesis intermediates selected from the group consisting of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-(4-nitrophenyl)propanoate; methyl 3-(4-aminophenyl)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoate; 6-(benzyloxy)-2-chloroquinoline; 6-(benzyloxy)-2-phenoxyquinoline; 2-phenoxy-6-quinolinol; 2-phenoxy-6-quinoliny] trifluoromethanesulfonate; 6-(benzyloxy)-2-(2,6-dichlorophenyl)quinoline and 2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinol; 2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] trifluoromethanesulfonate; 2-(benzyloxy)-6-(2,6-dimethoxyphenyl)naphthalene and 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthol and 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl trifluoromethanesulfonate.

30 It has now been found that compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts are useful in a variety of pharmaceutical indications.

For example, the compounds according to the invention are useful for the treatment of asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and

35 atherosclerosis.

Thus, the present invention, in a further aspect, concerns the use of a compound of

22.11.02
172

27

formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of disorders such as mentioned above.

In particular, the present invention concerns the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of VLA-4 dependent inflammatory diseases such as for example asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and atherosclerosis.

The compounds of the invention are useful for treating conditions in which there is an influx of leukocytes in the tissues. These conditions include preferably asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and atherosclerosis. The compounds exhibit this biological activity by inhibiting the VCAM/VLA-4 interaction.

Subjects in need of treatment for a VLA-4 dependent inflammatory condition, preferably asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and atherosclerosis, can be treated by administering to the patient an effective amount of one or more of the above-identified compounds or a pharmaceutically acceptable derivative or salt thereof in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent to reduce formation of oxygen radicals. The active materials can be administered by any appropriate route, for example, orally, parenterally, intravenously, intradermally, subcutaneously, intramuscularly or topically, in liquid, cream, gel or solid form, via a buccal or nasal spray, or aerosol.

The invention further concerns the use of the compounds of formula I for the manufacture of a medicament for therapeutic application. In particular, the invention concerns the use of the compounds of formula I for the manufacture of a medicament useful for treating conditions in which there is likely to be a VLA-4 dependent inflammatory component. The invention concerns the use of the compound of formula I for the manufacture of a medicament useful for treating asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and atherosclerosis.

The invention further concerns the compounds of formula I for use as medicaments. The invention concerns the compounds of formula I for use as a medicament for treating asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and atherosclerosis.

The activity and properties of the active compounds, oral availability and stability in vitro or in vivo can vary significantly among the optical isomers of the disclosed compounds.

Empfangszeit 30-Apr. 15:45

In a preferred embodiment, the active compound is administered in an enantiomerically enriched form, i.e., substantially in the form of one isomer.

The present invention also concerns a method for treating VLA-4 dependent inflammatory condition (preferably asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and atherosclerosis) in a mammal in need of such treatment, comprising administering a therapeutic dose of at least one compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a patient.

The methods of the invention comprise administration to a mammal (preferably human) suffering from above mentioned conditions or disorders, of a compound according to the invention in an amount sufficient to alleviate or prevent the disorder or condition.

The compound is conveniently administered in any suitable unit dosage form, including but not limited to one containing 0.01 to 1000 mg, preferably 0.05 to 500 mg of active ingredient per unit dosage form.

The term "treatment" as used herein includes curative treatment and prophylactic treatment.

By "curative" is meant efficacy in treating a current symptomatic episode of a disorder or condition.

By "prophylactic" is meant prevention of the occurrence or recurrence of a disorder or condition.

The activity of the compounds of formula I, or their pharmaceutically acceptable salts, as VLA-4 antagonists can be determined in a cell adhesion assay. The objective of this test is to evaluate the anti-VLA-4 potential of a compound by measuring its inhibitory effect on the adhesion of a VLA-4 expressing cell line to human recombinant VCAM (adapted from A. L. Akeson et al., J. Immunol. Methods (1993), 163, 181-185).

Results obtained with compounds of formula I are indicative of a strong pharmacological effect.

For treating diseases, compounds of formula I or their pharmaceutically acceptable salts, may be employed at an effective daily dosage and administered in the form of a pharmaceutical composition.

Therefore, another embodiment of the present invention concerns a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

To prepare a pharmaceutical composition according to the invention, one or more of the compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is intimately admixed with

179 2121

29

a pharmaceutical diluent or carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques known to the skilled practitioner.

Suitable diluents and carriers may take a wide variety of forms depending on the desired route of administration, e.g., oral, rectal, or parenteral.

Pharmaceutical compositions comprising compounds according to the invention can, for example, be administered orally or parenterally, i.e., intravenously, intramuscularly, subcutaneously or intrathecally.

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration can be solids or liquids and can, for example, be in the form of tablets, pills, dragees, gelatine capsules, solutions, syrups, and the like.

To this end the active ingredient may be mixed with an inert diluent or a non-toxic pharmaceutically acceptable carrier such as starch or lactose. Optionally, these pharmaceutical compositions can also contain a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatine, a disintegrant such as alginic acid, a lubricant such as magnesium stearate, a glidant such as colloidal silicon dioxide, a sweetener such as sucrose or saccharin, or colouring agents or a flavouring agent such as peppermint or methyl salicylate.

The invention also contemplates compositions which can release the active substance in a controlled manner. Pharmaceutical compositions which can be used for parenteral administration are in conventional form such as aqueous or oily solutions or suspensions generally contained in ampoules, disposable syringes, glass or plastic vials or infusion containers.

In addition to the active ingredient, these solutions or suspensions can optionally also contain a sterile diluent such as water for injection, a physiological saline solution, oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents, antibacterial agents such as benzyl alcohol, antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulphite, chelating agents such as ethylene diamine-tetra-acetic acid, buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for adjusting the osmolality, such as sodium chloride or dextrose.

These pharmaceutical forms are prepared using methods which are routinely used by pharmacists.

The amount of active ingredient in the pharmaceutical compositions can fall within a wide range of concentrations and depends on a variety of factors such as the patient's sex, age, weight and medical condition, as well as on the method of administration. Thus the quantity of compound of formula I in compositions for oral administration is at least 0.5 % by weight and can be up to 80 % by weight with respect to the total weight of the composition.

For the preferred oral compositions, the daily dosage is in the range 0.01 to 1000 milligrams (mg) of compounds of formula I.

In compositions for parenteral administration, the quantity of compound of formula I present is at least 0.5 % by weight and can be up to 33 % by weight with respect to the total weight of the composition. For the preferred parenteral compositions, the dosage unit is in the range 0.01 mg to 1000 mg of compounds of formula I.

5 The daily dose can fall within a wide range of dosage units of compound of formula I and is generally in the range 0.01 to 1000 mg. However, it should be understood that the specific doses could be adapted to particular cases depending on the individual requirements, at the physician's discretion.

10 The following examples are provided for illustrative purposes only and are not intended, nor should they be construed, as limiting the invention in any manner. Those skilled in the art will appreciate that routine variations and modifications of the following examples can be made without exceeding the spirit or scope of the invention.

Unless specified otherwise in the examples, characterization of the compounds is performed according to the following methods:

15 NMR spectra are recorded on a BRUKER AC 250 Fourier Transform NMR Spectrometer fitted with an Aspect 3000 computer and a 5 mm $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ dual probehead or BRUKER DRX 400 FT NMR fitted with a SG Indigo² computer and a 5 mm inverse geometry $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ triple probehead. The compound is studied in DMSO- d_6 (or CDCl_3) solution at a probe temperature of 313 K or 300 K and at a concentration of 20 mg/ml. The instrument is locked on the deuterium
20 signal of DMSO- d_6 (or CDCl_3). Chemical shifts are given in ppm downfield from TMS taken as internal standard.

HPLC analyses are performed using one of the following systems:

- an Agilent 1100 series HPLC system mounted with an INERTSIL ODS 3 C18, DP 5 μm , 250 X 4.6 mm column. The gradient ran from 100 % solvent A (acetonitrile, water, H_3PO_4 (5/95/0.001, v/v/v)) to 100 % solvent B (acetonitrile, water, H_3PO_4 (95/5/0.001, v/v/v)) in 8
25 min with a hold at 100 % B of 4 min. The flow rate is set at 2.5 ml/min. The chromatography is carried out at 35°C.

- a HP 1090 series HPLC system mounted with a HPLC Waters Symetry C18, 250 X 4.6 mm column. The gradient ran from 100 % solvent A (MeOH, water, H_3PO_4 (15/85/0.001M, v/v/M)) to 100 % solvent B (MeOH, water, H_3PO_4 (85/15/0.001 M, v/v/M)) in 10 min with a
30 hold at 100 % B of 10 min. The flow rate is set at 1 ml/min. The chromatography is carried out at 40 °C.

Mass spectrometric measurements in LC/MS mode are performed as follows:

HPLC conditions

35 Analyses are performed using a WATERS Alliance HPLC system mounted with an INERTSIL ODS 3, DP 5 μm , 250 X 4.6 mm column.

Empfangszeit 30.Apr. 15:45

100
2/11/02

31

The gradient ran from 100 % solvent A (acetonitrile, water, TFA (10/90/0.1, v/v/v)) to 100 % solvent B (acetonitrile, water, TFA (90/10/0.1, v/v/v)) in 7 min with a hold at 100 % B of 4 min. The flow rate is set at 2.5 ml/min and a split of 1/25 is used just before API source.

MS conditions

5 Samples are dissolved in acetonitrile/water, 70/30, v/v at the concentration of about 250 µg/ml. API spectra (+ or -) are performed using a FINNIGAN (San Jose, CA, USA) LCQ ion trap mass spectrometer. APCI source operated at 450 °C and the capillary heater at 180 °C. ESI source operated at 3.5 kV and the capillary heater at 210 °C.

10 Mass spectrometric measurements in DIP/EI mode are performed as follows: samples are vaporized by heating the probe from 50 °C to 250 °C in 5 min. EI (Electron Impact) spectra are recorded using a FINNIGAN (San Jose, CA, USA) TSQ 700 tandem quadrupole mass spectrometer. The source temperature is set at 150 °C.

15 Specific rotation is recorded on a Perkin-Elmer 341 polarimeter. The angle of rotation is recorded at 25 °C on 1 % solutions in MeOH. For some molecules, the solvent is CH₂Cl₂ or DMSO, due to solubility problems.

Preparative chromatographic separations are performed on silicagel 60 Merck, particle size 15-40 µm, reference 1.15111.9025, using Novasep axial compression columns (80 mm i.d.), flow rates between 70 and 150 ml/min. Amount of silicagel and solvent mixtures as described in individual procedures.

20 Preparative Chiral Chromatographic separations are performed on a DAICEL Chiralpak AD 20 µm, 100*500 mm column using an in-house build instrument with various mixtures of lower alcohols and C6 to C8 linear, branched or cyclic alkanes at ± 350 ml/min. Solvent mixtures as described in individual procedures.

The following abbreviations are used in the examples:

25	aa	Amino acid
	Ac	-C(=O)CH ₃
	AcOEt	Ethyl acetate
	AcOH	Acetic acid
	CH ₃ CN	Acetonitrile
30	ClCOOEt or ClCO ₂ Et	Ethyl chloroformate
	DIPEA	Diisopropylethylamine
	DMF	N,N-Dimethylformamide
	Equ.	Equivalent
	Et ₃ N	Triethylamine
35	HATU	O'-7-azabenzotriazol-1-yl-N,N,N,N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate

Empfangszeit 30.Apr. 15:45

32

НОВТ

1-hydroxybenzotriazole

mCPBA

meta-chloro-perbenzoic acid

PrepLC

Preparative Liquid Chromatography

RT

Room, temperature

5 TBTU

IX-

Trifluoromethylsulfonyl group

 Ti_2O

Trifluoromethanesulfonic anhydride

TFA

Trifluoroacetic acid

10 THF

THF

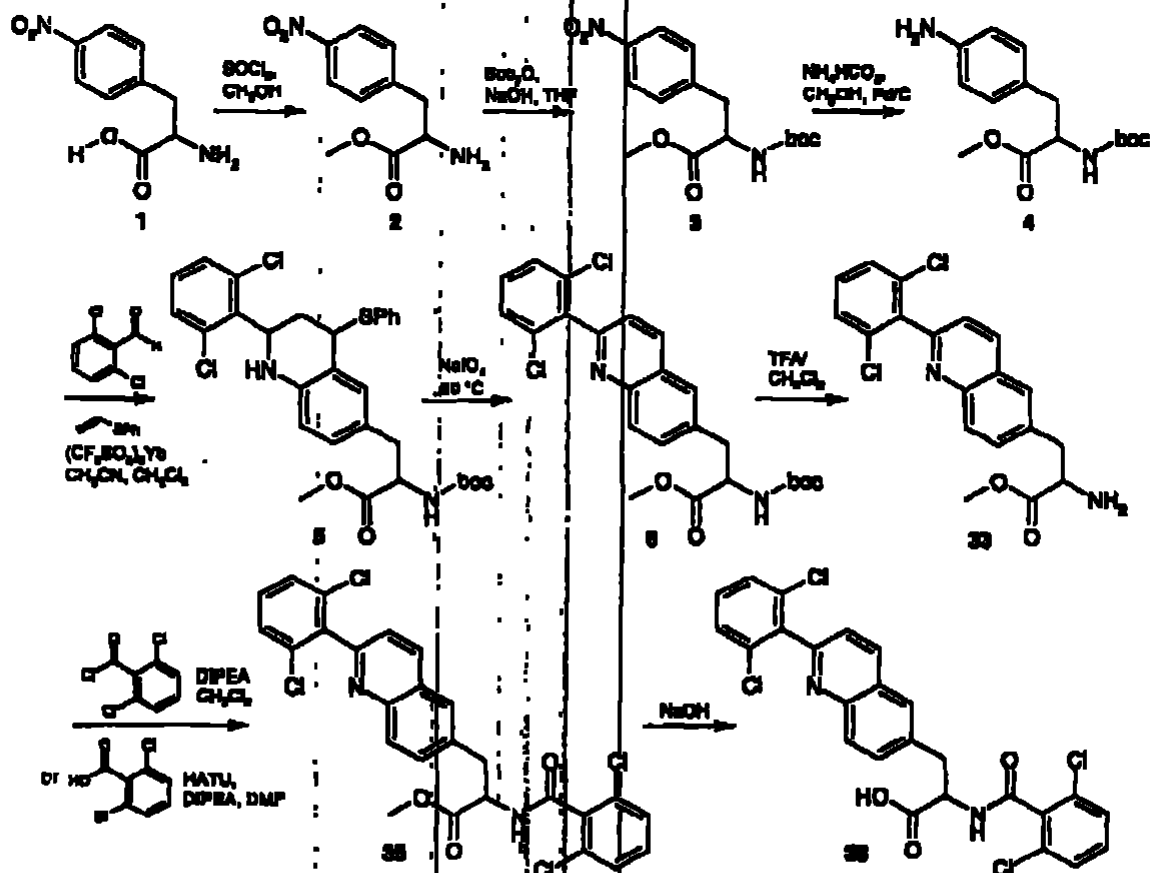
Tetrahydrofuran

Example 1. Quinolonyl derivatives: racemic synthesis.

1.1 Synthesis of N-(2,6-dichlorobenzoyl)-S-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolmethyl]alanine 38.

Scheme 1:

15



Empfangszeit 30. Apr. 15:45

131/83

33

1.1.1 Synthesis of methyl 2-amino-3-(4-nitrophenyl)propanoate 2:

To a suspension of 4-nitrophenylalanine 1 (25 g) in methanol (10 ml/g) at 0 °C is added SOCl_2 (2 equ.). After 30 minutes, the reaction is stirred at room temperature for 1 night.

Volatiles are then evaporated and the residue is diluted in water. The solution is alkalized with NaOH 2N and extracted with CH_2Cl_2 . The organic phase is dried over MgSO_4 and evaporated.

No further purification is needed.

Yield: 79 %.

MS (MH^+): 225.

1.1.2 Synthesis of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-nitrophenyl)propanoate 3:

Methyl 2-amino-3-(4-nitrophenyl)propanoate 2 (21 g) and powdered NaOH (1.2 equ.) are suspended in THF (5 ml/g). Boc_2O (1.2 equ.) solubilized in THF (2 ml/g) is added slowly to the solution. The mixture is stirred for 1 h at room temperature, poured into water and then extracted with AcOEt (2 x 900 ml). The organic phase is dried over MgSO_4 and evaporated to

dryness. No further purification is needed.

Yield: 100 %.

MS (MH^+): 325.

1.1.3 Synthesis of methyl 3-(4-aminophenyl)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propanoate 4:

To a solution of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-nitrophenyl)propanoate 3 (69.4 g) and NH_4HCO_2 (6.5 equ.) in CH_3OH (20 ml/g) is added 5 % Pd/C (15 % in weight, 10 g).

The temperature rises to 40 °C and then decreases. After stirring for 2 h at room temperature, the solution is filtered over celite and the solvent is evaporated. The residue is diluted in AcOEt and washed 3 times with water. The organic phase is dried over MgSO_4 and evaporated to

dryness. No further purification is needed.

Yield: 100 %.

MS (MH^+): 285.

1.1.4 Synthesis of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate 5:

Methyl 3-(4-aminophenyl)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propanoate 4 (36.2 g) solubilized in a 50/50 mixture of $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ is added, at room temperature, to a mixture of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.05 equ.) and MgSO_4 (3 equ.) in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50/50, 400 ml). Solid 2,6-dichlorobenzaldehyde (1.1 equ.) is then added and after 2 h, phenyl vinyl sulfide (1.2 equ.) is added dropwise. After one night, insolubles are filtered and the solvents evaporated. The residue is purified by silica gel chromatography using hexane mixture/AcOEt 80/20 as eluent to give

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

34
methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate 5.

Yield : 81 %.

MS (MH⁺): 587/589/591.

5
Methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-phenyl-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate and methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate can be synthesized in an analogous way.

10
1.1.5 Synthesis of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 6:

Methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate 5 (52 g) is solubilized in dioxane (10 ml/g of 5).

15
Water (0.5 ml/g of 5) and solid NaIO₄ (1.1 equiv) are added, and the mixture is stirred at 80 °C for 40 h. The solvent is evaporated and the resulting mixture is extracted with CH₂Cl₂. The insoluble part is filtered and after evaporation, the residue is purified by silica gel chromatography using Hexane mixture/AcOEt 75/25 as eluent.

Yield: 88 %.

20
MS (MH⁺): 475/477.

Methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-phenyl-6-quinoliny]propanoate and methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoate can be synthesized in an analogous way.

25
1.1.6 Synthesis of methyl 2-amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 33:

9.15 g of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 6 are solubilized in CH₂Cl₂ (50 ml). TFA (50 ml) is added at 0 °C, and the mixture is stirred at RT for 6 h. After evaporation of the solvent, the residue is triturated in diethyl ether and cooled at 5 °C. The solid product 33 is obtained by filtration.

30
Yield: 89 %.

MS (MH⁺): 375/377/379.

1.1.7 Synthesis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 35:

35
To 23.38 g of methyl 2-amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 33 (2TFA salt) in CH₂Cl₂ (50 ml) are added, at 0 °C, triethylamine (22 ml) and 2,6-dichlorobenzoyl

182

chloride (6.22 ml) dissolved in CH₂Cl₂ (5 ml). The reaction is stirred at RT for 2 h. The organic phase is washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue is purified by silica gel chromatography using CH₂Cl₂/Hexane 95/5 as eluent.

Yield: 98 %.

MS (MH⁺): 547/549.

1.1.8 Synthesis of N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]alanine 38:

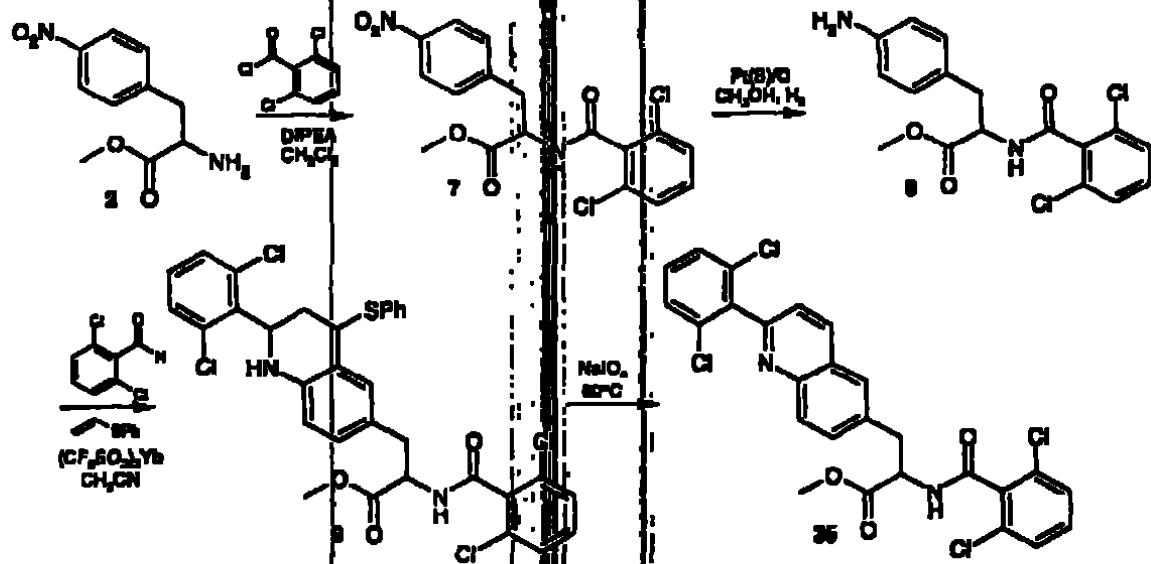
Methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoate 35 (0.2 g) is solubilized in CH₃CN/H₂O/NaOH 0.1N (4 ml / 0.22 ml / 3.65 ml). After 1 night at room temperature, 10 % KHSO₄ (9 ml) is added and CH₃CN is evaporated. The resulting aqueous phase is extracted two times with AcOEt (2 x 12 ml). The organic phase is washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue is purified by silica gel chromatography using CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH cc (90/10/1) as eluent.

Yield: 77 %.

MS (MH⁺): 533/535/537.

1.2 Synthesis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoate 35:

Scheme 2:



1.2.1 Synthesis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-(4-nitrophenyl)propanoate 7:

To a solution of methyl 2-amino-3-(4-nitrophenyl)propanoate 2 (9.5 g) in CH₂Cl₂ (40 ml) is added, at 0 °C, 2,6-dichlorobenzoyl chloride (7.71 g) dissolved in CH₂Cl₂ (40 ml). DIPEA (2

equ.) is then added dropwise to the mixture at 0 °C. The reaction is then risen at RT and pH is brought to 7-8 by addition of DIPEA. The mixture is stirred for 2 h, then evaporated and the residue is placed in AcOEt (175 ml). The organic phase is washed one time with 5 % NaHCO₃ (150 ml), one time with water, one time with 10 % KHSO₄ (150 ml) and one time with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. No further purification is needed.

Yield: 96 %.

MS (MH⁺): 387/389/401.

1.2.2 Synthesis of methyl 3-(4-aminophenyl)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoate 8:

Methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-(4-nitrophenyl)propanoate 7 (7 g) is solubilized in CH₃OH in presence of Pt(S)/C (5 % in weight). H₂ pressure is then applied at RT for 2 h. The catalyst is filtered over celite and the solvent is evaporated to give methyl 3-(4-aminophenyl)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoate 8.

Yield: 100 %.

MS (MH⁺): 367/369/371.

1.2.3 Synthesis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate 9:

Methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate 9 is prepared according to the method described for compound 5 in scheme 1.

Yield: 81 %.

MS (MH⁺): 659/661.

Methyl 2-(benzoylamino)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate, methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate, methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate, methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[4-(phenylsulfanyl)-2-(1,3-thiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate, methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5-dichloro-4-pyridiny)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate and methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[4-(phenylsulfanyl)-2-(4-pyridiny)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate can be synthesized in an analogous way.

1.2.4 Synthesis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 35:

Empfangszeit 30.Apr. 15:45

183-121

Methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 35 is prepared according to the method described for compound 8 in scheme 1.

MS (MH⁺): 547/549/551.

5 1.3 Synthesis of 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2S)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid 90.

1.3.1 Synthesis of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-[[[(2S)-piperidinylcarbonyl]amino]propanoate 45:

10 Tert-butyl (2S)-2-[[1-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]methyl]-2-methoxy-2-oxomethyl]amino]carbonyl]-1-piperidinecarboxylate 42 is deprotected with TFA (see 1.1.6) to give methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-[[[(2S)-piperidinylcarbonyl]amino]propanoate 45.

MS (MH⁺): 486/488/490.

5 1.3.2 Synthesis of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-[[[(2S)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidinyl]carbonyl]amino]propanoate 46:

20 To methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-[[[(2S)-piperidinylcarbonyl]amino]propanoate 45 (.277 g salt) (0.965 g) in CH₂Cl₂ (5 ml) are added, at 0 °C, DIPEA (0.97 ml) and p-toluenesulfonyl chloride (0.282 g) dissolved in CH₂Cl₂. The reaction is stirred at RT for one night, then the mixture is diluted with CH₂Cl₂. The organic phase is washed 3 times with a brine solution, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The residue is purified over silica gel using CH₂Cl₂/CH₃OH (99.5/0.5) as eluent to give methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-[[[(2S)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidinyl]carbonyl]amino]propanoate 46.

Yield: 72 %.

25 MS (MH⁺) : 640/642.

1.3.3 Synthesis of 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2S)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid 90:

30 To 455 mg of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-[[[(2S)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidinyl]carbonyl]amino]propanoate 46 in CH₃OH (5 ml) are added 0.8 ml of 1 N NaOH and 1 ml of water. The solution is stirred at RT overnight, and 1 N HCl (0.8 ml) is added to obtain a weakly acidic pH. Methanol is then evaporated, and the solid obtained is filtered, washed with water and dried to give 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2S)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid 90.

35 Yield: 82 %.

MS (MH⁺): 628/629/630.

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

38

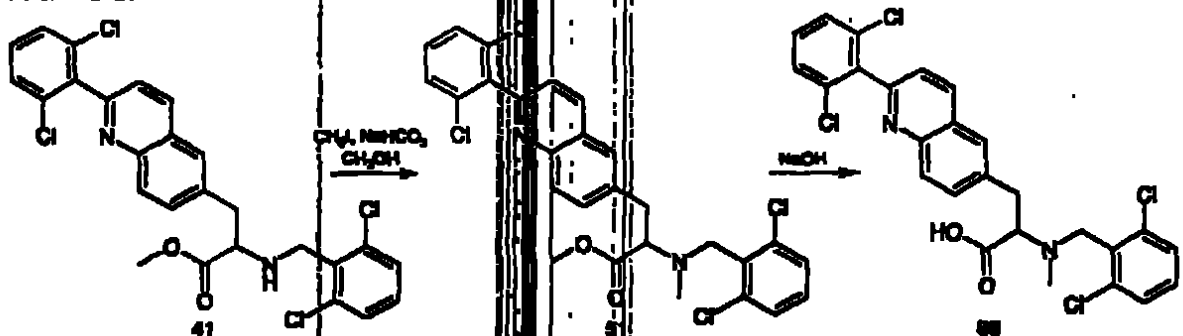
1.4 Synthesis of 2-[(1-(2,6-dichlorophenyl)(ethoxy)methylene]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid **64**

Compound **64** is synthesized according to Chem. Pharm. Bull. (1984), 32, (11), 4468-4477 starting from compound **38** followed by basic hydrolysis, as described for the transformation of compound **46** into compound **90**.

MS (MH⁺): 581/583.

1.5 Synthesis of 2-[(2,6-dichlorobenzyl)(methyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid **66**.

Scheme 3:



1.5.1 Synthesis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzyl)(methyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate **51**:

To 100 mg of (methyl 2-[(2,6-dichlorobenzyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate) **41** in CH₃OH (2.3 ml) are added, at 0 °C, NaHCO₃ (1 equ.) and CH₃I (1 equ.). The reaction is stirred for 1 h at 0 °C, and then at room temperature for 2 days. The solvent is evaporated and CH₂Cl₂ (10 ml) is added to the residue. The solution is washed with water, brine, again water and dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Due to an incomplete reaction, the protocol is repeated using a tenfold excess of NaHCO₃ and CH₃I in MeOH (5 ml). After a similar work-up, the residue is purified by silica gel chromatography using hexane/AcOEt 90/10 as eluent to give methyl 2-[(2,6-dichlorobenzyl)(methyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate **51**.

Yield: 43 %.

MS (MH⁺): 547/549/551.

1.5.2 Synthesis of 2-[(2,6-dichlorobenzyl)(methyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid **66**:

186
184

39

Hydrolysis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzyl)(methylamino)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 51 is performed as described in 1.3.3 and gives 2-[(2,6-dichlorobenzyl)(methylamino)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid 56.

Yield: 65 %.

5 MS (MH⁺): 533/535/537.

1.6 Synthesis of 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(2-hydroxybenzoyl)amino]propanoic acid 71:

10 Hydrolysis of methyl 2-[(2-(acetyloxy)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate 70 as described in 1.3.3 gives 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(2-hydroxybenzoyl)amino]propanoic acid 71.

Yield: 67 %.

MS (MH⁺): 481/483/485.

15 1.7 Synthesis 2-[(2-(2,6-dichlorophenyl)amino)carbonyl]amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid 87:

1.7.1 Synthesis of methyl 2-[(2-(2,6-dichloroanilino)carbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 52:

20 To 0.62 g of methyl 2-amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 33 in CH₂Cl₂ (10 ml) are added 0.343 g of 2,6-dichlorophenyl isocyanate. The solution is stirred at RT and reduced to the half by evaporation. The solid residue is filtered and washed with CH₂Cl₂ and hexane to give a white powder that is recrystallized in hot CH₃CN. The compound is purified over silica gel using CH₂Cl₂/CH₃OH 99.5/0.5 as eluent. The obtained white powder is once more washed with CH₃CN to give methyl 2-[(2,6-dichloroanilino)carbonyl]amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 52.

25 Yield: 38 %.

MS (MH⁺): 562/564/566.

30 1.7.2 Synthesis of 2-[(2-(2,6-dichlorophenyl)amino)carbonyl]amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid 87.

Hydrolysis of methyl 2-[(2-(2,6-dichloroanilino)carbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 52 as described in 1.3.3 gives 2-[(2-(2,6-dichlorophenyl)amino)carbonyl]amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid 87.

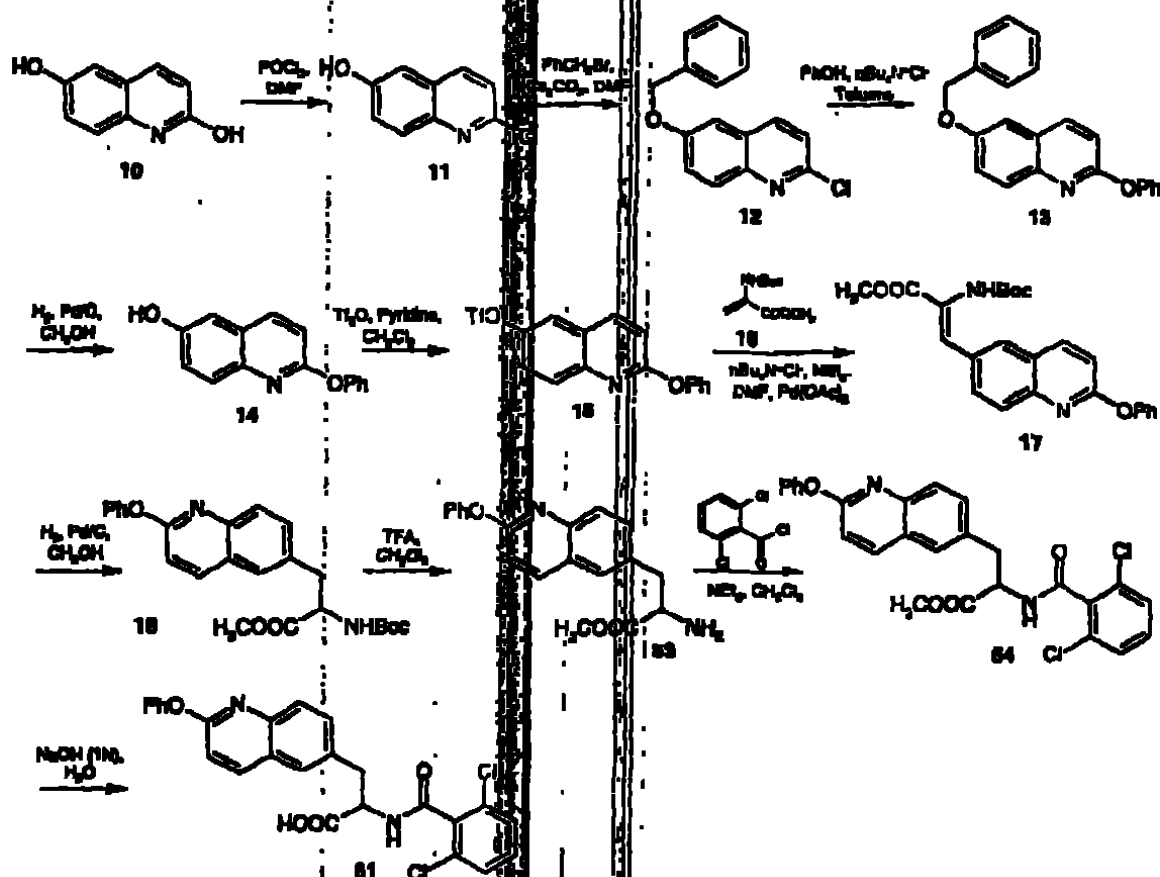
Yield: 58 %.

35 MS (MH⁺): 548/550/552.

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

1.8 Synthesis of N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-(2-phenoxy-6-quinoliny)alanine 81.

Scheme 4:



1.8.1 Synthesis of 2-chloro-6-quinolinyol 11:

A solution of 2,6-quinolinediol 10 (5 g) in POCl_3 (21 ml) and DMF (9.4 ml) is stirred for 12 h at room temperature, then heated for 1 h at 115 °C. The reaction is poured into water (100 ml) at 0 °C and neutralized with a 32 % aqueous NH_3 solution. The solid obtained by filtration is washed with acetone, and the resulting organic phase is evaporated to give 2-chloro-6-quinolinyol 11 as a solid. No further purification is needed.

Yield: 98 %.

MS (MH^+): 180.

1.8.2 Synthesis of 6-(benzyloxy)-2-chloroquinoline 12:

To a solution of 2-chloro-6-quinolinyol 11 (5.45 g) in DMF (100 ml) is added, at 0 °C, cesium carbonate (11.9 g). After 15 minutes at 0 °C, benzyl bromide (4 ml) is added and the reaction is stirred for 12 h at room temperature. Water (100 ml) is then added and the solid obtained is filtered and washed with pentane. No further purification is needed. 6-(benzyloxy)-2-chloroquinoline 12 is obtained as a powder.

Endfangezeit 30. Apr. 15:45

(85)

41

Yield: 94 %.

MS (MH⁺): 170.

1.8.3 Synthesis of 6-(benzyloxy)-2-phenoxyquinoline 13:

To a 50 % (w/w) NaOH solution (10.2 ml) is added phenol (0.697 g). After 50 minutes at room temperature, toluene (10.21 ml) and 6-(benzyloxy)-2-chloroquinoline 12 (2 g) and tetrabutyl ammonium (2.082 g) are added. The solution is stirred under argon at reflux for 24 h. Water (5 ml) is added and the solution is extracted with toluene (3 x 10 ml). The organic phases are dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue is purified by silica gel chromatography using AcOEt/cyclohexane 20/80 as eluent. The obtained solid is dissolved in AcOEt and pentane is added; 6-(benzyloxy)-2-phenoxyquinoline 13 precipitates as a white powder.

Yield: 70 %.

MS (MH⁺): 328.

1.8.4 Synthesis of 2-phenoxy-6-quinolinol 14:

To a solution of 6-(benzyloxy)-2-phenoxyquinoline 13 (0.862 g) in CH₃OH (10 ml) is added 10 % of palladium on C (10 %). The reaction is stirred under H₂ at room temperature for 1 night. After filtration on celite and concentration, the residue is purified by silica gel chromatography using AcOEt/petroleum ether 10/90 as eluent to give compound 2-phenoxy-6-quinolinol 14 as an oil.

Yield: 61 %.

MS (MH⁺): 238.

1.8.5 Synthesis of 2-phenoxy-6-quinolinyl trifluoromethanesulfonate 15:

To a solution of 2-phenoxy-6-quinolinol 14 (0.562 g) in CH₂Cl₂ (20 ml) is added pyridine (0.6 ml) under Argon. After 15 minutes at 0 °C, trifluoromethanesulfonic anhydride (0.64 ml) is added. The reaction temperature is allowed to reach slowly room temperature. The reaction is stirred for 5 h and washed with a saturated solution of NaHCO₃. The solution is extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). The organic phase is dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue is purified by silica gel chromatography using AcOEt/petroleum ether 10/90 as eluent.

Yield: 87 %.

MS (MH⁺): 370.

1.8.6 Synthesis of methyl-2-N-(tert-butoxycarbonyl)acrylate 16:

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

42

To a solution of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypropanoate (7.19 g) in CH_2Cl_2 (15 ml) are added 3.04 ml of mesyl chloride. NEt_3 (13.64 ml) is then added at -50°C , under Argon. After 45 minutes at -50°C , the reaction warmed up to room temperature and stirred for 4 hours. The solution is poured into ice and the aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). The organic phases are dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. The residue is purified by silica gel chromatography using AcOEt/cyclohexane 20/80 as eluent to give 16 as oil.

Yield: 93 %.

MS (MH^+): 202.

1.8.7 Synthesis of methyl 2-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2-phenoxy-6-quinoliny)-2-propenoate 17:

To a solution of 2-phenoxy-6-quinoliny trifluoromethanesulfonate 15 (0.782 g) in DMF (20 ml) is added palladium acetate (0.0285 g). The solution is degassed with Argon for 30 minutes. Methyl-2-N-(tert-butoxycarbonyl)-acrylate 16 (1.065 g), tetrabutyl ammonium chloride (0.706 g) and NEt_3 (0.342 ml) are then added. The solution is heated at 90°C for 2 h and then poured in ice. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3 x 15 ml). The organic phases are dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. The residue is purified by silica gel chromatography using AcOEt/ether petroleum 10/90 then 40/60 as eluent.

Yield: 91 %.

MS (MH^+): 421.

Methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(4-chlorophenoxy)-6-quinoliny]-2-propenoate and methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-methoxy-6-quinoliny]-2-propenoate can be synthesized in an analogous way.

1.8.8 Synthesis of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2-phenoxy-6-quinoliny)-2-propenoate 18:

To a solution of methyl 2-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2-phenoxy-6-quinoliny)-2-propenoate 17 (1.053 g) in methanol (15 ml) is added 10 % of Pd over C (10 %). The reaction is stirred at room temperature under H_2 atmosphere overnight. After filtration over celite and concentration, the residue is purified by silica gel chromatography using AcOEt/ether petroleum 40/60 as eluent to give compound methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2-phenoxy-6-quinoliny) propanoate 18 as an oil.

Yield: 82 %.

MS (MH^+): 423.

186778

3

Methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(4-chlorophenoxy)-6-quinoliny]propanoate and methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(methoxy-6-quinoliny]propanoate can be synthesized in an analogous way.

5 1.8.9 Synthesis of methyl 2-amino-3-(2-phenoxy-6-quinoliny]propanoate 53:

10 A solution of 0.737 g of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-phenoxy-6-quinoliny]propanoate 18, trifluoroacetic acid (1 ml) and a drop of anisole in CH_2Cl_2 (6 ml) is stirred at 0 °C under argon. The reaction temperature is allowed to reach slowly room temperature, and the solution is stirred at this temperature for 2 h. After concentration, the residue is diluted in AcOEt (6 ml) and the mixture is neutralized with NaHCO_3 (5 %). The aqueous phase is extracted with AcOEt (4 x 5 ml). The organic phases are dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The obtained residue is purified over silica gel using ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 + 5 % NEt_3) as eluent to give methyl 2-amino-3-(2-phenoxy-6-quinoliny]propanoate 53 as an oil.

15 Yield: 85 %.

MS (MH^+): 322.

1.8.10 Synthesis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-(2-phenoxy-6-quinoliny]propanoate 54:

20 To a solution of methyl 2-amino-3-(2-phenoxy-6-quinoliny]propanoate 53 (0.363 g) in CH_2Cl_2 (5 ml) under argon is added NEt_3 (0.637 ml). After 15 minutes, 2,6-dichlorophenylcarbonylchloride (0.241 ml) is added. The solution is stirred for 6 h at room temperature. After addition of NaHCO_3 (5 ml) the aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). The organic phases are dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The obtained residue is purified over silica gel using AcOEt/petroleum ether 10/90 then 60/40 as eluent to give methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-(2-phenoxy-6-quinoliny]propanoate 54.

25

Yield: 91 %.

MS (MH^+): 495.

1.8.11 Synthesis of N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-(2-phenoxy-6-quinoliny]alanine 51:

30 Methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-(2-phenoxy-6-quinoliny]propanoate 54 is added to a mixture of CH_3CN (10.98 ml), NaOH 1N (0.914 ml) and water (0.545 ml). The reaction is stirred at room temperature for 3 h. After addition of KHSO_4 (10 %, 22.4 ml), CH_3CN is evaporated under vacuum. The aqueous phase is extracted with AcOEt (2 x 5 ml). The organic phases are washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under vacuum. The resulting residue is washed with 5 ml of pentane to give N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-(2-phenoxy-6-quinoliny]alanine 51 as a white powder.

35

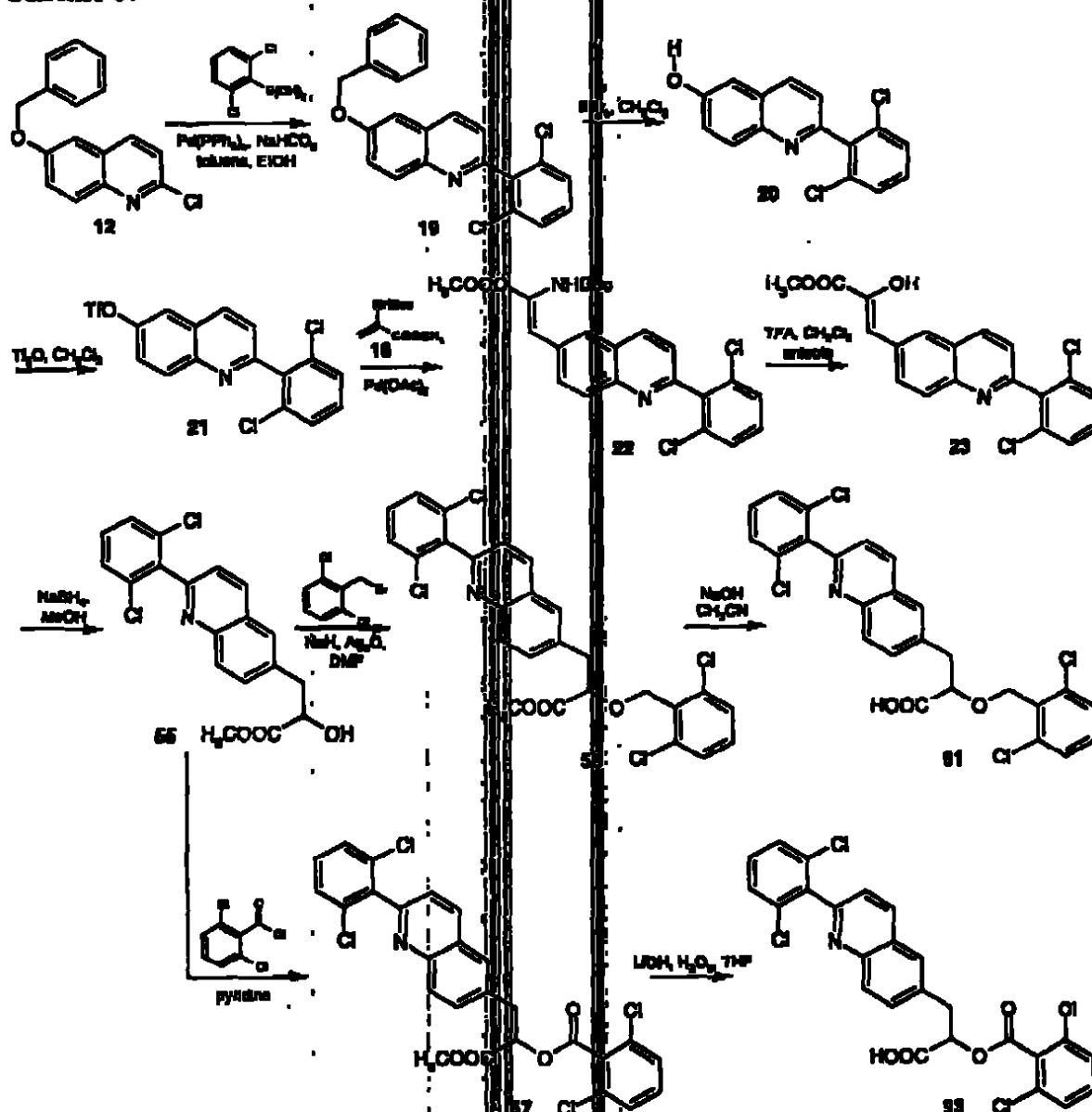
Empfangszeit 30.Apr. 15:45

Yield: 82 %.

MS (MH⁺): 481.

1.9 Synthesis of 2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid 91 and 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)oxy]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid 93.

Scheme 5:



1.9.1 Synthesis of 6-(benzyloxy)-2-(2,6-dichlorophenyl)quinoline 19:

To a solution of 3g of 6-(benzyloxy)-2-chloroquinoline 12 in toluene (294ml) is added Pd(PPh₃)₄ (1 g). After 30 minutes, a solution of 2,6-dichlorophenylboronic acid (4.22 g) in methanol (186 ml) and 120 ml of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ is added. The

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

187

15

reaction is heated under reflux for 4h. After evaporation, the aqueous phase is extracted with AcOEt (3x20ml). The organic phases are washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The residue is purified over silica gel using AcOEt/petroleum ether 5/95 then 10/80 as eluent to give 6-(benzyloxy)-2-(2,6-dichlorophenyl)quinoline 19 as an oil.

Yield : 62 %.

MS (MH⁺): 380.

1.9.2 Synthesis of 2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolol 20:

To a solution of 6-(benzyloxy)-2-(2,6-dichlorophenyl)quinoline 19 (2.5 g) in CH₂Cl₂ (20 ml) are added, at 0 °C, 20 ml of BBr₃ (1 M in CH₂Cl₂). The solution is stirred for 1 h at room temperature. Water (20 ml) is added and the resulting solution is alkalized with 1 N NaOH. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3x 20 ml). The organic phases are washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. 2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolol 20 is obtained as a yellow solid and is used without further purification in the next step.

Yield: 100 %.

MS (MH⁺): 280.

1.9.3 Synthesis of 2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolyl trifluoromethanesulfonate 21:

To a solution of 2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolol 20 (1.9 g) in CH₂Cl₂ (20 ml) is added pyridine (1.6 ml) at room temperature. After 5 minutes, trifluoroacetic acid (1.7 ml) is added at 0 °C. The solution is stirred for 2 h at 0 °C and a saturated solution of NaHCO₃ (20 ml) is added. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3x 20 ml). The organic phases are washed with brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The resulting solid 21 is used in the next step without further purification.

Yield: 100 %.

MS (MH⁺): 422.

1.9.4 Synthesis of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolyl]-2-propenoate 22:

To a solution of 2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolyl trifluoromethanesulfonate 21 (0.67 g) in DMF (15 ml) are added 0.8 g of freshly prepared methyl 2-N-(tert-butoxycarbonyl)-acrylate 18, tetrabutylammonium (0.57 g) and NEt₃ (0.3 ml). The solution is degassed for 20 minutes and Pd(OAc)₂ (36 mg, 10 % mol) is added. The solution is heated at 90 °C for 3 h, then water (10 ml) is added. The aqueous phase is extracted with AcOEt (2 x 10 ml), and the organic phases are washed with water (2 x 10 ml), brine and dried over MgSO₄. After evaporation under vacuum, the residue is purified over silica gel using AcOEt/petroleum ether 20/80 as eluent.

Empfangszeit 30.Apr. 15:45

16

Yield: 77 %.

MS (MH⁺): 473.**1.9.5 Synthesis of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-hydroxy-2-propenoate 23:**

To a solution of 2-[(tert-butoxycarbonylamino)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-propenoate 22 (0.48 g) in CH₂Cl₂ (2 ml) are added at 0 °C two drops of anisole and 1.6 ml of trifluoroacetic acid. The solution is stirred for 2 h and a solution of NaHCO₃ saturated is added to reach a basic pH. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3 x 10 ml). The organic phases are washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is washed with methanol to give methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-hydroxy-2-propenoate 23.

Yield: 53 %.

MS (MH⁺): 374.**1.9.6 Synthesis of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-hydroxypropanoate 55.**

To a solution of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-hydroxy-2-propenoate 23 (0.38 g) in CH₃OH (2 ml) is added, at 0 °C, NaBH₄ (36 mg). The solution is stirred for 5 h. A saturated solution of NaHCO₃ and then, a solution of 1 N NaOH are added until pH=11. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3 x 10 ml). The organic phases are washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified over silica gel using AcOEt/petroleum ether 30/70 then 35/65 as eluent to give methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-hydroxypropanoate 55.

Yield: 65 %.

MS (MH⁺): 377.**1.9.7 Synthesis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 56.**

To a solution of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-hydroxypropanoate 55 (0.159 g) and α-bromo-2,6-dichlorotoluene (1.25 g) in DMF (3.5 ml) is added 17 mg of NaH (60 % dispersion in mineral oil) and Ag₂O (0.102 g). The solution is stirred for 1 night at room temperature. A saturated solution of NaHCO₃ is added. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3 x 10 ml). The organic phases are washed with water (2 x 10 ml), with brine and dried over MgSO₄. After concentration, the residue is purified twice over silica gel using AcOEt/petroleum ether 10/90 then 15/85 as eluent to give methyl 2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 56.

Yield: 70 %.

MS (MH⁺): 534.

180
X10

57

1.9.8 Synthesis of 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)oxy]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid 91:

A solution of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)oxy]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoate 56 (0.123 g) and 1 N NaOH (0.236 ml) in a mixture of acetonitrile/water (3 ml / 0.14 ml) is stirred for 3 h at room temperature. After addition of a 10 % KHSO₄ solution (3 ml), the mixture is concentrated. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3 x 10 ml). The organic phases are washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue is washed with CH₂Cl₂ and 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)oxy]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid 91 is obtained as a white powder.

Yield: 69 %.

MS (MH⁺): 521.

1.9.9 Synthesis of 1-[(2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny)methyl]-2-methoxy-2-oxoethyl 2,6-dichlorobenzoate 57:

To a solution of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-hydroxypropanoate 55 (0.104 g) in pyridine (1 ml) is added 2,6-dichlorobenzoyl chloride (0.2 ml). The solution is stirred for 6 h at room temperature. A saturated solution of NaHCO₃ (10 ml) is added. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3 x 10 ml). The organic phases are washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The residue is purified twice over silica gel using AcOEt/petroleum ether (10/90 to 20/80) as eluent.

Yield: 88 %.

MS (MH⁺): 550.

1.9.10 Synthesis of 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)oxy]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid 93:

To a solution of 1-[(2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny)methyl]-2-methoxy-2-oxoethyl 2,6-dichlorobenzoate 57 (0.113 g) in 10 ml THF are added, at 0 °C, 1 ml of LiOH (1 M) and 0.5 ml of H₂O₂ (30 %). The solution is then stirred at room temperature for 18 h. After addition of 10 ml KHSO₄ (10 %), the THF is evaporated. The aqueous phase is extracted with AcOEt (3 x 10 ml). The organic phases are washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue is triturated in pentane to give 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)oxy]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid 93 as a white powder.

Yield: 93 %.

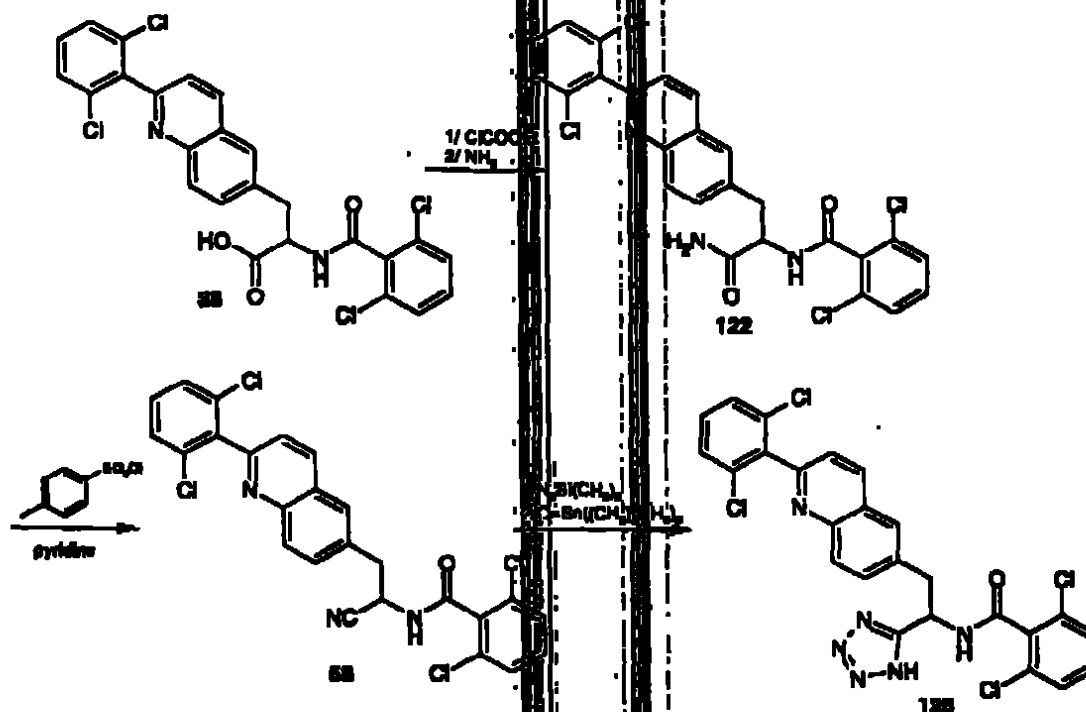
MS (MH⁺): 534.

Empfangszeit 30. Apr. 15:45

48

1.10 Synthesis of 2,6-dichloro-N-[2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]benzamide 126.

Scheme 6.



1.10.1 Synthesis of N-(2-amino-1-[[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]methyl]-2-oxoethyl)-2,6-dichlorobenzamide 122.

N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]alanine **98** (2.12 g) in dry THF (15 ml) is cooled to -20 °C. NEt₃ (0.54 ml) and ethyl chloroformate (0.37 ml) are added. The solution is stirred at this temperature for 20 minutes. The resulting solution is saturated with gaseous NH₃ at -30 °C. The mixture is allowed to reach room temperature. After one night, the residue is filtered and washed with THF, then dried under vacuum at 60 °C and purified over silica gel using CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5) as eluent to give N-(2-amino-1-[[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]methyl]-2-oxoethyl)-2,6-dichlorobenzamide **122**.

Yield: 55 %.

MS (M⁺): 532/534.

1.10.2 Synthesis of 2,6-dichloro-N-[1-cyano-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]ethyl]benzamide **58**.

To a solution of N-(2-amino-1-[[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]methyl]-2-oxoethyl)-2,6-dichlorobenzamide **122** (1.09 g) in pyridine (9 ml) is added p-toluenesulfonyl chloride (363 mg) at RT. The solution is stirred at 80 °C. After one night, 120 mg of p-toluenesulfonyl chloride

Empfangszeit 30.Apr. 15:45

139

49

are added again to the mixture at RT to drive the reaction to completion. The solution is heated at 80 °C for one additional day. The organic phases are evaporated, AcOEt and a small amount of CH₂Cl₂ are added. The organic phases are washed 3 times with water, one time with a solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The residue so obtained was purified over silica gel using CH₂Cl₂/CH₃OH (99.25/0.75) as eluent to give 2,6-dichloro-N-(1-cyano-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]ethyl)benzamide 58.

Yield: 65 %.

MS (MH⁺): 514/516.

1.10.3 Synthesis of 2,6-dichloro-N-[2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]benzamide 126.

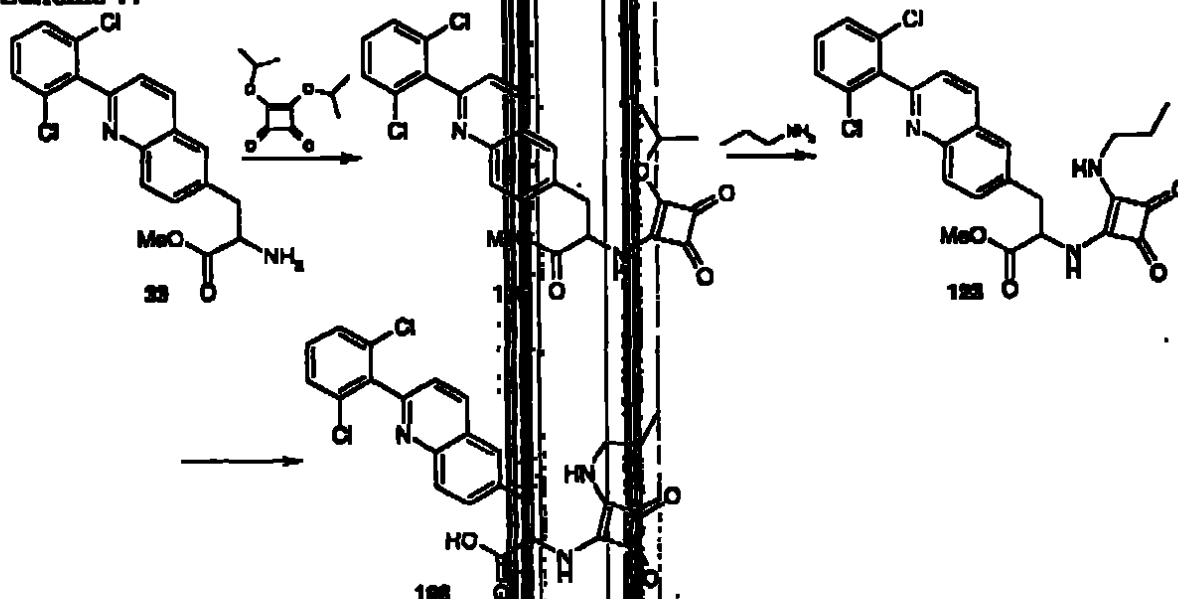
To 2,6-dichloro-N-(1-cyano-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]ethyl)benzamide 58 (0.358 g) in toluene (5 ml) are added trimethylsilyl azide (184 µl) and dibutyltin oxide (17 mg). The solution is heated at reflux overnight, then evaporated under vacuum. The resulting residue is purified twice over silica gel using one time CH₂Cl₂/CH₃OH 85/15 as eluent and the second time CH₂Cl₂/(CH₃OH-10 % NH₄OH) 85/15 to give 2,6-dichloro-N-[2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]benzamide 126.

Yield: 36 %.

MS (MH⁺): 557/559.

1.11 Synthesis of 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(3,4-dioxo-2-(propylamino)cyclobut-1-en-1-yl)amino]propionic acid 198.

Scheme 7.



Empfangszeit 30. Apr. 15:45

50

1.11.1 Synthesis of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(2-isopropoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]propanoate 116.

To a solution of methyl 2-amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 33 (2TFA salt, 1.5 g) in CH₃OH (15 ml) cooled with an ice bath, are added 0.96 ml of DIPEA and 495.6 mg of 3,4-diisopropoxy-3-cyclobutene-1,2-dione. The solution is stirred overnight at RT. The solution is evaporated and the resulting residue is purified over silica gel using CH₂Cl₂/CH₃OH (99.2/0.8) as eluent to give methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(2-isopropoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]propanoate 116.

Yield: 57 %.

MS (MH⁺): 513/515/517.

1.11.2 Synthesis of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(3,4-dioxo-2-(propylamino)cyclobut-1-en-1-yl)amino]propanoate 123.

To methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(2-isopropoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]propanoate 116 (690 mg) in CH₃OH (20 ml) are added 132 µl of n-propylamine. After addition of DMF (15 ml), the solution is stirred at RT overnight. The evaporation of CH₃OH gives a DMF residue that is diluted in water (200 ml) and stirred overnight. The solid is filtered, washed with water then with MeOH, diluted in DMF, and n-propylamine (150 µl) is added to drive the reaction to completion. The solution is stirred at RT for 48 h, then poured into water. DMF is evaporated and the resulting solid is filtered, washed with water and dried. The product is purified by HPLC/MS (eluent: CH₃CN/water/TFA, 8 minutes gradient from respectively 5/95/0.1 to 95/5/0.1). CH₃CN is evaporated and water is added to the residue. The resulting solid is filtered and dried to give methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(3,4-dioxo-2-(propylamino)cyclobut-1-en-1-yl)amino]propanoate 123.

Yield: 10 %.

MS (MH⁺): 512/514/516.

1.11.3 Synthesis of 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(3,4-dioxo-2-(propylamino)cyclobut-1-en-1-yl)amino]propanoic acid 198.

The basic hydrolysis of methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(3,4-dioxo-2-(propylamino)cyclobut-1-en-1-yl)amino]propanoate 123 into 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(3,4-dioxo-2-(propylamino)cyclobut-1-en-1-yl)amino]propanoic acid 198 follows the procedure described in 1.3.3.

Yield: 80 %.

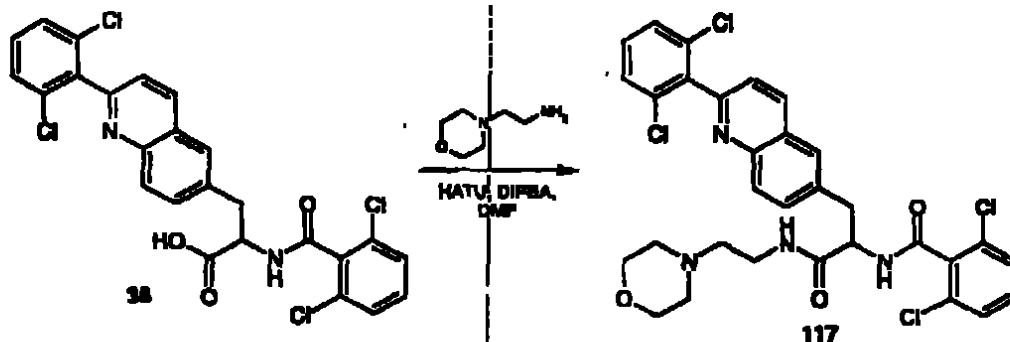
MS (MH⁺): 498/500/502.

190

51

1.12 Synthesis of 2,6-dichloro-N-{1-[(2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl)methyl]-2-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-2-oxoethyl}benzamide 117.

Scheme 8.



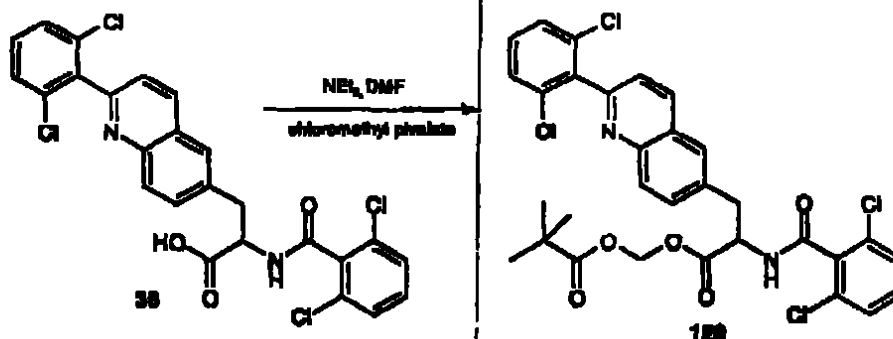
The transformation of N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]alanine 38 into 2,6-dichloro-N-{1-[(2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl)methyl]-2-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-2-oxoethyl}benzamide 117 follows the same conditions that the transformation of compound 38 into compound 35 (scheme 1).

Yield: 48 %.

MS (MH⁺): 645/647/649.

1.13 Synthesis of ((2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoyl)oxy)methyl pivalate 129.

Scheme 9:



To N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]alanine 38 (534 mg) are added 185 µl of triethylamine and, after 15 minutes, 290 µl of chloromethyl pivalate. The solution is stirred at RT overnight and then poured in AcOEt. The organic phases are washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting residue is purified over silica gel using CH₂Cl₂/C₂H₅OH 99/1 as eluent to give ((2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoyl)oxy)methyl pivalate 129.

Empfangszeit 30.Apr. 16:04

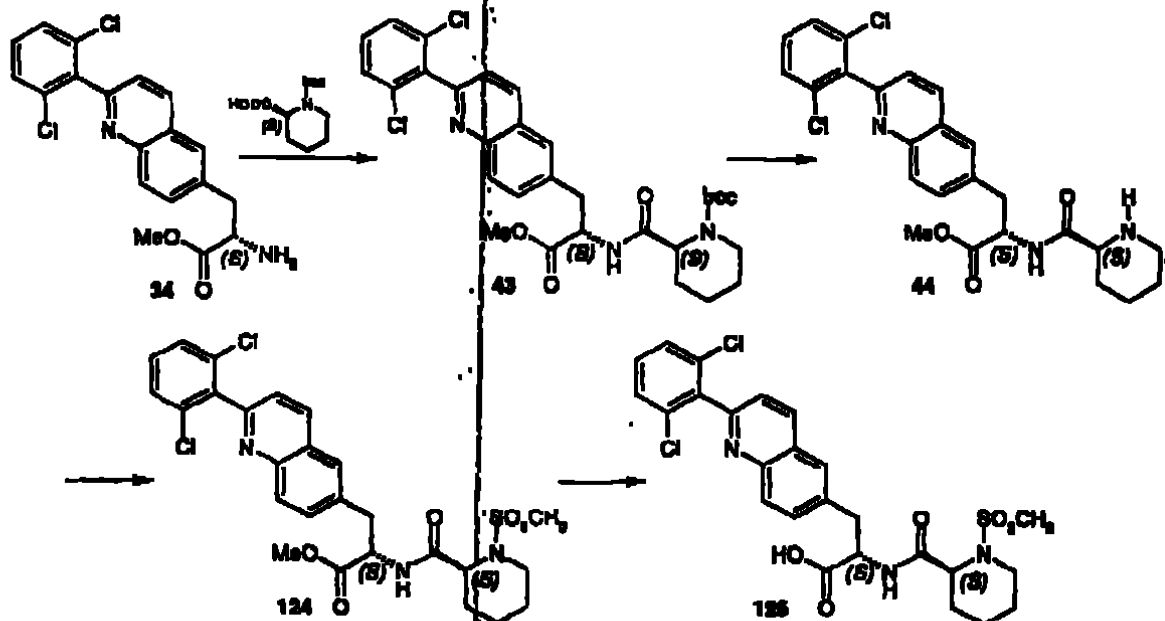
52

Yield: 85 %.

MS (MH⁺): 647/640/651.**Example 2. Quinoliny derivatives: stereospecific synthesis.**

- 5 **2.1 Synthesis of (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-(((2S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl)carbonyl)amino]propanoic acid 125.**

Scheme 10.



- 10 **2.1.1 Synthesis of tert-butyl (2S)-2-(((1S)-1-([2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]methyl)-2-methoxy-2-oxoethyl)amino)carbonyl)-1-piperidinecarboxylate 43.**

Synthesis of tert-butyl (2S)-2-(((1S)-1-([2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]methyl)-2-methoxy-2-oxoethyl)amino)carbonyl)-1-piperidinecarboxylate 43 from compound 34 follows the transformation of compound 34 into compound 35 as described in scheme 1.

- 15 **Yield: 71 %.**
MS (MH⁺): 586/588/590.

- 2.1.2 Synthesis of methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-(((2S)-piperidinylcarbonyl)amino)propanoate 44.**

- 20 The deprotection of tert-butyl (2S)-2-(((1S)-1-([2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]methyl)-2-methoxy-2-oxoethyl)amino)carbonyl)-1-piperidinecarboxylate 43 is performed according to the procedure described in 1.1.6 and gives methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-(((2S)-piperidinylcarbonyl)amino)propanoate 44.

Empfangszeit 30. Apr. 16:04

191

53

Yield: 100 %.

MS (MH⁺): 486/488/490.

2.1.3 Synthesis of methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-(((2S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl)carbonyl)amino)propanoate 124.

The mesylation of methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-2-(((2S)-1-piperidinylcarbonyl)amino)propanoate 44 is performed according to the procedure described in 1.3.2. using mesylchloride instead of pp-toluenesulfonyl chloride and gives methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-(((2S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl)carbonyl)amino)propanoate 124.

Yield: 45 %.

MS (MH⁺): 564/566/568.

2.1.4 Synthesis of (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-(((2S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl)carbonyl)amino)propanoic acid 125.

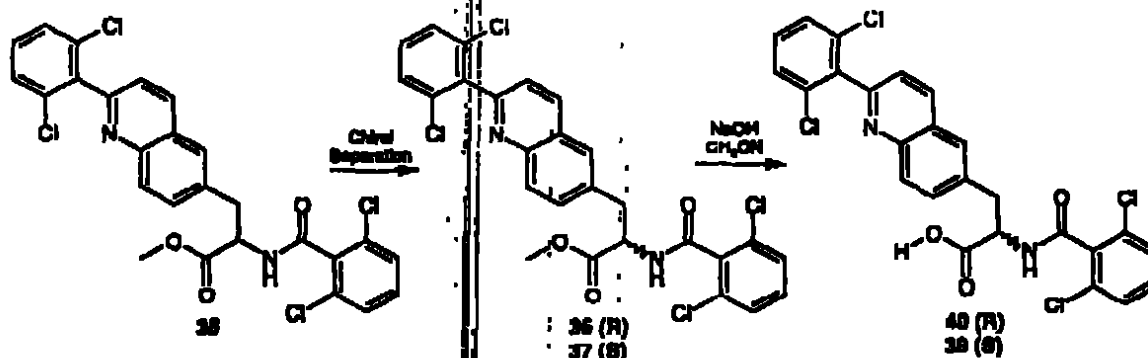
The basic hydrolysis of methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-(((2S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl)carbonyl)amino)propanoate 124 is performed according to the procedure described in 1.3.3.

Yield: 78 %.

MS (MH⁺): 550/552/554.

2.2 Synthesis of (2R)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid 40 and (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid 39.

Scheme 11.



Empfangszeit 30. Apr. 16:04

54

2.2.1 Synthesis of methyl (2R)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate **36** and methyl (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate **37**:

Compounds **36** and **37** are obtained by chiral chromatography of racemic compound **35**

5 (Chiralpak AD 100°500 nm, flow: 300 ml/min, length wave: 220 nm, Hexane mixture/ethanol 50/50 as eluent).

Compound **36**: second eluted.

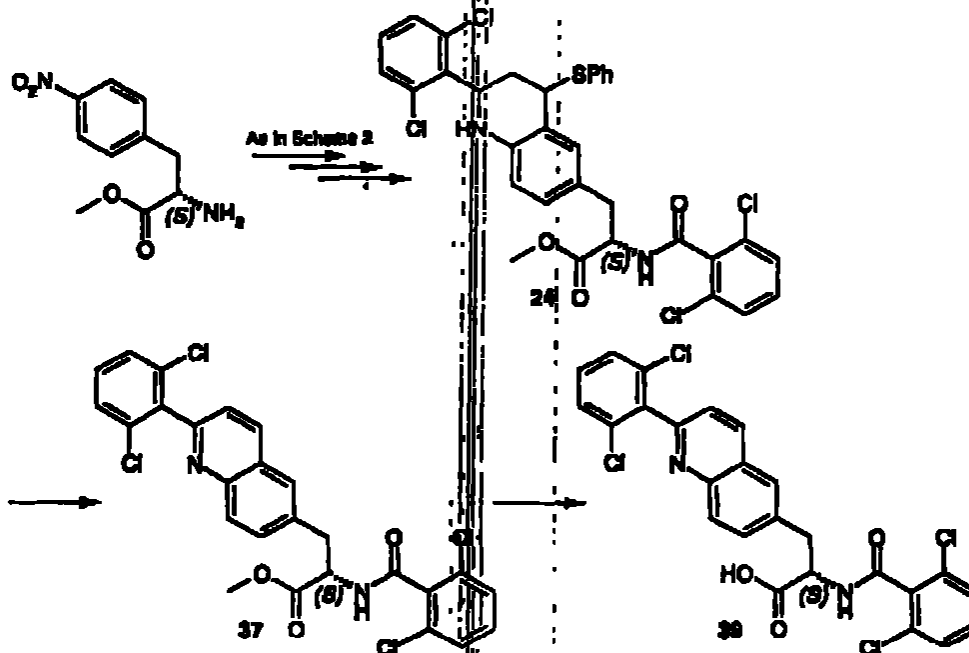
Compound **37**: first eluted.

10 2.2.2 Synthesis of (2R)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoic acid **40** and (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoic acid **39**:

15 Hydrolysis at RT of methyl (2R)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate **36** and methyl (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate **37** (as described for the synthesis of compound **38**) gives respectively (2R)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoic acid **40** and (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoic acid **39**.

20 2.3 Synthesis of (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoic acid **39** according to scheme 12.

Scheme 12.



Empfangszeit 30. Apr. 16:04

194
192

55

(2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid 39 can also be synthesised starting from (L)-p-nitro-Phe-OMe according to the synthesis described in scheme 2, involving methyl (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate 24 as intermediate.

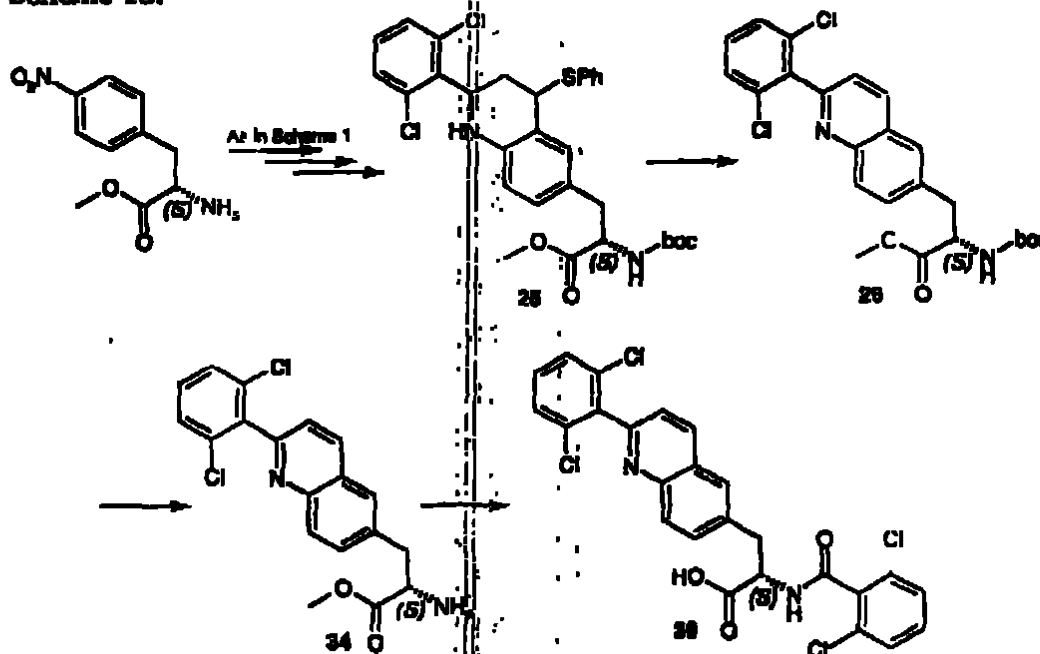
5

(2R)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid 40 can be synthesised according to the same procedure but starting from (D)-p-nitro-Phe-OMe, involving methyl (2R)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate as intermediate.

10

2.4 Synthesis of (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid 39 according to scheme 13.

Scheme 13.



15

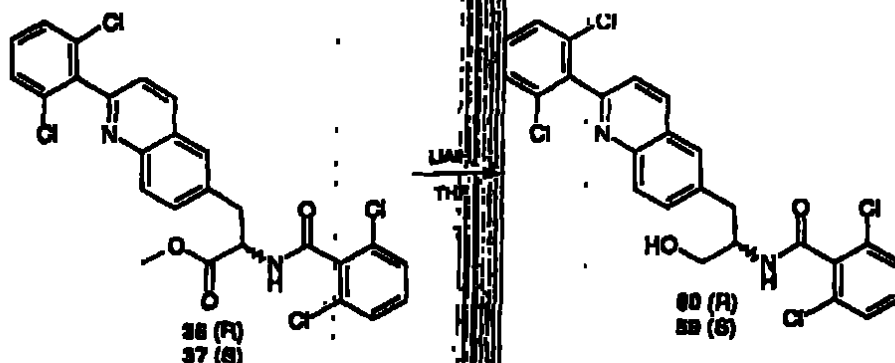
(2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] propanoic acid 39 can also be synthesised starting from (L)-p-nitro-Phe-OMe according to the synthesis described in scheme 1, involving methyl (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate 25, methyl (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 26 and methyl (2S)-2-amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate 34 as intermediates.

20

56

(2R)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl] propanoic acid 40 can be synthesised according to the same procedure but starting from (D)-p-nitro-Phe-OMe. involving methyl (2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinyl]propanoate, methyl (2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoate and methyl (2R)-2-amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]propanoate as intermediates.

2.5 Synthesis of 2,6-dichloro-N-[(1R)-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(hydroxymethyl)ethyl]benzamide 60 and 2,6-dichloro-N-[(1S)-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(hydroxymethyl)ethyl]benzamide 59:
Scheme 14.



2.5.1 Synthesis of 2,6-dichloro-N-[(1R)-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(hydroxymethyl)ethyl]benzamide 60.

To methyl (2R)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate 36 (0.222 g) in THF (1 ml) is added, at 0 °C, LiAlH₄ (1.5 equ.). The solution is stirred at 0 °C for 1 hour. The reaction is quenched at -25 °C by successive additions of water (25 µl), 15 % NaOH (25 µl) and water (75 µl). After evaporation of THF under vacuum, AcOEt is added. The organic phases are washed with water, brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The resulting residue is purified over silica gel using CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (99/1/0.1) as eluent to give 2,6-dichloro-N-[(1R)-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(hydroxymethyl)ethyl]benzamide 60.

Yield: 62 %.

MS (M⁺): 519/521/523.

2.5.2 Synthesis of 2,6-dichloro-N-[(1S)-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(hydroxymethyl)ethyl]benzamide 59.

Empfangszeit 30. Apr. 16:04

793
193

57

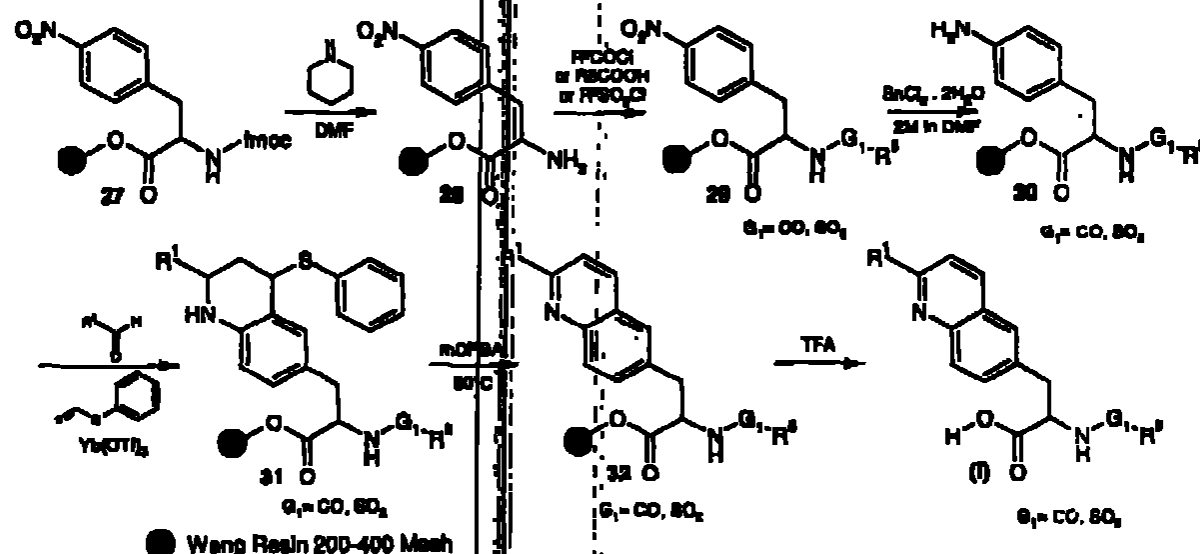
The synthesis of 2,6-dichloro-N-[(1S)-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(hydroxymethyl)ethyl]benzamide **59** follows the procedure described for compound **60** using (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate **37** as starting material.

Yield: 48 %.

MS (MH⁺): 519/521/523.

Example 3. Quinoliny derivatives: combinatorial chemistry.

Scheme 15



Wang Resin: p-Benzoyloxybenzyl Alcohol resin: The polymer matrix is copolystyrene -1 % DVB, 200-400 Mesh.

3.1 Synthesis of compound **28**.

The resin (Fmoc (L)-Phe (4-NO₂)-Wang Resin-200-400 Mesh; loading 0.75 mmol/g) is washed with MeOH, CH₂Cl₂ and DMF (3 times each, volume: 10 ml/g). The resin is prewashed with 20 % piperidine in DMF (10 ml/g) for 5 minutes and then filtered. A 20 % solution of piperidine in DMF (10 ml/g) is again added and stirring is maintained for 25 minutes. The resin is then filtered and washed 6 times with DMF and 3 times with CH₂Cl₂.

3.2 Synthesis of compound **29**.

3.2.1 Using R⁸-COCl.

Empfangszeit 30.Apr. 16:04

58

The resin (compound 28) is washed 3 times with CH_2Cl_2 (volume: 10 ml/g). Ten equivalents of $\text{R}^8\text{-COCl}$ in CH_2Cl_2 (10 ml/g) are then added, followed by 10 equivalents of DIPEA. Stirring is maintained for 2 h. The resin is filtered and washed with CH_2Cl_2 , DMF and MeOH (3 times each, volume: 10 ml/g). Completion of the reaction is checked using a chloranil test on a small resin sample.

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

The resin (compound 28) is washed with CH_2Cl_2 followed by DMF (3 times each, volume: 10 ml/g). 10 equivalents of TBTU and 10 equivalents of HOBT (both as solids) are then added to the resin followed by $\text{R}^8\text{-COOH}$ in DMF (10 ml/g). 30 equivalents of DIPEA are then added dropwise. Stirring is maintained for 2 h and the resin is filtered and washed 3 times with DMF, 3 times with CH_2Cl_2 , 3 times with DMF and 3 times with MeOH (volume: 10 ml/g). Completion of the reaction is checked using a chloranil test on a small resin sample. If the reaction is not complete, the same procedure is started again but reaction is maintained overnight.

3.3 Synthesis of compound 30.

The resin (compound 29) is washed with CH_2Cl_2 followed by DMF (3 times each, volume: 10 ml/g). A 2M solution of $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in DMF is then added (volume: 10 ml/g). Stirring is maintained 16 hours. The resin is then filtered and washed 6 times with DMF, 3 times with CH_2Cl_2 , 3 times with $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 10\% \text{ TEA}$, 6 times with CH_2Cl_2 and 3 times with MeOH (volume: 10 ml/g).

3.4 Synthesis of compound 31.

The resin (compound 30) is washed 3 times with CH_2Cl_2 (volume: 10 ml/g). Ten equivalents of aldehyde R^1CHO in CH_2Cl_2 (5 ml/g) are added to the resin and the slurry is stirred for 10 minutes. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.05 equivalents, 5% mol) in CH_3CN (10 ml/g) is added, then 10 equivalents of phenyl vinyl sulfide, and the stirring is maintained for 20 hours. The resin is filtered and washed with MeOH, CH_2Cl_2 , DMF, CH_2Cl_2 and MeOH (3 times each, volume: 10 ml/g).

3.5 Synthesis of compound 32.

The resin (compound 31) is washed 3 times with CH_2Cl_2 (10 ml/g). 1.3 equivalents of mCPBA in CH_2Cl_2 (10 ml/g) are subsequently added. After 1 hour of stirring the resin is filtered and washed with CH_2Cl_2 , DMF, CH_2Cl_2 and MeOH (3 times each, 10 ml/g). The resin in DMF

Empfangszeit 30. Apr. 16:04

145
194

59

(10 ml/g) is then heated at 80 °C for 16 hours. The resin is then washed with DMF, CH₂Cl₂ and MeOH (3 times each, 10 ml/g).

3.6 Synthesis of compounds of formula 1.

5 The resin (compound 32, 500 mg/well) is dried under vacuum and the compounds of formula 1 are cleaved from by treating the resin 3 times with 5 ml solution of TFA/Water 95/5 during 15 minutes. After filtration, the resin is washed with the same solvent. Solvent is removed at RT under vacuum using a Genevac apparatus and the product is purified by reverse phase chromatography (CH₃CN/water/0.1 % TFA).

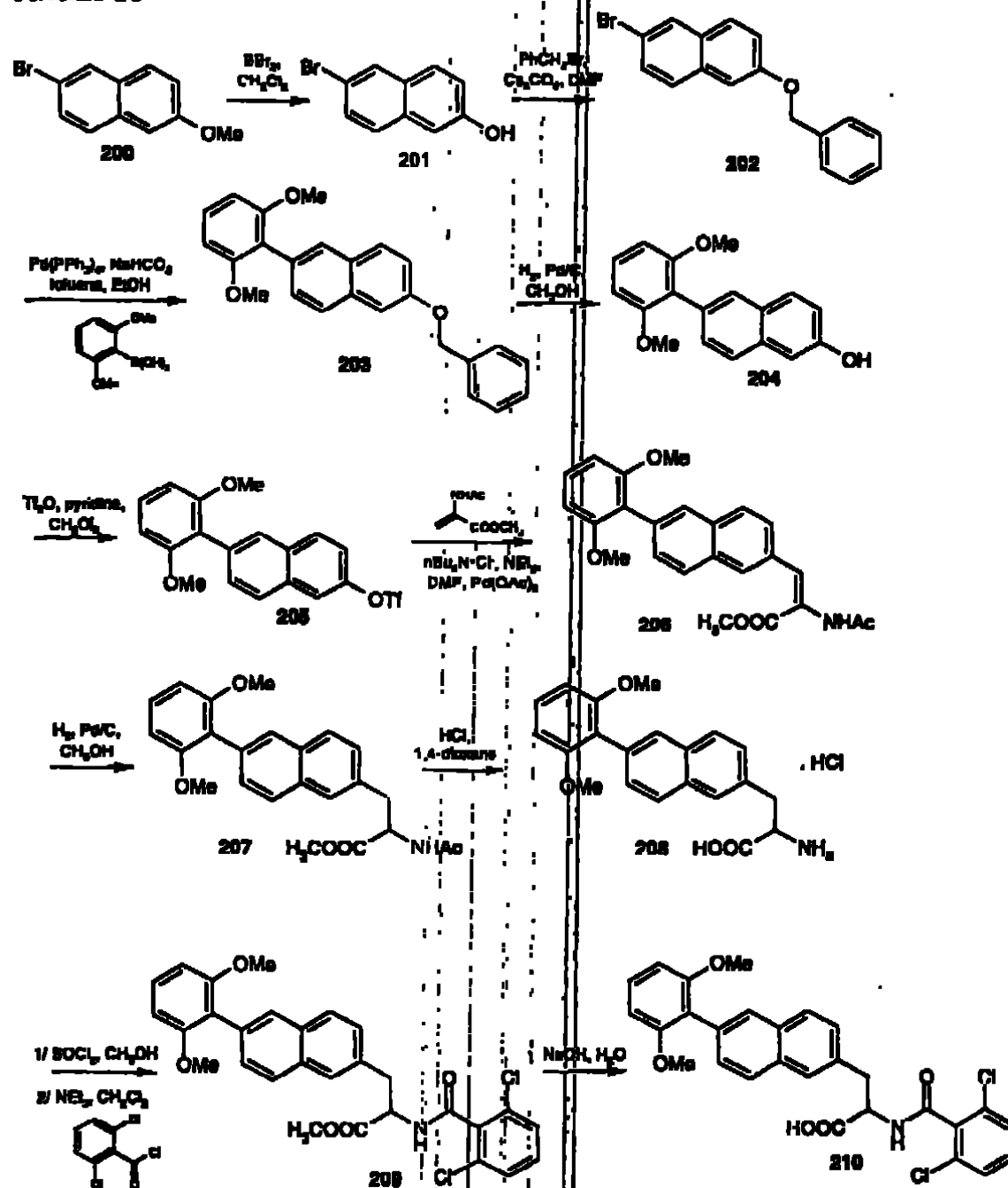
10 Average overall yield: +/- 30 %.

Example 4. Synthesis of 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoic acid 210.

Empfangszeit 30.Apr. 16:04

60

Scheme 16



4.1 Synthesis of 6-bromo-2-naphthol 201:

5 Deprotection of 2-bromo-6-methoxynaphthalene 200 as described in 1.9.2 gives 6-bromo-2-naphthol 201.

Yield: 94 %.

MS (MH⁺): 227.

4.2 Synthesis of 2-(benzyloxy)-6-bromonaphthalene 202:

Empfangszeit 30.Apr. 16:04

195

61

Protection of 6-bromo-2-naphthol 201 as described in 1.8.2 gives 2-(benzyloxy)-6-bromonaphthalene 202.

Yield: 98 %.

MS (MH⁺): 313.

5

4.3 Synthesis of 2-(benzyloxy)-6-(2,6-dimethoxyphenyl)naphthalene 203:

Reaction of 2-(benzyloxy)-6-bromonaphthalene 202 with 2,6-dimethoxyboronic acid as described in 1.9.1 gives 2-(benzyloxy)-6-(2,6-dimethoxyphenyl)naphthalene 203.

Yield: 95 %.

10

MS (MH⁺): 370.

4.4 Synthesis of 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthol 204:

Deprotection of 2-(benzyloxy)-6-(2,6-dimethoxyphenyl)naphthalene 203 as described in 1.8.4 gives 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthol 204.

15

Yield: 92 %.

MS (MH⁺): 281.

4.5 Synthesis of 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl trifluoromethanesulfonate 205:

20

Reaction of 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthol 204 with trifluoromethanesulfonic anhydride as described in 1.8.5 gives 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl trifluoromethanesulfonate 205.

Yield: 80 %.

MS (MH⁺): 413.

25

4.6 Synthesis of methyl [2-(acetylamino)-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]-2-propenoate 206:

Reaction of 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl trifluoromethanesulfonate 205 with methyl 2-N-acetyl-acrylate as described in 1.8.7 gives methyl [2-(acetylamino)-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]-2-propenoate 206.

30

Yield: 88 %.

MS (MH⁺): 406.

Empfangszeit 30. Apr. 16:04

62

4.7 Synthesis of methyl 2-(acetylamino)-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoate 207:

Hydrogenation of methyl 2-(acetylamino)-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]-2-propenoate 206 as described in 1.8.8. gives methyl 2-(acetylamino)-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoate 207.

Yield: 99 %.

MS (MH⁺): 406.

4.8 Synthesis 2-amino-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoic acid hydrochloride 208:

To a solution of 1,4-dioxane (1 ml) are added successively 6 N HCl (3 ml) and methyl 2-(acetylamino)-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoate 207 (0.135 g). The solution is stirred and heated at reflux for 4 hours, then cooled, and diethyl ether (5 ml) is added. The aqueous phase is extracted with diethyl ether (35 ml). The organic phase is concentrated under vacuum. The resulting residue is dried overnight under high pressure to give 2-amino-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoic acid hydrochloride 208.

Yield: 81 %.

MS (MH⁺): 352.

4.9 Synthesis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoate 209:

Esterification of 2-amino-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoic acid hydrochloride 208 as described in 1.1.1 followed by acylation as described in 1.8.10 gives methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoate 209.

Yield: 72 %.

MS (MH⁺): 538.

4.10 Synthesis of 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoic acid 210:

Hydrolysis of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoate 209 as described in 1.8.11 gives 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoic acid 210.

Yield: 64 %.

MS (MH⁺): 524/526.

196

63

Compounds described in table 1 can be synthesized according to one of these methods.

In the table, the stereochemical information is contained in the two columns headed 'configuration data'. The second column indicates whether a compound is a pure configuration isomer or enantiomer (PURE), a racemate (RAC) or is a mixture of two or more stereoisomers, possibly in unequal proportions (MIXT). The first column contains the stereochemical assignment for each recognised center, following the IUPAC numbering used in the preceding column. A number alone indicates the existence of both configurations at that center. A number followed by 'R' or 'S' indicates the known absolute configuration at that center. A number followed by 'B' indicates the existence of only one but unknown absolute configuration at that center. The letter (A, B, C, D) in front is a way of distinguishing the various configuration isomers, enantiomers or racemates of the same structure.

Table 1:

n°	Configuration data		IUPAC Name	α_D (25 °C) or [α_D]	LC-MS (MH ⁺)
33	2	Racemate	methyl 2-amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]propanoate		361/363/365
34	2S	Pure	methyl (2S)-2-amino-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]propanoate		361/363/365
35	2	Racemate	methyl 2-[[2-(2,6-dichlorophenyl)carbamoyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]propanoate		547/549/551
36	2R	Pure	methyl (2R)-2-[[2-(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate	+52.77 (CH ₃ CN, 1 %)	547/549/551
37	2S	Pure	methyl (2S)-2-[[2-(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate	-51.95 (CH ₃ CN, 1 %)	547/549/551
38	2	Racemate	N-[2-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]alanine		533/535/537
39	2S	Pure	(2S)-2-[[2-(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid	-61.92 (CH ₃ OH, 1 %)	533/535/537
40	2R	Pure	(2R)-2-[[2-(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]propanoic acid	+57.25 (CH ₃ OH, 1 %)	533/535/537
41	2	Racemate	methyl (2S)-2-[[2-(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]propanoate		533/535/537
42	2S,1	Mixture	tert-butyl (2S)-2-[[1-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]methyl]-2-methoxy-2-oxoethyl]amino]carbamate		586/588/590
43	2S,1S	Pure	tert-butyl (2S)-2-[[1-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]methyl]-2-methoxy-2-oxoethyl]amino]carbamate		586/588/590
44	2S,2S	Pure	methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolnyl]-2-[[2S)-piperidinylcarbamoyl]amino]propanoate		586/588/590

Empfangszeit 30. Apr. 16:04

Emphasized 30 Apr 16 04

30/04 02 16 12 FAX 32 2 558408 UCB IPD + OEB MUNICHEN 0016

45	2 2S	Mixture	methyl 3-[2 (2 6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] 2-[(2S) piperidinylcarbonyl]amino]propanoate	486/488/490
46	2 2S	Mixture	methyl 3-[2 (2 6-dichlorophenyl) 6-quinoliny] 2 [(2S) 1 [(4 methylphenyl)sulfonyl]piperidinylcarbonyl]amino]propanoate	640/642/644
47	2	Racemate	methyl 2 [(11 (4-chlorophenyl)cyclopentylcarbonyl] amino) 3 (2 2 6-dichlorophenyl) 5 quinoliny]propanoate	581/583/585
48	2S,3aS 7aS 2	Mixture	tert butyl (2S,3aS 7aS)-2 [(1-[(2-[(2 6-dichlorophenyl) 6-quinoliny]methyl] 2 methoxy 2-oxoethyl)amino]carbonyl]octahydro-1H indole-1-carboxylate	626/628/630
49	2 2S 3aS,7aS	Mixture	methyl 2-[(2S,3aS,7aS)-octahydro-1H indol 2-ylcarbonyl]amino]-3-[2 (2,6-dichlorophenyl) 6-quinoliny]propanoate	526/528/530
50	2 2S,3aS,7aS	Mixture	methyl 2-[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]octahydro-1H indol 2-ylcarbonyl]amino]-3-[2 (2 6-dichlorophenyl) 6-quinoliny]propanoate	680/682/684
51	2	Racemate	methyl 2 [(2 6-dichlorobenzyl)(methyl)amino] 3-[2 (2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate	547/549/551
52	2	Racemate	methyl 2-[(2,6-dichloroanilino)carbonyl]amino]-3-[2 (2 6-dichlorophenyl)-6 quinoliny]propanoate	562/654/566
53	2	Racemate	methyl 2-amino-3-[2-(phenyloxy)-6-quinoliny]propanoate	322
54	2	Racemate	methyl 2 [(2 6-dichlorophenyl)carbonyl]amino]-3-[2 (phenyloxy)-6-quinoliny]propanoate	495
55	2	Racemate	methyl 3-[2-(2 6-dimethylphenyl) 6-quinoliny]-2-hydroxypropanoate	377
56	2	Racemate	methyl 2-[(2 6-dichlorophenyl)methyl]oxy]-3-[2-(2 6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate	534

Empfangszeit 30 Apr 16 04

57	2	Racemate	1-([2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]methyl)-2-methoxy-2-oxoethyl 2,6-dichlorobenzoate		550
58	1	Racemate	2,6-dichloro-N-(1-cyano-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]ethyl)benzamide		514/516
59	1S	Pure	2,6-dichloro-N-[(1S)-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(hydroxymethyl)ethyl]benzamide	36.25 (CH ₃ OH 1 %)	519/521/523
60	1R	Pure	2,6-dichloro-N-[(1R)-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-1-(hydroxymethyl)ethyl]benzamide	+68.10 (CH ₃ OH 1 %)	519/521/523
61	2	Racemate	2-(benzoylamino)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid		465/467/469
62	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid		519/521/523
63	2,4R	Mixture	2-[[[(4R)-3-acetyl-1,3-thiazolidin-4-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid		518/520/522
64	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyl)(ethoxymethyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid	-	561/563
65	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid		525/527/529
66	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyl)(methyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid		533/535/537
67	2	Racemate	3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]-N-[2,6-dimethoxybenzoyl]alanine		525/527/529
68	2	Racemate	3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl]-N-[2,6-dimethylbenzoyl]alanine		493/495/497
69	2	Racemate	2-[[[1-([2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl)methyl]-2-methoxy-2-oxoethyl]amino]carbonyl]benzyl benzoate		613/615/617

30/04 02 16 13 FAX 32 2 5598409

UCR 1PD

DEB MÜNCHEN

Q017

Endfestsatz 30 Apr 16 04

UCB 1 PD

+ OEB KUNCHEN

2018

Handwritten signature

70	2	Racemate	methyl 2-[(2 (acetyloxy)benzoyl)amino]-3 [(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate		537/538/541
71	2	Racemate	3-[2 (2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2 [(2 hydroxybenzoyl)amino]propanoic acid		481/483/485
72	2	Racemate	2 [(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3 [(2 methoxyquinolin 6 yl)propanoic acid		419/421/423
73	2	Racemate	2-(benzoylamino) 3-(2 phenylquinolin-6-yl)propanoic acid		397
74	2	Racemate	2 [(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-(2 phenylquinolin 6-yl)propanoic acid		465/467/469
75	2	Racemate	methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino] 3-[2-(1,3 thiazol 2-yl)quinolin-6-yl]propanoate		488/488/490
76	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino] 3-[2-pyridin 4 ylquinolin-6-yl]propanoic acid		468/468/470
77	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(1,3 thiazol 2-yl)quinolin-6-yl]propanoic acid		472/474/476
78	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino] 3 [(3,5-dichloropyridin-4-yl)quinolin 6 yl]propanoic acid		534/536
79	2	Racemate	methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5 dichloropyridin-4-yl)quinolin-6-yl]propanoate		548/550/552
80	2	Racemate	3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl] 2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]propanoic acid		501/503/505
81	2	Racemate	2 [(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3 [(2 phenoxyquinolin-6-yl)propanoic acid		481/483/485
82	2S 4R	Pure	methyl (2S)-2-[[[(4R)-3-acetyl 1,3 thiazolidin 4-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl) 6-quinolinyl]propanoate	15.96 (CH ₃ OH 1 %)	524

83	2S	Pure	methyl (2S) 2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate	-57.25 (CH ₃ CN 1 %)	591/593/595
84	1R,3S,1	Mixture	(1R,3S)-3-[[[1-[(2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl)methyl]-2-methoxy-2-oxoethyl]amino]carbonyl]-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid		557/559/561
85	2S	Pure	(2S) 2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid	58.63 (CH ₃ CN 1 %)	513/515/517
86	2S	Pure	(2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid	50.32 (CH ₃ CN 1 %)	577/579/581
87	2	Racemate	2-[[[(2,6-dichlorophenyl)amino]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid		548/550/552
88	A 2S	Pure	2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid	[82 %]	557/569/571
89	B-2S	Pure	2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid	[82 %]	567/569/571
90	2,2S	Mixture	3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl] 2-[[[(2S) 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid		626/628/630
91	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyloxy)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid		521
92	1R,3S,1	Mixture	(1R,3S)-3-[[[1-carboxy-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]ethyl]amino]carbonyl]-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid		543/545/547
93	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyloxy)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid		534
94	2S	Pure	(2S) 2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinolinyl]propanoic acid	[> 95 %]	478

Endfasserzeit 30. Apr. 1994

95	2S	Pure	(2S)-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	> 95 %	501
96	2S	Pure	(2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny] 2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]propanoic acid	> 95 %	485
97	2S	Pure	(2S)-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid	> 95 %	513
98	2S	Pure	(2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	> 95 %	510
99	2S	Pure	(2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	> 95 %	533
100	2S	Pure	(2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny] 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid	> 95 %	517
101	2S	Pure	(2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid	> 95 %	545
102	2S	Pure	(2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	> 95 %	490
103	2S	Pure	(2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	> 95 %	513
104	2S	Pure	(2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny] 2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]propanoic acid	> 95 %	497
105	2S	Pure	(2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid	> 95 %	525
106	2S	Pure	(2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	> 95 %	554

199

107	2S	Pure	(2S) 2-[[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-3-[2-[(trifluoromethyl)phenyl]-6-quinoliny]]propanoic acid	> 95 %	577
108	2S	Pure	(2S) 3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]]-2-[[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]propanoic acid	> 95 %	561
109	2S	Pure	(2S) 2-[[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]]propanoic acid	> 95 %	580
110	2S 4R	Pure	(2S) 2-[[[(4R)-3-acetyl-1,3-thiazolidin-4-yl]carbonylamino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]]propanoic acid	> 95 %	510
111	2,2S,3aS,7aS	Mixture	2-[[[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]octahydro-1H-indol-2-yl]carbonylamino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]]propanoic acid		666/668/670
112	A 2S,2S	Pure	methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[2-methyltetrahydrofuran-2-yl]carbonyl]amino]propanoate	-3.54 (DMSO, 1 %)	487/489/491
113	B 2S,2S	Pure	methyl (2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[2-methyltetrahydrofuran-2-yl]carbonyl]amino]propanoate	13.7 (DMSO, 1 %)	487/489/491
114	A 2S,2S (+)	Pure	(2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[2-methyltetrahydrofuran-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid	+13.54 (DMSO, 1 %)	473/475/477
115	B 2S,2S (+)	Pure	(2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[2-methyltetrahydrofuran-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid	+5.77 (DMSO, 1 %)	473/475/477
116	2	Racemate	methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[2-isopropoxy-3,4-dioxocyclobut-1-yl]amino]propanoate		513/515/517
117	1	Racemate	2,6-dichloro-N-[1-[[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]methyl]-2-[[2-morpholin-4-ylethyl]amino]-2-oxoethyl]benzamide		645/647/649
118	1	Racemate	2,6-dichloro-N-[1-[[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]methyl]-2-oxo-2-[[2-pyrrolidin-1-ylethyl]amino]ethyl]benzamide		629/631/633

119	1	Racemate	2,6-dichloro-N-([2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)methyl]-2-([2-(dimethylamino)ethyl]amino)-2-oxoethyl]benzamide		603/605/607
120	1	Racemate	2,6-dichloro-N-[1-([2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)methyl]-2-(methylamino)-2-oxoethyl]benzamide		546/548/550
121	1	Racemate	2,6-dichloro-N-[1-([2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)methyl]-2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]benzamide		548/550/552
122	1	Racemate	N-(2-amino-1-([2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)methyl]-2-oxoethyl]-2,6-dichlorobenzamide		532/534/536
123	2	Racemate	methyl 3-[2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)-2-[[3,4-dioxo-2-(propylamino)cyclobut-1-en-1-yl]amino]propanoate		513/515/517
124	2S,2S	Pure	methyl (2S)-3-[2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)-2-[[[(2S)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoate	1.55 (CH ₂ Cl ₂ 1 %)	564/566/568
125	2S,2S	Pure	(2S)-3-[2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)-2-[[[(2S)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]propanoic acid	+20.41 (CH ₂ Cl ₂ 1 %)	550/552/554
126	1	Racemate	2,6-dichloro-N-[2-([2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]benzamide		557/559/561
127	2	Racemate	methyl 2-[[[6-aminopyridin-3-yl]carbonyl]amino]-3-[2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)]propanoate		495/497/499
128	2	Racemate	methyl 2-[[[2,6-dichlorobenzoyl]amino]-3-[2-([2-methoxyphenoxy]quinolin-6-yl)]propanoate		525
129	2	Racemate	[(2-([2,6-dichlorobenzoyl]amino)-3-[2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)]propanoyl]oxy)methyl pivalate		647/649/651
130	2S,4R	Pure	methyl (2S)-2-[[[(4R)-3-acetyl-1,1-dioxido-1,3-thiazolidin-4-yl]carbonyl]amino]-3-[2-([2,6-dichlorophenyl]quinolin-6-yl)]propanoate	+10.51 (CH ₃ OH 1 %)	564/566/468

30/04 02 18 14 FAI 32 2 5588108 UCB IPD OEB MUNICHEN 2022

131	Starting from "L aa and (2S,3aS,7aS)-1 Boc-octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid	(2S)-2-(((2S,3aS,7aS)-1-((4-methylphenyl)sulfonyl)octahydro-1H-indol-2-yl)carbonyl)amino)-3-[2-(2-chlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid		632
132	Starting from "L aa	(2S)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny] 2-(((2,6-dichlorophenyl)sulfonyl)amino)propanoic acid		458
133	Starting from L aa	(2S)-3-[2-(3,4-dichlorophenyl)-6-quinoliny] 2-(((2,6-dichlorophenyl)sulfonyl)amino)propanoic acid		569
134	Starting from "L aa	(2S)-3-[2-(2-bromophenyl)-6-quinoliny] 2-(((2,6-dichlorobenzoyl)amino)propanoic acid		543
135	Starting from L aa	(2S)-3-[2-(2-bromophenyl)-6-quinoliny] 2-(((2S)-1-((4-methylphenyl)sulfonyl)octahydro-1H-indol-2-yl)carbonyl)amino)propanoic acid		636
136	Starting from L aa and	(2S)-2-(((2S,3aS,7aS)-1-((4-methylphenyl)sulfonyl)octahydro-1H-indol-2-yl)carbonyl)amino)-3-[2-(2-chlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid		676
	octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid			
137	Starting from "L aa	(2S)-1-[2-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny] 2-(((2,6-dichlorobenzoyl)amino)propanoic acid		567
138	Starting from "L aa	(2S)-2-(((2-chloro-6-methylbenzoyl)amino)-3-[2-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid		547
139	Starting from L aa	(2S)-2-(((2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino)-3-[2-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid		611
140	Starting from L aa and N Boc L-pipecolinic acid	(2S)-3-[2-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny] 2-(((2S)-1-((4-methylphenyl)sulfonyl)piperidinyl)carbonyl)amino)propanoic acid		660

Empfangszeit 30 Apr 16 04

141	Starting from "L aa and (2S,3aS 7aS)-1 Boc-octahydro-1H indole-2-carboxylic acid	(2S) 2-(((2S 3aS 7aS) 1 [(4 methylphenyl)sulfonyl]octahydro-1H indol 2-yl)carbonyl)amino)-3-[2 (2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	700
142	Starting from "L aa	(2S)-3-(2-cyclohexyl-6-quinoliny)-2-[(2 6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid	471
143	Starting from L aa	(2S) 2-(((1 (4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl)amino)-3-(2 cyclohexyl 6-quinoliny]propanoic acid	505
144	Starting from "L aa	(2S) 2-(((1 (4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl)amino)-3 (2-(2 nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	544
145	Starting from "L aa	(2S)-3-(2-cyclohexyl-6-quinoliny) 2-[(2 6-dimethoxybenzoyl)amino]propanoic acid	463
146	Starting from "L aa	(2S) 2-[(2,6-dimethoxybenzoyl)amino)-3 (2-(2 nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	502
147	Starting from "L aa	2-[(2-chloro-6 methylbenzoyl)amino)-3-(2-cyclohexyl 6-quinoliny]propanoic acid	451
148	Starting from "L aa and hellonal	(2S) 3 (2 (2-(1 3 benzodioxol 5-yl) 1 methylethyl) 6 quinoliny) 2 [(2 chloro 6-methylbenzoyl)amino]propanoic acid	531
149	Starting from L aa and 5-norbornene-2-carboxaldehyde	(2S)-3-(2 bicyclo[2 2 1]hept 5-en 2-yl-6-quinoliny) 2 [(2-chloro-4 (methylsulfonyl)benzoyl)amino]propanoic acid	525
150	Starting from "L aa and 2 phenylpropionaldehyde	(2S) 2 [(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino)-3-[2 (1 phenylethyl)-6-quinoliny]propanoic acid	537
151	Starting from L aa	(2S)-3-(2 (2 (1 3-benzodioxol 5 yl) 1 methylethyl)-6-quinoliny) 2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]propanoic acid	585

152	Starting from 7 aa	(2S) 2 (((1 (4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl)amino) 3 [2 (2-methoxyphenyl)-6-quinolyl]propanoic acid	528
153	Starting from 7L aa	(2S)-2-(((1 (4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl)amino)-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinolyl]propanoic acid	559
154	Starting from L aa	(2S) 2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinolyl]propanoic acid	493
155	Starting from 7L aa	(2S) 2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxyphenyl)-6-quinolyl]propanoic acid	475
156	Starting from L aa	(2S) 2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-quinolyl]propanoic acid	505
157	Starting from 7L aa	(2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxyphenyl)-6-quinolyl]propanoic acid	539
158	Starting from 7L aa	(2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-quinolyl]propanoic acid	569
159	Starting from L aa	(2S) 2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino] 3 [2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinolyl]propanoic acid	569
160	Starting from 1 aa and Ac-DL-Pro-OH	(2S) 2-(((1 acetyl 2 pyrrolidinyl)carbonyl)amino) 3-[2 (2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinolyl]propanoic acid	492
161	Starting from 7L aa	(2S) 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-6-quinolyl]propanoic acid	533
162	Starting from L aa	(2S) 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-6-quinolyl]propanoic acid	543
163	Starting from L aa	(2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinolyl] 2-(((1 (4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl)amino)propanoic acid	551

164	Starting from L aa	(2S)-2-([(1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl]amino)-3-[2 (2 (trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	567
165	Starting from L aa	(2S)-2-([(1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl]amino)-3-[2 (4 (methylsulfonyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	577
166	Starting from L aa	(2S)-3-[2-(2 4-dichlorophenyl)-6-quinoliny] 2 [(2,6-dimethoxybenzoyl)amino]propanoic acid	525
167	Starting from L aa	(2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2 [(2 6-dimethoxybenzoyl)amino]propanoic acid	509
168	Starting from L aa	(2S)-2-[(2 6-dimethoxybenzoyl)amino] 3 [2 (2-(trifluoromethyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	525
169	Starting from L aa	(2S)-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	511
170	Starting from L aa	(2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2 mesityl 6-quinoliny]propanoic acid	487
171	Starting from L aa	(2S)-2 [(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2 (2 4-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	513
172	Starting from L aa	(2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3 [2 mesityl 6-quinoliny]propanoic acid	551
173	Starting from L aa	(2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2 4-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	577
174	Starting from L aa and Ac-DL-Pro-OH	(2S)-2-[(1 acetyl 2-pyrrolidiny]carbonyl]amino)-3-[2-(2 4-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	500
175	Starting from L aa and Ac-DL-Pro-OH	(2S)-2-[(1-acetyl 2-pyrrolidiny]carbonyl]amino)-3-[2-(2 chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	484

176	Starting from "L aa	(2S)-3-[2-[5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-quinoliny] 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid		571
177	Starting from "L aa	(2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethylphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid		493
178	Starting from "L aa	(2S)-2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,3-difluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid		605
179	Starting from L aa	(2S)-2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid		579
180	Starting from L aa	(2S)-2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dimethylphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid		527
181	Starting from L aa	(2S)-2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid		537
182	Starting from L aa	(2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-[5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-quinoliny]propanoic acid		551
183	Starting from "L aa	(2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethylphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid		479
184	Starting from "L aa	(2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-[5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-quinoliny]propanoic acid		615
185	Starting from L aa	(2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethylphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid		537
186	Starting from L aa	(2S)-2-[[[1-acetyl-2-pyrrolidinyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid		512
187	Starting from L aa	(2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-(2-isobutyl-6-quinoliny]propanoic acid		445

UCB IPD

OSB MUNCHEN

2027

Empfangszeit 30 Apr 16 04

203

188	Starting from "L. aa	(2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino] 3-[2-(3,3,3-trifluoropropyl)-6-quinoliny]propanoic acid	485
189	Starting from L. aa	(2S) 2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-(2-isobutyl-6-quinoliny]propanoic acid	425
190	Starting from "L. aa and Boc-L-proline	(2S) 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino] 3-[2-(2-pyrrolidinyl)-6-quinoliny]propanoic acid	451
191	Starting from L. aa	(2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-difluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	501
192	Starting from "L. aa	(2S)-3-[2-(2-chloro-6-nitrophenyl)-6-quinoliny] 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid	544
193	Starting from "L. aa	(2S)-2-[(1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonylamino]-8-[2-(2,6-difluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	535
194	Starting from "L. aa	(2S) 3-[2-(2-chloro-6-nitrophenyl)-6-quinoliny] 2-[(2,6-dimethoxybenzoyl)amino]propanoic acid	536
195	Starting from L. aa	(2S) 2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino] 3-[2-(2,6-difluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	481
196	Starting from L. aa	(2S) 2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino] 3-[7-(2-chloro-6-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid	524
197	2	Racemate 3-[2-(4-chlorophenoxy)quinolin-6-yl]-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic acid	515/517/519
198	2	Racemate 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(3,4-dioxo-2-(propylamino)cyclobut-1-en-1-yl)amino]propanoic acid	498/500/502
199	2	Racemate methyl 2-amino-3-(2-phenyl-6-quinoliny]propanoate	479
208	2	Racemate 2-amino-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoic acid hydrochloride	352

ICB 1 PD

* OEB MÜNCHEN

Q 026

203

Capfungszeit 30 Apr 16 04

209	2	Racemate	methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl) 2-naphthyl]propanoate	536
210	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl) 2-naphthyl]propanoic acid	524/526
211	2	Racemate	2-amino-3-[6-(2,6-dichlorophenyl)-2-naphthyl]propanoic acid hydrochloride	396
212	2	Racemate	methyl 2-amino-3-[6-(2,6-dichlorophenyl) 2-naphthyl]propanoate hydrochloride	410
213	2	Racemate	methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[6-(2,6-dichlorophenyl) 2-naphthyl]propanoate	548
214	2	Racemate	2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-6-[6-(2,6-dichlorophenyl) 2-naphthyl]propanoic acid	532/534/536

204

79

Example 5: In vitro biological assay. U937 / VCAM-1 adhesion assay.

Compounds of the invention are tested in a VLA-4 dependent adhesion test.

The VLA-4 expressing cell line U937 (ATCC n°: TRL 1593) is cultured in RPMI 1640 medium supplemented with foetal bovine serum, 10 %. Prior to the assay cells are washed, resuspended in HBSS BSA 0.1 % at 5×10^6 cells/ml and loaded with the fluorescent dye Calcein-AM at a final concentration of 10 $\mu\text{mol/l}$ for 15 min at 37 °C. After washing, cells are resuspended in RPMI at 2×10^6 cells/ml.

96 well microtiter plates are coated with 50 μl aliquots of soluble human recombinant VCAM-1 (2.5 $\mu\text{g/ml}$ in DPBS) overnight at 4 °C. DPBS alone is added to some wells for non specific adhesion measurement. Wells are washed to remove unbound protein and blocked by incubation with 1 % BSA for 1 h at 37 °C to reduce background adherence.

Compounds dissolved in DMSO are diluted in RPMI HEPES (25 mmol/l) and added to the wells in a 50 μl volume. Final DMSO concentration is 1 %. Vehicle alone is added to control wells. Calcein loaded cells are then plated in 50 μl volume and the plates are incubated for 45 min at room temperature.

Fluorescence is measured using the Cytofluor plate reader (excitation: 485 nm; emission: 530 nm)

Plates are washed 4 times to remove non-adherent cells and fluorescence was read again

The percentage of cell adhesion is calculated as: fluorescence of adherent cells / fluorescence of total cells $\times 100$ ($F_x\%$). Nonspecific adhesion is calculated from DPBS wells ($F_{ns}\%$). Specific adhesion is : $F_x\% - F_{ns}\%$.

Adhesion inhibition is calculated as the decrease of the adhesion of treated cells compared to the adhesion of control cells and expressed in percent as: $100 - [(F_x\% - F_{ns}\%) / (F_c\% - F_{ns}\%) \times 100]$.

IC₅₀ is evaluated from a dose-response curve using the following equation:

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

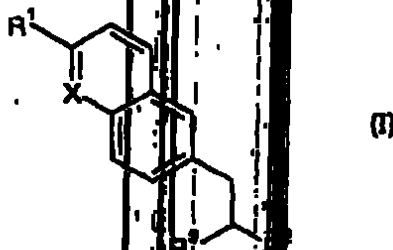
with A = minimum inhibition, B = maximum inhibition, C = IC₅₀ and D = Hill slope.

Preferred compounds of the invention inhibit the U937 adhesion to VCAM with IC₅₀

values below 1 $\mu\text{mol/l}$.

CLAIMS

1. Compound having the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



wherein

X is N or CH;

R¹ is cycloalkyl, aryl, heterocycle, alkyl, heterocycle-alkyl, or an oxy derivative, or a group of formula:



R² is -NR⁴R⁵, -OR⁴ or -C(=O)NR⁵R⁶;

R³ is tetrazole, -CN, -CH₂OH or -CO⁺R⁷;

R⁴ is H, -G¹-R⁸, or a group of formula:



R⁵ is H, C1-4-alkyl; or -NR⁴R⁵ represents a heterocycle or -N=CR⁹R¹⁰;

R⁶ is aryl, heterocycle, cycloalkyl or alkyl;

R⁷ is hydroxy, amino, hydroxylamino, an oxy derivative or an amino derivative;

G¹ is CO, CH₂, SO₂;

R⁸ is aryl, heterocycle, cycloalkyl, alkyl or NH-aryl;

R⁹ is aryl; and

R¹⁰ is ether;

with the proviso that, when X is CH, R¹ is cycloalkyl or an oxy derivative of formula -O-R^a wherein R^a is C1-6-alkyl, an optionally substituted phenyl or trifluoromethyl, R² is -NR⁴R⁵, R³ is -CO-R⁷, R⁴ is H or -G¹-R⁸, R⁵ is H, C1-4-alkyl, G¹ is CO, CH₂, SO₂, R⁸ is an optionally substituted phenyl, cycloalkyl or -NH-phenyl (an optionally substituted), then R⁶ is neither an oxy derivative of formula -O-CH(R^b)R^c

205
205

wherein R^b is H, C1-6-alkyl or an optionally substituted phenyl and R^c is an optionally substituted phenyl, or an amino derivative of formula $-NR^d-CH(R^b)R^c$ wherein R^b and R^c have the same definitions as described above and R^d is H or C1-6-alkyl.

2. A compound according to claim 1, wherein

R^1 is cycloalkyl, aryl, aromatic heterocycle or alkyl;

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

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

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

R^5 is H, or C1-4-alkyl;

R^7 is hydroxy, amino, hydroxylamino or an amino derivative;

G^1 is CO; and

R^8 is aryl, heterocycle, cycloalkyl or $-NH$ -aryl.

3. A compound according to claim 2, wherein

R^1 is dichlorophenyl, dimethoxyphenyl, nitrophenyl, trifluorophenyl, bromophenyl, 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-methylethyl, methoxyphenyl, 4-(methylsulfonyl)phenyl, 5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl, dimethylphenyl, chloronitrophenyl, dichloropyridine, chlorofluorophenyl, 2-methoxy-1-naphthyl;

R^2 is $-NHR^4$, wherein R^4 is $-G^1-R^8$;

R^7 is hydroxy, amino or C1-4-alkyloxy;

G^1 is CO; and

R^8 is o,o'-dichlorophenyl, 1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid, 1-((4-methylphenyl)sulfonyl)piperidin-2-yl, (2S)-1-((4-methylphenyl)sulfonyl)octahydrocyclopentanol, pyrrol-2-yl, 1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl,

2-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl, o,o'-chloromethylphenyl, (4R)-3-acetyl-1,3-thiazolidin-4-yl, o,o'-dimethoxyphenyl, o,o'-dimethylphenyl, o,o'-difluorophenyl, 2-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl, (2S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl, 2-methyltetrahydrofuran-2-yl, $-NH$ -aryl.

4. A compound according to claim 3, wherein

R^1 is o,o'-dichlorophenyl, o,o'-dimethoxyphenyl, 2,6-dichloropyridine, o-nitrophenyl, o,o'-chlorofluorophenyl, 2-methoxy-1-naphthyl, o,o'-chloronitrophenyl;

R^2 is $-NH-C(=O)-R^8$;

R^7 is hydroxy or C1-4-alkyloxy; and

R^8 is o,o'-dichlorophenyl, 1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid, 1-((4-

82

methylphenyl)sulfonyl)piperidin-2-yl]-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]octahydrocyclopentan[1,1'-b]pyrrol-2-yl, 1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl, 2-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl, or 2-chloro-6-methylphenyl.

- 5 5. A compound according to any of claims 1 to 4 wherein, when the carbon atom to which R^2 and R^3 are attached is asymmetric it is in the "S"-configuration.
6. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of methyl (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate; N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]alanine; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[[[(4R)-3-acetyl-1,3-thiazolidin-4-yl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-N-(2,6-dimethoxybenzoyl)alanine; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]-N-(2,6-dimethylbenzoyl)alanine; 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-pyridin-4-ylquinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5-dichloropyridin-4-yl)quinolin-6-yl]propanoic acid; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5-dichloropyridin-4-yl)quinolin-6-yl]propanoate; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]propanoic acid; methyl (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoate; (2S)-2-[(2-chloro-6-methylbenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; (2S)-2-[(2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[[[(2,6-dichlorophenyl)amino]carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 2-[[[(1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl)carbonyl]amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]propanoic acid; 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]-2-[[[(2S)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperidin-2-yl]amino]propanoic acid; (1R,3S)-3-[[[1-carboxy-2-[2-(2,6-dichlorophenyl)quinolin-6-yl]amino]carbonyl]-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid; (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-methoxy-1-methyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-nitrophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2-methyl-6-methylphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoic

1-[[4-methylphenyl)sulfonyl]octahydro-1H-indoliz-2-yl]carbonyl]amino]-3-[2-[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-[2-nitrophenyl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-methyl-6-quinoliny]-2-[[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]propanoic acid; (2S)-2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-[2,6-dimethoxyphenyl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-[2-chloro-6-methylbenzoyl]amino]-3-[2-(2-methoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-6-methylbenzoyl]amino]-3-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-3-[2-(2-methoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-3-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-6-quinoliny]-2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]propanoic acid; (2S)-2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2,6-difluorobenzoyl]amino]-3-[2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-6-methylbenzoyl]amino]-3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2,6-dichlorobenzoyl]amino]-3-[2-(2,6-dimethylphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[[1-(4-chlorophenyl)cyclopentyl]carbonyl]amino]-3-[2-(2,3-difluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2,6-dimethoxybenzoyl]amino]-3-[2-(2-methoxy-1-naphthyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-6-methylbenzoyl]amino]-3-[2-[5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-6-methylsulfonyl]benzoyl]amino]-3-[2-[5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]amino]-3-[2-(2,6-dimethylphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2,6-dichlorobenzoyl]amino]-3-[2-(2,6-difluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-3-[2-[2-chloro-3-nitrophenyl]-6-quinoliny]-2-[[2,6-dichlorobenzoyl]amino]propanoic acid; (2S)-3-[2-[2-chloro-6-nitrophenyl]-6-quinoliny]-2-[[2,6-dimethoxybenzoyl]amino]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-6-methylbenzoyl]amino]-3-[2-(2,6-difluorophenyl)-6-quinoliny]propanoic acid; (2S)-2-[[2-chloro-6-methylbenzoyl]amino]-3-[2-(2-chloro-6-methylphenyl)-6-quinoliny]propanoic acid and 2-[[2,6-dichlorobenzoyl]amino]-3-[6-[2,6-dimethoxyphenyl]-2-naphthyl]propanoic acid.

Empfangszeit 30.Apr. 16:04

107207

85

7. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1 to 6 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

5 8. A compound according to any of claims 1 to 6 for use as a medicine.

9. Use of a compound according to any of claims 1 to 6 in the manufacture of a medicament.

10 10. Use of a compound according to any of claims 1 to 6 in the manufacture of a medicament for the treatment of virus-dependent inflammatory diseases.

11. Use according to claim 9 for the manufacture of a medicament for the treatment of
 15 asthma, allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and atherosclerosis.

12. Synthesis intermediates of formula (II)

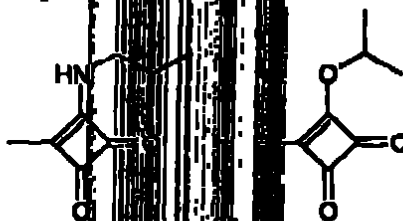


20 wherein

R¹ is cycloalkyl, aryl, heterocycle, heterocycle-alkyl, or a group of formula:



R⁴ is H, -G¹-R⁸, P or a group of formula:



25 R⁷ is hydroxy or an oxy derivative

86

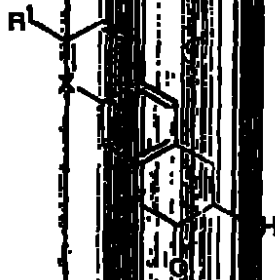
G^1 is CO, CH₂, SO₂;

R^8 is aryl, heterocycle, cycloalkyl, aralkyl or N-aryl; and

P is an amine protecting group.

13. Synthesis intermediates according to claim 2 selected from the group consisting of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl (2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-phenyl-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl (2S)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl (2R)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-(benzoylamino)-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[4-(phenylsulfanyl)-2-(1,3-thiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[2-(3,5-dichloro-2-pyridiny)-4-(phenylsulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate and methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-[4-(phenylsulfanyl)-2-(4-pyridiny)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny]propanoate.

14. Synthesis intermediates of formula (III)



III

wherein

X is N or CH;

210
208

87

R^1 is cycloalkyl, aryl, heterocycle, aralkyl, heterocycle-alkyl, or an oxy derivative, or a group of formula:

R^7 is hydroxy or an oxy derivative

5

15. Methyl 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinate]-5-hydroxy-2-propenoate.

16. Synthesis intermediates of formula IV



IV

10

wherein

X is N or CH;

R^1 is cycloalkyl, aryl, heterocycle, aralkyl, heterocycle-alkyl, or an oxy derivative, or a group of formula:



15

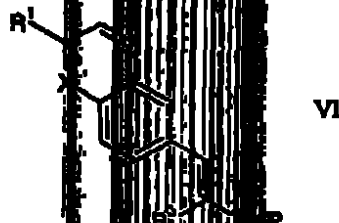
R^3 is tetrazole, -CN, -CH₂OH or -COOR⁷;

R^7 is hydroxy, amino, hydroxylamino, an oxy derivative or an amino derivative; and

P is an amine protecting group.

17. Synthesis intermediates according to claim 15 selected from the group consisting of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate; methyl (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate; methyl (2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(4-chlorophenoxy)-6-quinoliny]propanoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(4-methoxy-6-quinoliny]propanoate and methyl 2-(acetylamino)-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]propanoate.

18. Synthesis intermediates of formula VI



wherein

X is N or CH;

R¹ is cycloalkyl, aryl, heterocycle, alkyl, heterocycle-alkyl, or an oxy derivative, or a group of formula:



R³ is tetrazole, -CN, -CH₂OH or -CO₂R⁴

R⁷ is hydroxy, amino, hydroxylamino, alkoxy derivative or an amino derivative; and

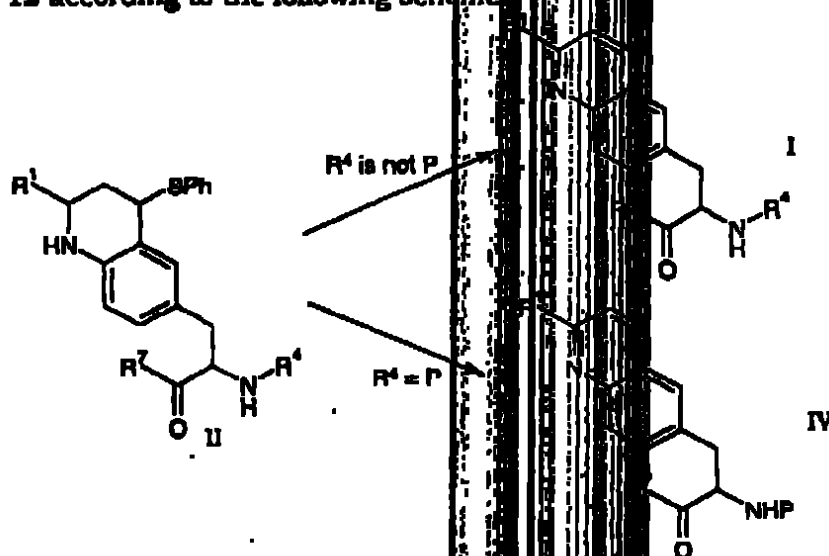
P is an amine protecting group.

19. Synthesis intermediates according to claim 18 selected from the group consisting of methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(4-chlorophenoxy)-6-quinoliny]-2-propenoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(4-chlorophenoxy)-6-quinoliny]-2-propenoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(4-chlorophenoxy)-6-quinoliny]-2-propenoate; methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[2-(2,6-dichlorophenoxy)-6-quinoliny]-2-propenoate and methyl (2-acetylamino)-3-[6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl]-2-propenoate.

109

20. Synthesis intermediates selected from the group consisting of methyl 2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-3-(4-nitrophenyl)propanoate; methyl 3-(4-aminophenyl)-2-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]propanoate; 6-(benzyloxy)-2-chloroquinoline; 6-(benzyloxy)-2-phenoxyquinoline; 2-phenoxy-6-quinolinol; 2-(benzyloxy)-6-quinolinyl trifluoromethanesulfonate; 6-(benzyloxy)-2-(2,6-dichlorophenyl)quinoline and 2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinol; 2-(2,6-dichlorophenyl)-6-quinolinyl trifluoromethanesulfonate; 2-(benzyloxy)-3-(2,6-dimethoxyphenyl)naphthalene; 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthol and 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthyl trifluoromethanesulfonate.

21. A process for preparing either a compound of formula (I) of claim 1 wherein R^1 is different from an oxy derivative, R^2 represents $-R^4$ and R^3 represents $-\text{COR}^7$, R^7 being hydroxy or an oxy derivative, or a compound of formula (V) of claim 16 wherein R^1 is different from an oxy derivative, R^2 represents $-R^4$, R^3 represents P, P being a protecting group, and R^3 represents $-\text{COR}^7$, R^7 being hydroxy or an oxy derivative, wherein this process comprises the oxidation and bromination of a derivative of formula (II) of claim 12 according to the following scheme:



ABSTRACT

The present invention concerns 2,6-substituted and 2,6-naphthyl derivatives, processes for
5 preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use as
pharmaceuticals.

Empfangszeit 30-Apr. 16:04

**Oficina Europea
de Patentes**

Solicitud No. 02009746.5

Fecha de Presentación: 30.04.02

Solicitante(s)

**UCB S.A.
Allée de la Recherche 60
1070 Bruselas
BÉLGICA**

Título de la Invención:

(Si no se indica un título, sírvase remitirse a la descripción).

**Derivados de 2,6-quinolinilo y 2,6-naftilo, procesos para prepararlos y sus
usos**

Prioridad(es) reivindicada(s)

País/Fecha/No. de Presentación:

Clasificación Internacional de Patentes:

C07D215/00

Estados contratantes designados en la fecha de presentación:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR

02009746.5

**Oficina Europea
de Patentes**

Certificado

Los documentos anexos
son copias exactas de la
solicitud de Patente Europea
descrita en la página
siguiente presentada
originalmente.

**Solicitud de Patente No.
02009746.5**

Por el Presidente de la Oficina Europea de Patentes

(Firmado)

R C van Dijk

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 24 de abril de 2003



S. ANTHONY

Directora

Para RWS Group plc

213

**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, 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 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 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 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 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 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 detención celular (J. Kitayama, J. Immunol. (1997), 159, 3929-3939).

214 / 5

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 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 sub-familias $\beta 1$, $\beta 2$ 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 adhesión VCAM-1 de la superficie de las células vasculares que se expresa en el endotelio en respuesta a las ci-

215
bb

toquinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 y selectivamente IL-4 e IL-13) y a la proteína de la matriz extracelular fibronectina.

5 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.

10 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).

30 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 experimentos han demostrado que, en cobayos y ratas, el tratamiento con un anticuerpo monoclonal de VLA-4 inhibe, o bien la

26
f

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. Gonzalez 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 intestinal.

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, 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 encefalomielitis alérgica experimental, que mimetiza la MS, el tratamiento con un anticuerpo monoclonal contra VLA-4 redujo tanto los parámetros clínicos como los histopatológicos (E. Keszthelyi et al, Neurology (1996), 47, 1053-1059).

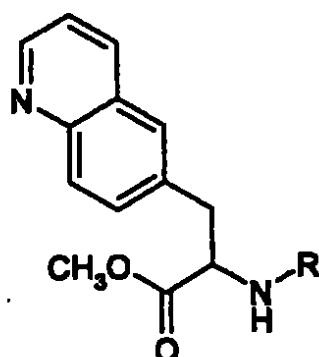
La artritis reumatoide se caracteriza por la infiltración de células mononucleares en el tejido sinovial. Se cree que la interacción de VLA-4 con VCAM-1 y con la fibronectina alternativa empalmada que contiene la región CS1 media el reclutamiento, la retención y la activación de células portadoras de VLA-4 en las articulaciones inflamadas (P.P. Sfikakis, Clin. 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 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 del tamarino del junco algodonoso (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 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

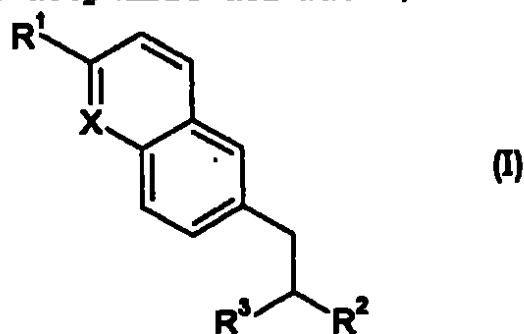
2/8
/



5 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.

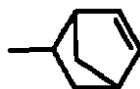
10 En un aspecto, la invención proporciona por consiguiente un compuesto que tiene la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la cual

15 X es N o CH;

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



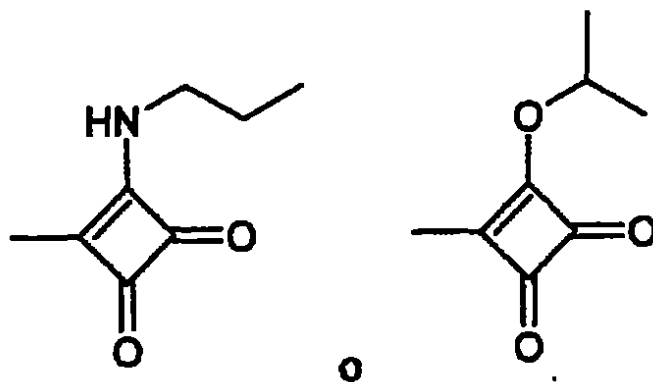
;

20 R² es -NR⁴R⁵, -OR⁴ o -C(=O)NR⁵R⁶;

R³ es tetrazol, -CN, -CH₂OH o -CO-R⁷;

219
14

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 $-N=CR^9R^{10}$;

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 ;

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

R^9 es arilo; y

R^{10} es éter;

con la condición de que cuando X es CH, R^1 es cicloalquilo o un oxi-derivado de fórmula $-O-R^a$ en la cual R^a es Cl-6-alquilo, un fenilo opcionalmente sustituido o trifluorometilo, 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, o 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.

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

220
✓

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"). Los restos alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxil, tiol, amino, nitro, ciano, acilderivado, sulfonil-derivado, sulfinil-derivado, alquilamino, carboxi, éster, éter, amido, azido, cicloalquilo, ácido sulfónico, sulfonamida, tio-derivado, esteroxi, amido-oxi, heterociclo, vinilo, C1-6-alcoxi, C6-10-ariloxi y C6-10-ariilo.

Grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso- o terc-butilo, y 2,2,2-trimetiletilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, hidroxil, 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, ciclo-
pentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, biciclo[3.2.1]ciclooctanilo o adamantilo.

221
66

El término "alquenilo", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de radicales de hidrocarburos insaturados ramificados y no ramificados que tienen al menos un enlace doble tales como etenilo (= vinilo), 1-metil-1-etenilo, 2,2-dimetil-1-etenilo, 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 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 y no ramificados que contienen al menos un enlace triple carbono-carbono, por ejemplo etinilo, 2-propinilo (= propargilo), y análogos y que están sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, hidroxil, tiol, amino, nitro, ciano, arilo y heterociclo, tal como haloetinilo.

Cuando están presentes como grupos formadores de puente, alquilo, alquenilo y alquinilo representan cadenas lineales o ramificadas, restos alquileno 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.

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

222
67

nación de un hidrógeno, tal como fenilo y naftilo, cada uno de los cuales está sustituido ópcionalmente 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. Los radicales arilo son preferiblemente monocíclicos y contienen 6-10 átomos de carbono. Grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, sustituido cada uno de ellos ópcionalmente 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 alquilenó C1-12 lineal o ramificado, 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, indenilo 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 $-NH_2$.

23
6/2

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, 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 restos seleccionados de alquilo inferior u otros grupos como los descritos anteriormente como sustituyentes para alquilo.

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

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

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

35 El término "oxi-derivado", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de grupos -O-R^{11} en los cuales R^{11} es como se define anteriormente excepto

224
64

"oxi-derivado", "tio-derivado" y "amino-derivado". Ejemplos no limitantes son alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, 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.

5
10 El término "tio-derivado", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de grupos $-S-R^{11}$ en los cuales R^{11} es como se define anteriormente excepto "tio-derivado", "oxi-derivado" y "amino-derivado". Ejemplos no limitantes son alquiltio, alqueniltio, alquiniltio y ariltio.

15 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 $R^{11}-CO-$, en la cual R^{11} es como se define anteriormente 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.

20
25 El término "amino-derivado", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de grupos $-NHR^{11}$ o $-NR^{11}R^{12}$ en los cuales R^{11} y R^{12} son como se define anteriormente. Ejemplos no limitantes son mono- o di-alquil-, alquenil-, alquinil- y arilamino o amino mixto.

30 El término "sulfonil-derivado", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de un grupo de la fórmula $-SO_2-R^{11}$, en la cual R^{11} es como se define anteriormente excepto "sulfonil-derivado". Ejemplos no limitantes son alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo y arilsulfonilo.

35

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

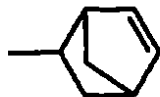
El término "heterociclo", tal como se utiliza en esta memoria, se define como inclusivo de un resto alquilo, alquenilo o alquinilo cíclico aromático o no aromático como se define anteriormente, que tiene al menos un átomo O, S y/o N que interrumpe la estructura del anillo carbocíclico, y opcionalmente uno de los carbonos de la estructura del anillo carbocíclico puede estar reemplazado por un carbonilo. Ejemplos no limitantes de heterociclos aromáticos son piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, quinazolinilo, quinolizininilo, naftiridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, pirazolilo, indolilo, indolizininilo, purinilo, isoindolilo, carbazolilo, tiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, tieno(2,3-b)furanilo, furopiranilo, benzofuranilo, benzoxepinilo, isooxazolilo, oxazolilo, tiantrenilo, benzotiazolilo, o benzoxazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenotiazinilo, furazanilo, isocromanilo, indolinilo, xantenilo, hipoxantínilo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y pirazolopirimidinilo sustituidos opcionalmente con alquilo o como se describe anteriormente para los grupos alquilo. Ejemplos no limitantes de heterociclos no aromáticos son tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolino, morfolinilo, 1-oxaspiro(4.5)dec-2-ilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, restos azúcar (a saber, glucosa, pentosa,

226 28

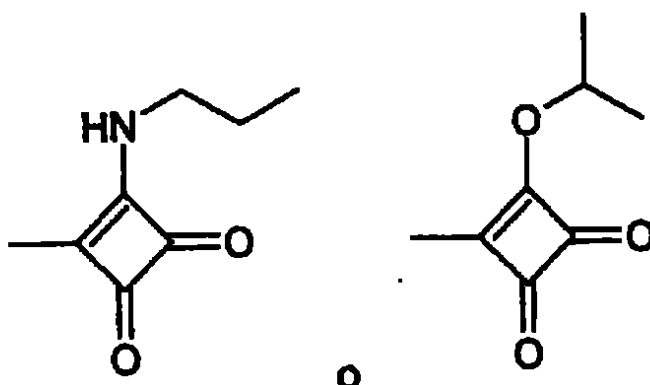
hexosa, ribosa, fructosa, que pueden estar también sustituidos) o los mismos que pueden estar sustituidos opcionalmente con cualquier grupo adecuado con inclusión, pero sin carácter limitante, de uno o más restos seleccionados de alquilo inferior, u otros grupos como se describe anteriormente para los grupos alquilo. El término "heterociclo" incluye 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 de arilo, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclopenteno u otro anillo monocíclico heterocíclico, o en los cuales un grupo monocíclico heterocíclico está puentado 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.

El término "heterociclo-alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, representa un grupo de la fórmula $-R^{13}$ -arilo en la cual R^{13} es C1-12-alquileno lineal o ramificado, o grupos C2-12-alquenileno o alquinileno lineales o ramificados. Ejemplos no limitantes son tiofenometilo, tiofenoetilo, piridilmetilo y piridiletilo.

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



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:



R^8 es arilo, heterociclo, cicloalquilo, aralquilo o -NH-arilo; y G^1 es CO, CH_2 , SO_2 ; R^5 es H, C1-4-alquilo; o -NR⁴R⁵ representa un heterociclo o -N=CR⁹R¹⁰; R^9 es arilo y R^{10} es éter; R^6 es arilo, heterociclo, cicloalquilo o aralquilo.

Usualmente, R^3 es tetrazol, -CN, -CH₂OH o -CO-R⁷; y R^7 es hidroxil, amino, hidroxilamina, un oxi-derivado o un amino-derivado.

Preferiblemente, R^1 es cicloalquilo, arilo, heterociclo aromático o aralquilo.

Preferiblemente, R^2 es -NR⁴R⁵, en cuya fórmula R^4 y R^5 son como se define anteriormente.

Preferiblemente, R^3 es -CO-R⁷, en cuya fórmula R^7 es como se define anteriormente.

Preferiblemente, R^4 es -G¹-R⁸, en cuya fórmula G^1 y R^8 son como se define anteriormente.

Preferiblemente, R^7 es hidroxil, amino, hidroxilamino o un oxi-derivado.

Preferiblemente, G^1 es CO.

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

De modo especialmente preferido, R^1 es diclorofenilo, dimetoxifenilo, nitrofenilo, trifluorofenilo, bromofenilo, 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletilo, metoxifenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, dimetilfenilo, cloro-

nitrofenilo, dicloropiridina, clorofluorofenilo y 2-metoxi-1-naftilo.

De modo especialmente preferido, R^2 es $-NHR^4$, en cuya fórmula R^4 es como se define anteriormente.

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

De modo especialmente preferido, R^7 es hidroxilo, amino o C1-4-alquilo.

10 De modo especialmente preferido, R^8 es o,o'-diclorofenilo, ácido 1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico, 1-((4-metilfenil)sulfonil)piperidin-2-ilo, (2S)-1-((4-metilfenil)sulfonil)octahidrociclopentan-(b)pirrol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)ciclopentilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo, o,o'-clorometilfenilo, (4R)-3-
15 acetil-1,3-tiazolidin-4-ilo, o,o'-dimetoxifenilo, o,o'-dimetilfenilo, o,o'-difluorofenilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo, (2S)-1-(metilsulfonil)piperidin-2-ilo, 2-metiltetrahydrofuran-2-ilo y -NH-arilo.

20 Óptimamente, R^1 es o,o'-diclorofenilo, o,o'-dimetoxifenilo, 2,6-dicloropiridina, o-nitrofenilo, o,o'-clorofluorofenilo, 2-metoxi-1-naftilo y o,o'-cloronitrofenilo.

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

25 Óptimamente, R^7 es hidroxilo o C1-4-alquilo.

Óptimamente, R^8 es o,o'-diclorofenilo, ácido 1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico, 1-((4-metilfenil)sulfonil)piperidin-2-ilo, (2S)-1-((4-metilfenil)sulfonil)octahidrociclopentan(b)pirrol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)ciclopentilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo y o,o'-
30 clorometilfenilo.

Compuestos más preferidos son: (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato de metilo; N-(2,6-diclorobenzoil)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]alanina; ácido (2S)-2-
35 [(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-

229

- quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-([[(4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)quinolin-6-il]propanoico; 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-N-(2,6-dimetoxibenzoil)alanina; 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-N-(2,6-dimetilbenzoil)alanina; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(2-piridin-4-ilquinolin-6-il]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)quinolin-6-il]propanoico; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)quinolin-6-il]propanoato de metilo; ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(2,6-difluorobenzoil)-amino]propanoico; (2S)-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-quinolin-6-il]propanoato de metilo; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-quinolin-6-il]propanoico; ácido (2S)-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-([[(2,6-diclorofenil)amino]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-([[(1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]carbonil]amino]-propanoico; ácido (1R,3S)-3-([[(1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]etil]amino)carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico; ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-(2-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]-

230 /

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-
5 [(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-
10 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-
15 (metilsulfonil)benzoil]amino]-3-{2-[2-nitrofenil]-6-
quinolinil}propanoico; ácido (2S)-2-[[2-cloro-4-(metil-
sulfonil)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)-
20 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-
25 metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il}carbonil]-
amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil}propanoico;
(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[[2-metil-
tetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino}propanoato de metilo;
ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[[2-
30 metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino}propanoico; áci-
do (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[[2-
metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino}propanoico; 2,6-
dicloro-N-[1-[[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil]-
2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]benzamida; N-(2-amino-1-[[2-
35 (2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil)-2-oxoetil)-2,6-
diclorobenzamida; (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-

231
26

il]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)piperidin-2-
il]carbonil)amino]propanoato de metilo; ácido (2S)-3-[2-
(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-
(metilsulfonil)piperidin-2-il]carbonil)amino]propanoico;
5 ácido (2S)-2-([[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-
octahidro-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-3-[2-(2-
clorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-
bromofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-
10 bromofenil)-6-quinolinil]-2-([[(2S)-1-[(4-metilfenil)-
sulfonil]piperidinil]carbonil)amino]propanoico; ácido
(2S)-2-([[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-
metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil)-
amino]-3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido
15 (2S)-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-
quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico; áci-
do (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-[2-cloro-
5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido
(2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-[2-
20 cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico;
ácido (2S)-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-
quinolinil]-2-([[(2S)-1-[(4-
metilfenil)sulfonil]piperidinil]-
carbonil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-([[(2S,3aS,7aS)-
25 1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-
il]carbonil)amino]-3-[2-[2-cloro-5-
(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido
(2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-
[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-
30 [2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil]-
2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]propanoico;
ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)-
amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico;
ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-
35 metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-
cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-

232.7
X

- quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]amino)propanoico; ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]amino)-3-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil]amino)-3-[2-[4-(metilsulfonil)-fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil]amino)-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]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 (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]amino)-3-[2-(2,3-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-dimetoxibenzoil]amino)-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil]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-[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 (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil]amino)-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]-propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil]amino]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil]amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil]amino)-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metil-

233
X

benzoil)amino]-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolin-
il]propanoico y ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-
(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico.

Compuestos muy preferidos son: (2S)-2-[(2,6-
5 diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-
il]propanoato de metilo; N-(2,6-diclorobenzoil)-3-[2-
(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]alanina; ácido (2S)-2-
[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-
10 quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-([[(4R)-3-acetil-1,3-
tiazolidin-4-il]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-
quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)quinolin-6-
il]propanoico; 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-N-
(2,6-dimetoxibenzoil)alanina; 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
15 quinolinil]-N-(2,6-dimetilbenzoil)alanina; ácido 2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloropiridin-4-
il)quinolin-6-il]propanoico; 2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloropiridin-4-
il)quinolin-6-il]propanoato de metilo; (2S)-2-[[2-cloro-
20 4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2,6-
diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato de metilo; ácido
(2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-
diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido (2S)-2-[[2-
25 cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-(2,6-
diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-([[(1-(4-
clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-
diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-
diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-[(4-
30 metilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]carbonil)-
amino]propanoico; ácido (1R,3S)-3-([[(1-carboxi-2-[2-(2,6-
diclorofenil)quinolin-6-il]etil)amino]carbonil]-1,2,2-
trimetilciclopentanocarboxílico; ácido (2S)-2-[(2,6-
difluorobenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-di-
35 clorobenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]-
propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-

234
24

{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-
5 quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-
metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluoro-
fenil)-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-
propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-
10 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-(trifluoro-
metil)fenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-
15 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 2-
[(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-
20 indol-2-il)carbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
quinolinil]propanoico; (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-
quinolin-6-il]-2-[(2-metiltetrahidrofuran-2-
il)carbonil]amino]propanoato de metilo; ácido (2S)-3-[2-
(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(2-
25 metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino]propanoico; N-
(2-amino-1-[(2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il)metil]-2-
oxoetil)-2,6-diclorobenzamida; ácido (2S)-3-[2-(2,6-
diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(2-(2S)-1-(metilsulfonil)-
piperidin-2-il)carbonil]amino]propanoico; ácido (2S)-2-
30 [(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-
indol-2-il)carbonil)amino]-3-[2-(2-bromofenil)-6-
quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([1-(4-
clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino]-3-[2-(2-
nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-[2-
35 (1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil]-2-[(2-
cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]propanoico; ácido

25
[Signature]

(2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-5 [(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-[4-(metilsulfonil)-fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-10 [(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]-15 propanoico; (2S)-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[2,6-diclorobenzoil]amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico y ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico. 20

Los compuestos óptimos son (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-propanoato de metilo; N-(2,6-diclorobenzoil)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]alanina; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)quinolin-6-il]propanoico; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)quinolin-6-il]propanoico; 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-quinolin-6-il]propanoato de metilo; (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-quinolin-6-il]propanoato de metilo; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-quinolin-6-il]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-25

30

35

236 /

quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-(((2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin-2-il)carbonil)amino]propanoico; ácido (1R,3S)-3-([1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]etil]amino)carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentano-carboxílico; 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-diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-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)-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 2-([[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il)carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico y ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico.

En todas las oportunidades mencionadas 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 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 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, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y análogos.

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.

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.

Muchos de los compuestos de fórmula I y algunos de sus compuestos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, utili-

zándose dicha notación R y S en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30.

5 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).

10 Adicionalmente, ciertos compuestos de fórmula I que contienen grupos alquénilo pueden existir como isómeros Z (del alemán "zusammen") o E (del alemán "entgegen"). En cada caso, la invención incluye tanto mezclas como isómeros separados individuales.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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 portador, manteniéndose o volviéndose dicho compuesto farmacológica-
35 mente 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, 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), alcoxicarbonilo (tales como etoxicarbonilo), trialkilsililo (tales como trimetil- y trietilsililo), monoésteres formados con 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 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. 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 y arilo. Ejemplos no limitantes son metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), 9-(2-sulfo)-fluorenilmetoxicarbonilo, 9-(2,7-dibromo)-fluorenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxicarbonilo (Troc), 2-feniletoxicarbonilo, 2-cloro-etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, bencenosulfenilo, 2-nitrobencenosulfenilo, tosilo, bencenosulfonilo, metilo, terc-butilo, alilo, bencilo, bis(4-metoxifenil)metilo o 2,4-dinitrofenilo. Para más detalles concernientes a métodos de desprotección, véase "Protective Groups in Organic Chemistry", J.F.W. Omie, Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973 y "Protective Groups in

Organic Synthesis", Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

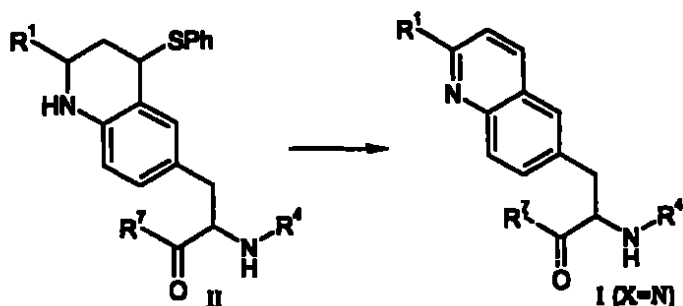
La presente invención se refiere también a procesos para preparar los compuestos de fórmula I.

5 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.

10 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 sustituyentes, "=" significa "es", y "≠" significa "es distinto de".

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

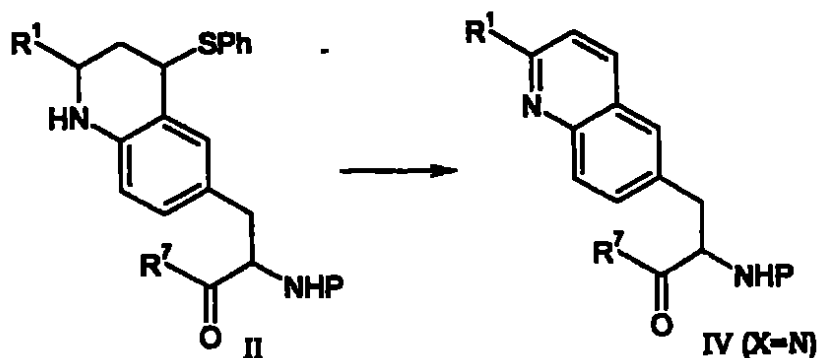
Los compuestos de fórmula I en los cuales $X = N$, $R^1 \neq$ oxi-derivado, $R^2 = -NHR^4$, en cuya fórmula R^4 tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente para los compuestos de la fórmula general I, y $R^3 = -COR^7$, con $R^7 = OH$ o un oxi-derivado, se pueden preparar por oxidación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



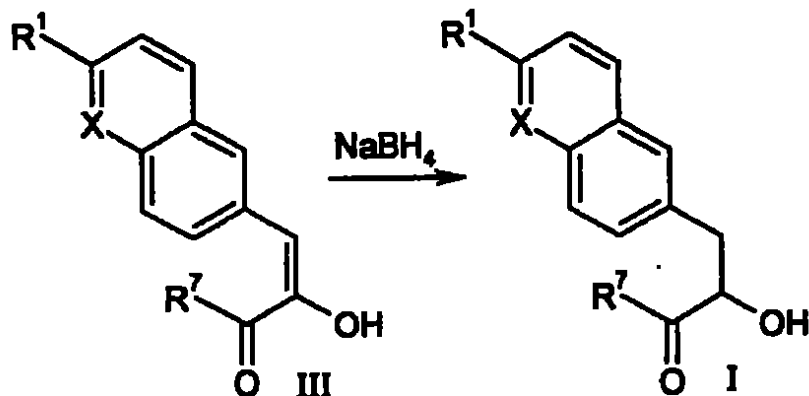
25 en cuyas fórmulas R^1 , R^2 y R^4 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente y Ph representa un grupo fenilo.

5 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. La eliminación

10 siguiente se lleva a cabo en una mezcla dioxano/ H_2O , a una temperatura comprendida entre 40 y 80°C.
Los compuestos de fórmula IV en la cual $\text{X} = \text{N}$, $\text{R}^1 \neq$ oxi-derivado, $\text{R}^2 = -\text{NHR}^4$, en cuya fórmula R^4 es P, siendo P un grupo protector, y $\text{R}^3 = -\text{COR}^7$, con $\text{R}^7 = \text{OH}$ o un oxi-derivado, se pueden preparar de acuerdo con el mismo procedimiento:



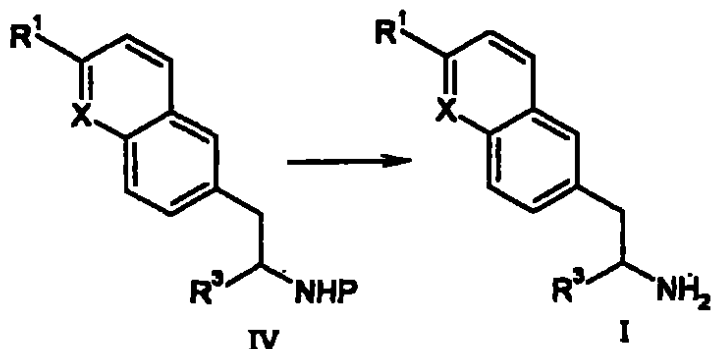
15 Los compuestos de fórmula I en la cual $\text{R}^2 = \text{OH}$ y $\text{R}^3 = -\text{COR}^7$, con $\text{R}^7 =$ oxi-derivado, se pueden preparar por reducción de un compuesto de fórmula III de acuerdo con la ecuación:



212

Esta reacción 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 $R^2 = -NH_2$ y $R^3 = -COR^7$, siendo R^7 hidroxí o un oxi-derivado, se pueden obtener por desprotección de compuestos de fórmula IV en la cual $R^2 = NHP$, siendo P un grupo protector, de acuerdo con la ecuación:



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 $R^3 = -COOH$ se pueden preparar por hidrólisis del compuesto de fórmula I correspondiente en la cual $R^3 = -COR^7$, 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.

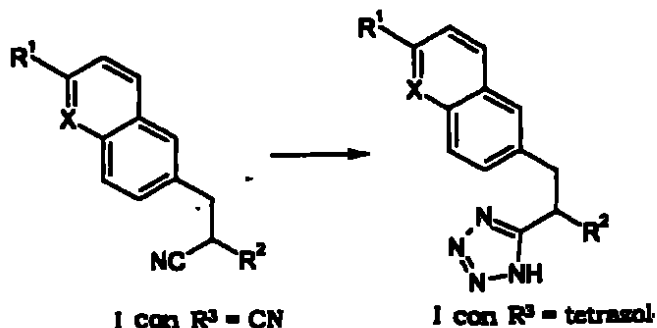
Los compuestos de fórmula I en la cual $R^3 = -COR^7$, con $R^7 =$ amino-derivado, se pueden preparar por reacción del compuesto correspondiente de fórmula I en la cual $R^3 = -COOH$ con una amina:

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 $R^3 = -CN$ se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de fórmula I en la cual $R^3 = -CONH_2$.

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

10 Los compuestos de fórmula I en la cual $R^3 =$ tetrazol se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de fórmula I en la cual $R^3 =$ 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.

15 Los compuestos de fórmula I en la cual $R^3 = -CH_2OH$ se pueden preparar por reducción del compuesto correspondiente de fórmula I en la cual $R^3 = -COR^7$, 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.

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

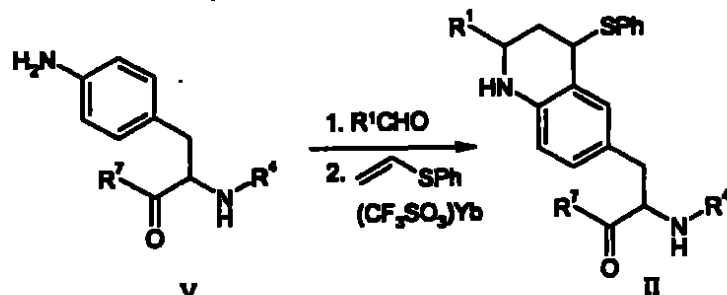
25 Los compuestos de fórmula I en la cual $R^2 = -NHR^4$ y $R^3 = -COR^7$, siendo R^7 un oxi-derivado, se pueden preparar por acilación, sulfonilación o alquilación del compuesto

30

correspondiente de fórmula I en la cual $R^2 = NH_2$. Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

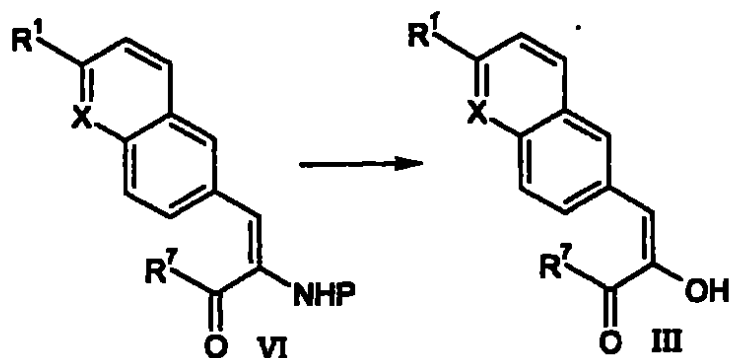
- 5 Los compuestos de fórmula I en la cual $R^2 = -OR^4$ y $R^3 = -COR^7$, siendo R^7 un oxi-derivado, se pueden preparar por alquilación o acilación del compuesto correspondiente de fórmula I en la cual $R^2 = OH$. Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido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

10 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:



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

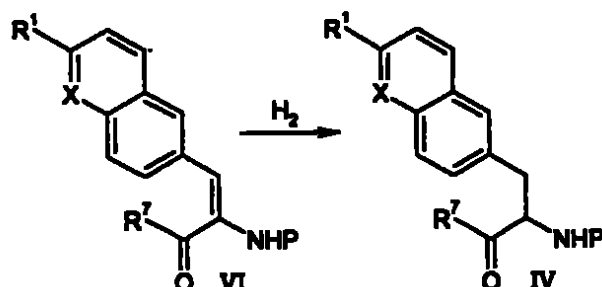
- 20 Los compuestos de fórmula III se pueden preparar por desprotección e hidrólisis de un compuesto de fórmula VI de acuerdo con la ecuación:



Esta desprotección seguida por hidrólisis de la enamina resultante se puede llevar a cabo de acuerdo con el

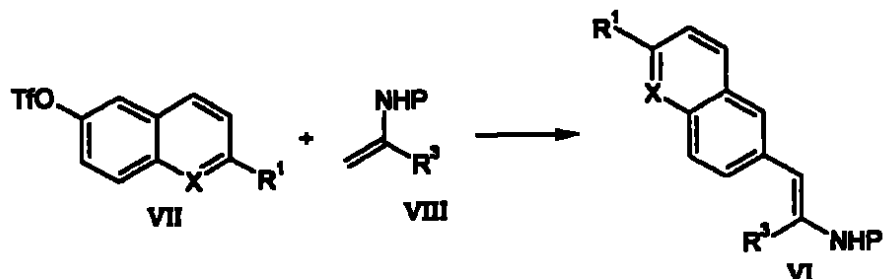
procedimiento descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis", Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

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



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.

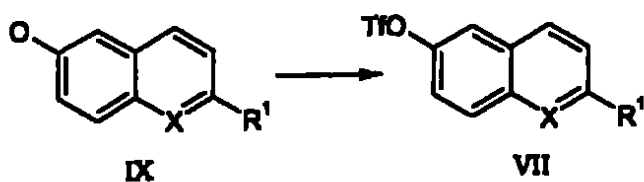
Los compuestos de fórmula VI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula VII con un derivado de fórmula VIII de acuerdo con la ecuación:



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

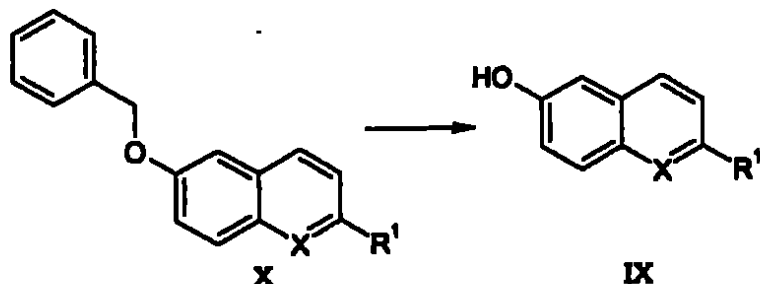
Los compuestos de fórmula VIII están disponibles comercialmente o, cuando $R^3 = -COR^7$, se pueden preparar por deshidratación de derivados éster de 3-hidroxipropanoato protegidos en 2-amino, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en K. Goodall et al., J. Chem. Res. Synop. (2000), 2, 54-55.

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



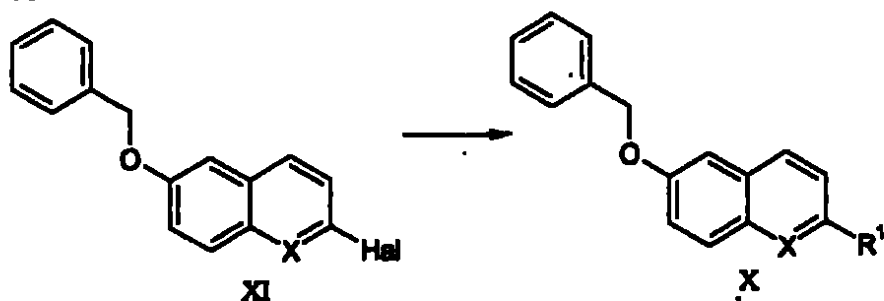
5 Esta reacción se puede llevar a cabo por ejemplo de acuerdo con los procedimientos descritos en H. Kosuki et al., *Synthesis* (1990), 12, 1145-1147; K. Koch, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1216-1218 o V. Drachsler et al., *Synlett* (1998), 11, 1207-1208.

10 Para la síntesis de derivados de fórmula IX, un derivado de fórmula X se puede desproteger sea por hidrogenación catalítica (cuando R^1 = oxi-derivado) o por tratamiento con BBr_3 (cuando $R^1 \neq$ oxi-derivado) de acuerdo con la ecuación:



15 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.

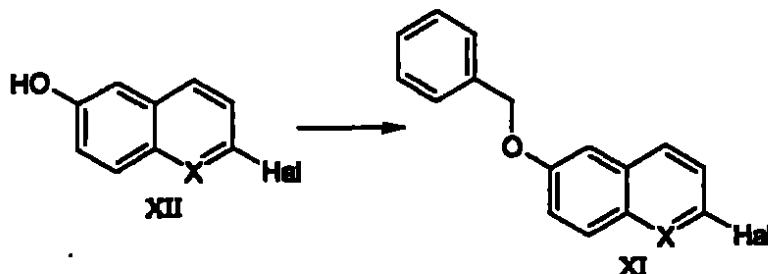
20 Para la síntesis de derivados de fórmula X, un derivado de fórmula XI en la cual Hal = Cl o Br se modifica, sea con derivados borónicos ($R^1 \neq$ oxi-derivado) o por reacción con alcohol (R^1 = oxi-derivado) de acuerdo con la ecuación:



247

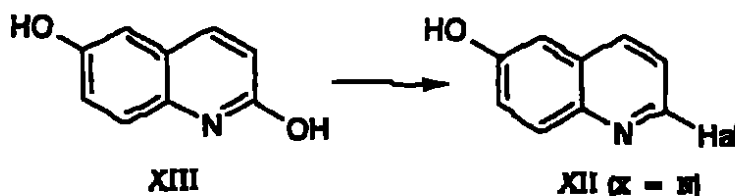
Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en N.M. Ali et al., Tetrahedron (1992), 48, 8117-8126.

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:



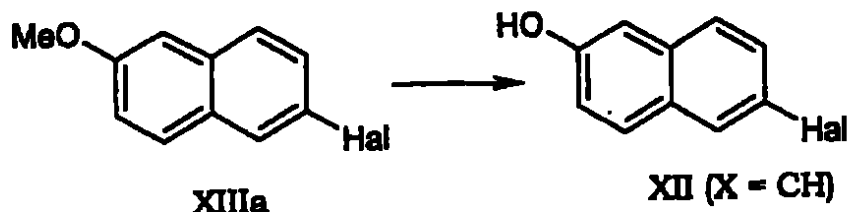
10 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

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 $POCl_3$ o $POBr_3$, de acuerdo con la ecuación:



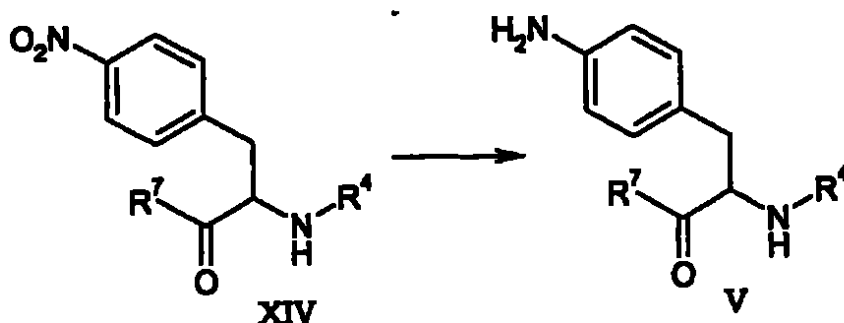
15 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en Y. Tagawa et al., Heterocycles (1998), 48, 2379-2387 o en M. Fernández et al., Heterocycles (1994), 38, 2615-2620.

20 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 BBr_3 , 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.

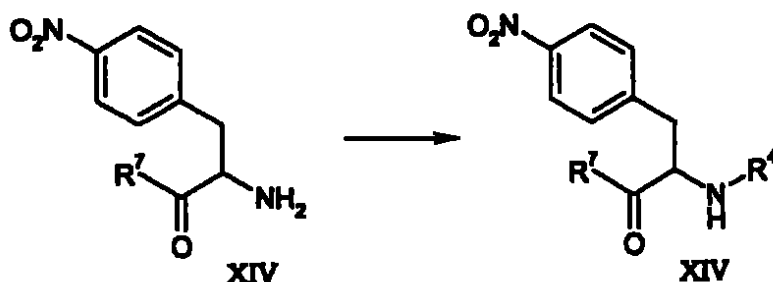
5 Los compuestos de fórmula V se pueden preparar por reducción de un compuesto de fórmula XIV, sea por hidrogenación catalítica ($R^7 \neq$ O-Resina Wang) o por tratamiento con $SnCl_2$ ($R^7 =$ O-Resina Wang) de acuerdo con la ecuación:



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
 15 unidos a la Resina Wang.

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
 20 $R^4 = H$ se somete a alquilación, acilación o sulfonilación de acuerdo con la ecuación:



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

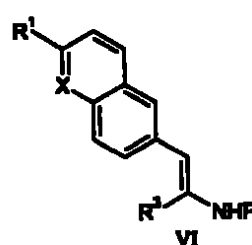
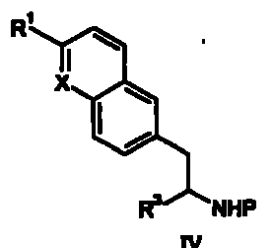
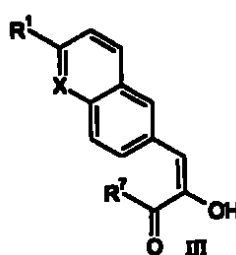
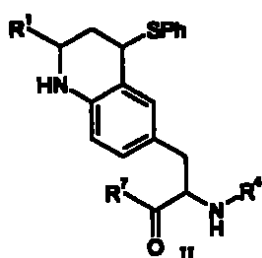
Cuando en la fórmula XIV, $R^2 = NH_2$ y $R^3 = -COR^7$, con $R^7 =$ oxi-derivado, el compuesto correspondiente de fórmula XIV en la cual $R^7 =$ hidroxí se esterifica. Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

El compuesto de fórmula XIV en la cual $R^2 = NH_2$ y $R^3 = -COR^7$, con $R^7 = O\text{-Resina Wang}$, se puede obtener por desprotección del compuesto correspondiente de fórmula XIV en la cual $R^2 = NHP$, siendo P un grupo protector, y $R^7 = O\text{-Resina Wang}$. Esta transformación se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por las personas expertas en la técnica.

Cuando los compuestos de fórmula I presentan uno o 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 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 separación cromatográfica en fase quiral en modo inverso o preferi-

blemente en modo directo. Alternativamente, 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, III, IV o VI, en los cuales los sustituyentes R y los grupos protectores P se definen como anteriormente.



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; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]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; 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)-

51

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]propano-
 oato de metilo; (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-
 5 (2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 6-quinolinil]propanoato de metilo; (2R)-2-[(2,6-
 diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenil-
 sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de
 metilo; 2-(benzoilamino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-
 10 (fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propano-
 oato de metilo; 2-[(2,6-diclorobenzil)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)-
 15 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-di-
 cloro-4-piridinil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-
 20 6-quinolinil]propanoato de metilo y 2-[(2,6-dicloro-
 benzoil)amino]-3-[4-(fenilsulfanil)-2-(4-piridinil)-
 1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo.

Preferiblemente, el compuesto intermedio de síntesis
 de fórmula III es 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-
 25 2-hidroxi-2-propenoato de metilo.

Preferiblemente, los compuestos intermedios de
 síntesis de fórmula IV se seleccionan del grupo
 constituido por 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-
 diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-
 30 [(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-
 quinolinil]propanoato de metilo; (2R)-2-[(terc-
 butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolin-
 il]propanoato de metilo; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-
 3-(2-fenil-6-quinolinil)propanoato de metilo; 2-[(terc-
 35 butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinol-
 inil]propanoato de metilo; 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-butoxicarbon-
il)amino]-3-(2-metoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo y
5 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propano-
oato de metilo.

Preferiblemente, los compuestos intermedios de
síntesis de fórmula VI se seleccionan del grupo
constituido por 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-
10 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-(2,6-diclorofenil)-6-
15 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 refie-
re también a los compuestos intermedios de síntesis se-
leccionados del grupo constituido por 2-[(2,6-
20 diclorobenzoil)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de meti-
lo; 3-(4-aminofenil)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-
propanoato de metilo; 6-(benciloxi)-2-cloroquinolina; 6-
(benciloxi)-2-fenoxiquinolina; 2-fenoxi-6-quinolinol;
trifluorometanosulfonato de 2-fenoxi-6-quinolinilo; 6-
25 (benciloxi)-2-(2,6-diclorofenil)quinolina y 2-(2,6-di-
clorofenil)-6-quinolinol; trifluorometanosulfonato de 2-
(2,6-diclorofenil)-6-quinolinilo; 2-(benciloxi)-6-(2,6-
dimetoxifenil)naftaleno y 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftol
y trifluorometanosulfonato de 6-(2,6-dimetoxifenil)-2-
30 naftilo.

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

Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la inven-
35 ción son útiles para el tratamiento de asma, rinitis
alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria,

psoriasis, urticaria, prurito, eczema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y aterosclerosis.

5 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.

10 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 ejemplo asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis,
15 alergia alimentaria, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y aterosclerosis.

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, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y aterosclerosis.
20 Los compuestos exhiben esta actividad biológica por inhibición de la interacción VCAM/VLA-4.

Los individuos que precisan tratamiento para una condición inflamatoria dependiente de VLA-4, preferiblemente asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis,
30 alergia alimentaria, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y aterosclerosis, pueden tratarse por administración al paciente de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos identificados anteriormente o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable
35 de los mismos en un vehículo o diluyente farmacéuticamen-

te aceptable para reducir la formación de radicales oxígeno. Los materiales activos se pueden administrar por cualquier vía 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.

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 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, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y aterosclerosis.

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, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y 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.

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 alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple 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 ex-

250
presa 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.

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 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 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 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 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.

A este fin, el ingrediente activo puede mezclarse con un diluyente inerte o un vehículo no tóxico y farma-

257 260

céuticamente aceptable tal como almidón o lactosa. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas pueden contener también un ligante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, un desintegrante tal como ácido algínico, 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.

10 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 tales como soluciones o suspensiones
15 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.

25 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
35 médica del paciente, así como del método de administra-

ción. 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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:

30 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
35 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 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- d_6 (o CDCl_3). 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:

10 - 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, H_3PO_4 (5/95/0,001, v/v/v)) hasta 100% disolvente B (acetonitrilo, agua, H_3PO_4 (95/5/0,001, v/v/v)) en 6 min
15 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, H_3PO_4 (15/85/0,001M, v/v/M)) a 100% disolvente B (MeOH, agua, H_3PO_4 (85/15/0,001M, v/v/M)) en 10 min, con
20 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.

25 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.

30 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.
35

Condiciones de MS

10/260

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.

105
261

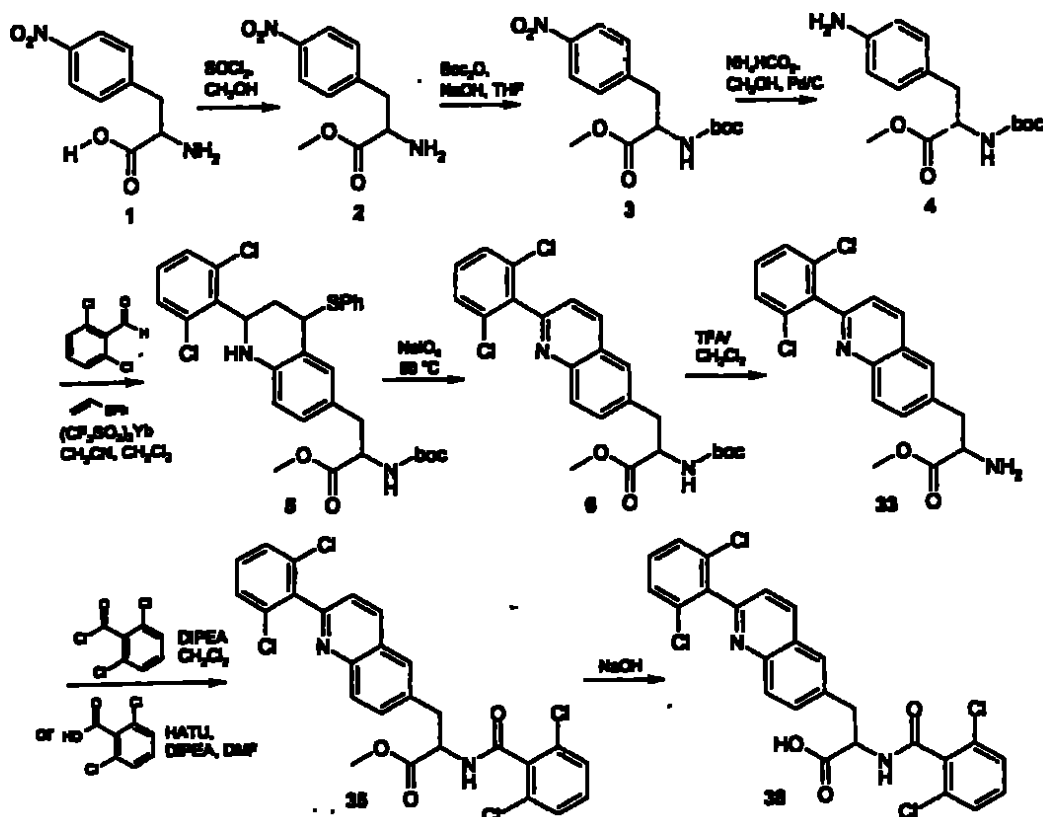
En los ejemplos se utilizan las abreviaturas siguientes:

aa	Aminoácido
Ac	-C(=O)CH ₃
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
CH ₃ CN	Acetonitrilo
ClCOOEt o ClCO ₂ Et	Cloroformiato de etilo
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
Equ.	Equivalente
Et ₃ N	Trietilamina
HATU	Hexafluorofosfato 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

- 5 Ejemplo 1. Derivados de quinolinilo: síntesis racémica.
- 1.1 Síntesis de N-(2,6-diclorobenzoil)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]alanina 38.

252
187

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 SOCl₂ (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 CH₂Cl₂.
10 La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. 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

263
108

(5 ml/g). Se añade lentamente a la solución Boc_2O (1,2 equ.) solubilizado en THF (2 ml/g). Se agita la 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 MgSO_4 y se evapora a sequedad. No se necesita purificación adicional alguna.

Rendimiento: 100%.

MS (MH^+): 325.

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

A una solución de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo 3 (69,4 g) y NH_4HCO_2 (6,5 equ.) en CH_3OH (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 el disolvente. El residuo se diluye en AcOEt y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se evapora a sequedad. No es necesaria purificación adicional alguna.

Rendimiento: 100%.

MS (MH^+): 285.

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

Se añade 3-(4-aminofenil)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoato de metilo 4 (38,2 g) solubilizado en una mezcla 50/50 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, a la temperatura ambiente, a una mezcla de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0,05 equ.) y MgSO_4 (3 equ.) en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50/50, 400 ml). Se añade luego 2,6-diclorobenzaldehído sólido (1,1 equ.) y después de 2 h, 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-[(terc-

264
174

butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenil-sulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo 5.

Rendimiento: 81%.

5 MS (MH⁺): 587/589/591.

De manera análoga se pueden sintetizar 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-fenil-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo y 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo.

10

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 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.

20

25

Rendimiento: 88%.

MS (MH⁺): 475/477.

De manera análoga, se pueden sintetizar 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-fenil-6-quinolinil)propanoato de metilo y 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo.

30

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

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 la mezcla se agita a TA durante 6 h. Después de evapora-

35

265
110

ción del disolvente, el residuo se tritura en dietil-éter y se enfría a 5°C. El producto sólido 33 se obtiene por filtración.

Rendimiento: 89%.

5 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 durante 2 h. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre 15 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%.

MS (MH⁺): 547/549.

20 1.1.8 Síntesis de N-(2,6-diclorobenzoyl)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]alanina 38:

Se solubiliza 2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 35 (0,2 g) en CH₃CN/H₂O/NaOH 0,1N (4 ml/0,22 ml/3,65 ml). 25 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 se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromato- 30 grafía en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH cc (90/10/1) como eluyente.

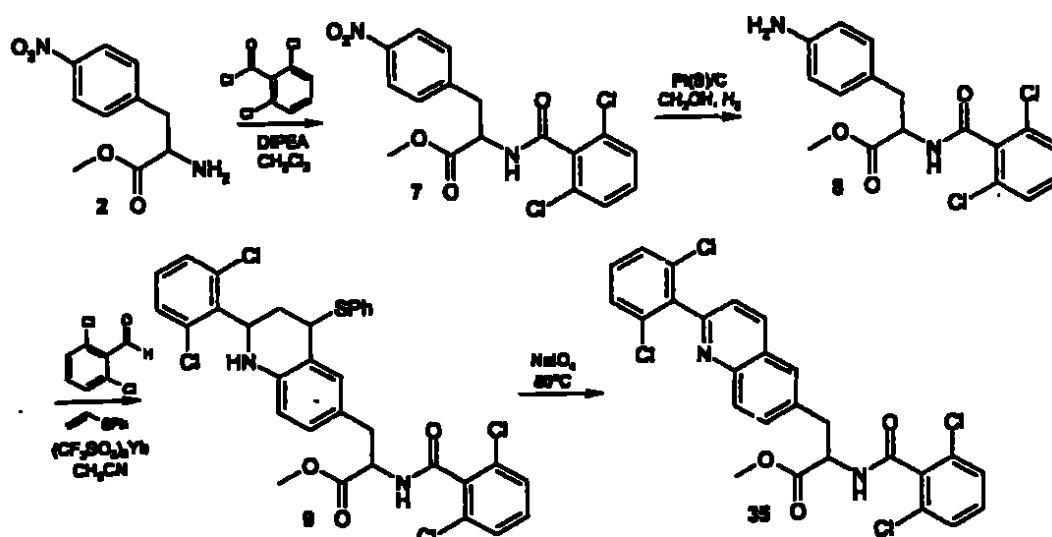
Rendimiento: 77%.

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:

Esquema 2:

266
///



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 CH_2Cl_2 (40 ml) se añade, a 0°C, cloruro de 2,6-diclorobenzoylo (7,71 g) disuelto en CH_2Cl_2 (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 se lava una vez con NaHCO_3 al 5% (150 ml), una vez con agua, una vez con KHSO_4 al 10% (150 ml) y una vez con salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se evapora. No es necesaria purificación adicional alguna.

Rendimiento: 96%.

MS (MH^+): 387/399/401.

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

Se solubiliza 2-[(2,6-diclorobenzoyl)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-

270
267

aminofenil)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoato de metilo 8.

Rendimiento: 100%.

MS (MH⁺): 367/369/371.

- 5 1.2.3 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo 9:

10 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 método descrito para el compuesto 5 en el Esquema 1.

Rendimiento: 81%.

MS (MH⁺): 659/661.

- 15 De manera análoga se pueden sintetizar 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 y 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[4-(fenilsulfanil)-2-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo.

- 30 1.2.4 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 35:

35 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.

268
213

MS (MH⁺): 547/549/551.

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

5 1.3.1 Síntesis de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-piperidinilcarbonil]amino]propanoato de metilo 45:

10 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.

15 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:

20 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 de salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. 25 El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/CH₃OH (99,5/0,5) como eluyente para dar 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)-sulfonil]piperidinil]carbonil)amino]propanoato de metilo 46.

30 Rendimiento: 72%.

MS (MH⁺): 640/642.

1.3.3 Síntesis de ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]carbonil)amino]propanoico 90:

35 A 455 mg de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[[[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil)-

~~1/1~~
269

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 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)quinolin-6-il]-2-[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin-2-il)-carbonil)amino]propanoico 90.

Rendimiento: 82%.

MS (MH⁺): 626/628/630.

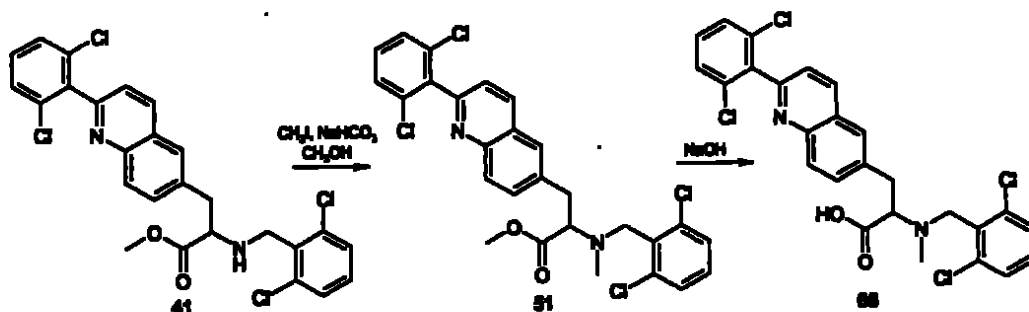
1.4 Síntesis de ácido 2-[[1-(2,6-diclorofenil)(etoxi)-metileno]amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico 64.

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.

MS (MH⁺): 561/563.

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

Esquema 3:



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

A 100 mg de (2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo) 41 en

270
/ /

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 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 (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.

Rendimiento: 43%.

MS (MH⁺): 547/549/551.

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

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)quinolin-6-il]propanoico 66.

Rendimiento: 65%.

MS (MH⁺): 533/535/537.

1.6 Síntesis de ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(2-hidroxibenzoil)amino]propanoico 71.

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

Rendimiento: 67%.

MS (MH⁺): 481/483/485.

271
116

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

5 1.7.1 Síntesis de 2-([[(2,6-dicloroanilino)carbonil]-
amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propano-
ato de metilo 52:

10 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 so-
lución se agita a TA y se reduce a la mitad por evapora-
ción. El residuo sólido se filtra y se lava con CH₂Cl₂ y
hexano para dar un polvo blanco que se recristaliza en
15 CH₃CN caliente. El compuesto se purifica sobre gel de sí-
lice utilizando CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5 como eluyente. El
polvo blanco obtenido se lava una vez más con CH₃CN para
dar 2-([[(2,6-dicloroanilino)carbonil]amino)-3-[2-(2,6-
diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 52.

Rendimiento: 36%.

MS (MH⁺): 562/564/566.

20 1.7.2 Síntesis de ácido 2-([[(2,6-diclorofenil)amino]-
carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-
il]propanoico 87.

25 La hidrólisis de 2-([[(2,6-dicloroanilino)carbonil]-
amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de
metilo 52 como se describe en 1.3.3 da ácido 2-([[(2,6-
diclorofenil)amino]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofen-
il)quinolin-6-il]propanoico 87.

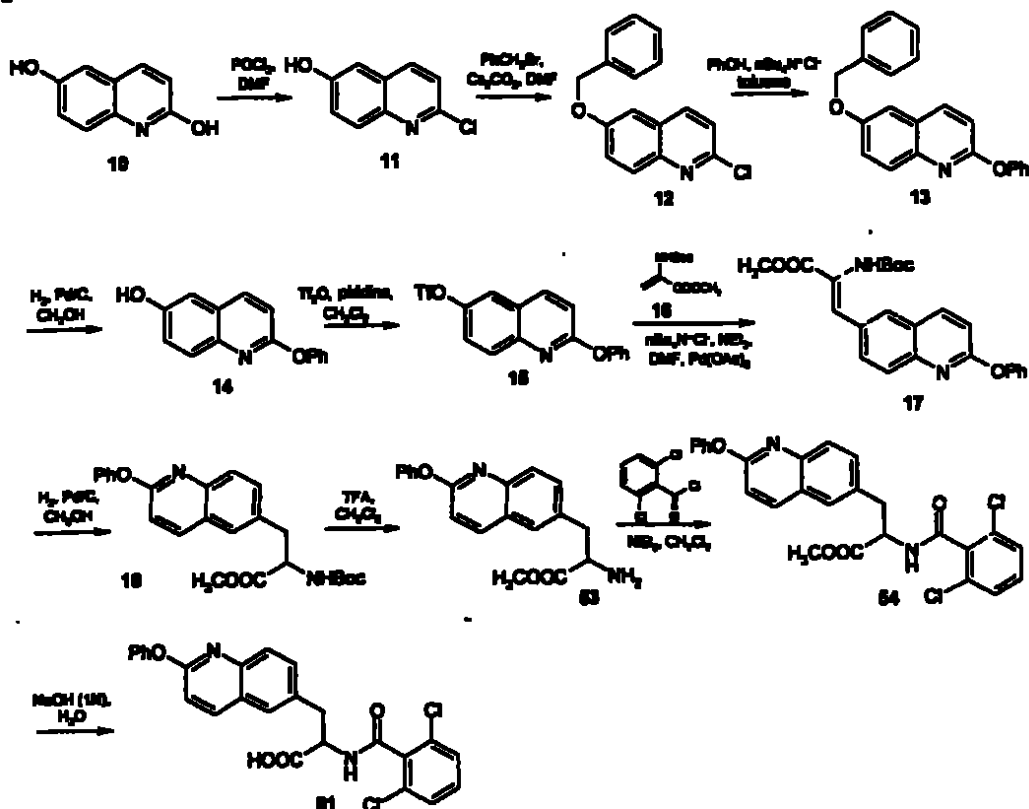
Rendimiento: 58%.

MS (MH⁺): 548/550/552.

30 1.8 Síntesis de N-(2,6-diclorobenzoil)-3-(2-fenoxi-6-
quinolinil)alanina 81.

232
11/1

Esquema 4:



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

Una solución de 2,6-quinolinadiol 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.

Rendimiento: 98%.

MS (MH⁺): 180.

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

A una solución de 2-cloro-6-quinolinol 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

223
118

(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.

5 Rendimiento: 94%.

MS (MH⁺): 170.

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

10 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 tetrabutylamonio (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.

20 Rendimiento: 70%.

MS (MH⁺): 328.

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

25 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.

30 Rendimiento: 61%.

MS (MH⁺): 238.

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

35 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 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 NaHCO₃. La solución se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando AcOEt/éter de petróleo 10/90 como eluyente.

10 Rendimiento: 87%.

MS (MH⁺): 370.

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 CH₂Cl₂ (15 ml) se añaden 3,04 ml de cloruro de mesilo. Se añade luego NEt₃ (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 CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando AcOEt/ciclohexano 20/80 como eluyente para dar 16 como un aceite.

25 Rendimiento: 93%.

MS (MH⁺): 202.

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

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).

Las fases orgánicas se secan sobre MgSO_4 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.

5 Rendimiento: 91%.

MS (MH^+): 421.

De manera análoga se pueden sintetizar 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo y 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-metoxi-6-quinolinil)-2-propenoato de metilo.

10

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

A una solución de 2-2-[(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 H_2 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.

15

20

Rendimiento: 82%.

25

MS (MH^+): 423.

De manera análoga se pueden sintetizar 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(4-clorofenoxi)-6-quinolinil]-propanoato de metilo y 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-metoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo.

30

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-butoxicarbonil)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

35

276
121

lentemente 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 NaHCO₃ (5%). La fase acuosa se extrae con AcOEt (4 x 5 ml). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice utilizando (CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10 + 5% NEt₃) 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-diclorobenzoil)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 CH₂Cl₂ (5 ml) bajo argón se añade NEt₃ (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 NaHCO₃ (5 ml), la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄, 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-diclorobenzoil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo 54.

Rendimiento: 91%.

MS (MH⁺): 495.

1.8.11 Síntesis de N-(2,6-diclorobenzoil)-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)alanina 81:

Se añade 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo 54 a una mezcla de 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

277
280
1/2/2

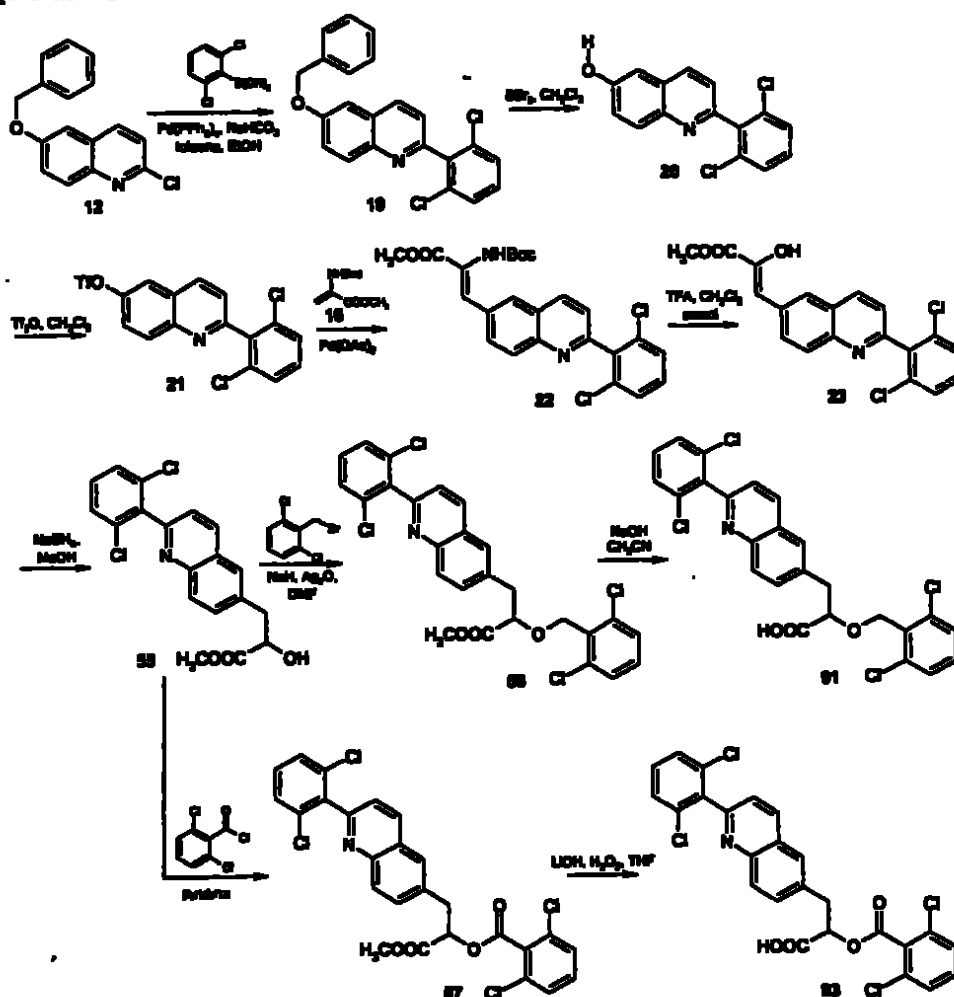
AcOEt (2 x 5 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan a vacío. El residuo resultante se lava con 5 ml de pentano para dar N-(2,6-diclorobenzoyl)-3-(2-fenoxi-6-quinolinil)alanina **81** como un polvo blanco.

Rendimiento: 82%.

MS (MH^+): 481.

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

Esquema 5:



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

278
✓

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 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 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.

Rendimiento: 62%.

MS (MH^+): 380.

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

A una solución de 6-(benciloxi)-2-(2,6-diclorofenil)quinolina 19 (2,5 g) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añaden, a 0°C, 20 ml de BBr_3 (1M en CH_2Cl_2). 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). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 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%.

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 CH_2Cl_2 (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 NaHCO_3 (20 ml). La fase acuosa se extrae con AcOEt

(3 x 20 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan a sequedad. El sólido resultante 21 se utiliza en el paso siguiente sin purificación ulterior.

5 Rendimiento: 100%.

MS (MH^+): 422.

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

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

Rendimiento: 77%.

MS (MH^+): 473.

25 1.9.5 Síntesis de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxi-2-propenoato de metilo 23:

30 A una solución de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-propenoato 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.

Rendimiento: 53%.

MS (MH⁺): 374.

5 1.9.6 Síntesis de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxipropanoato de metilo 55.

A una solución de 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxi-2-propenoato de metilo 23 (0,38 g) en CH₃OH (2 ml) se añade, a 0°C, NaBH₄ (36 mg). La solución se agita durante 5 h. Se añade una solución saturada de NaHCO₃, 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 MgSO₄ y se concentran. El residuo se purifica 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.

Rendimiento: 65%.

MS (MH⁺): 377.

20 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.

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

Rendimiento: 69%.

MS (MH⁺): 521.

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

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-diclorobenzoylo (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 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.

1.9.10 Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoyl)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

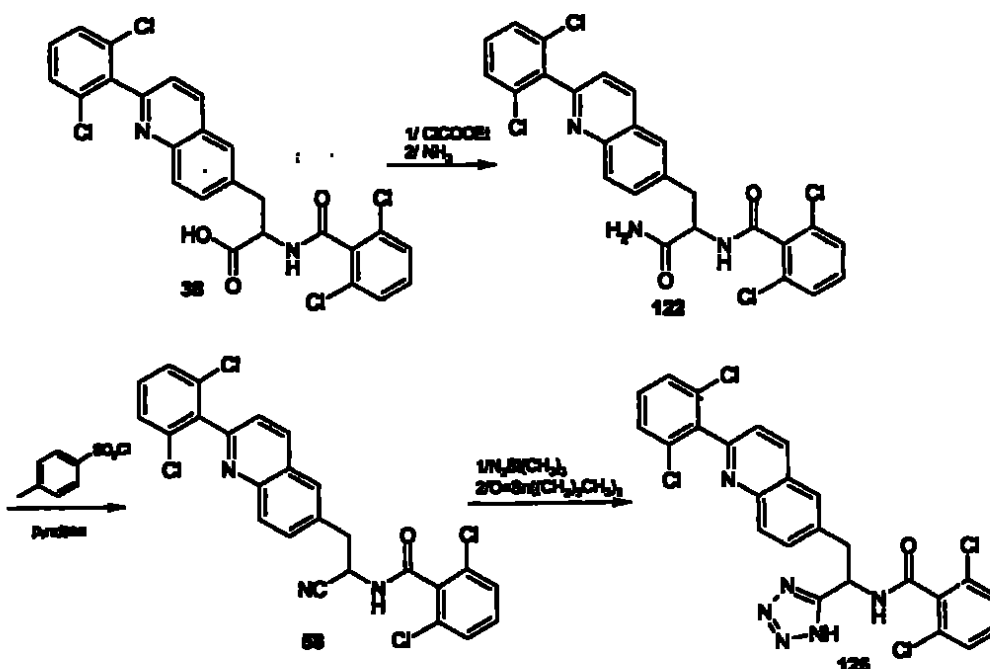
(1M) y 0,5 ml de H₂O₂ (30%). La solución se agita luego a la temperatura ambiente durante 18 h. Después de adición de 10 ml de KHSO₄ (10%), se evapora el THF. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan a vacío. El residuo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

Rendimiento: 93%.

MS (MH⁺): 534.

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

Esquema 6:



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

Se enfría a -20°C N-(2,6-diclorobenzoyl)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]alanina 38 (2,12 g) en THF seco (15 ml). Se añaden NEt₃ (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 NH₃ 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 CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5) como eluyente para dar N-(2-amino-1-
5 {2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil}-2-oxoetil)-2,6-diclorobenzamida 122.

Rendimiento: 55%.

10 MS (MH⁺): 532/534.

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-
15 {2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]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 3 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
20 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%.

30 MS (MH⁺): 514/516.

1.10.3 Síntesis de 2,6-dicloro-N-[2-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-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)
35 se añaden trimetilsilil-azida (184 µl) y óxido de dibu-

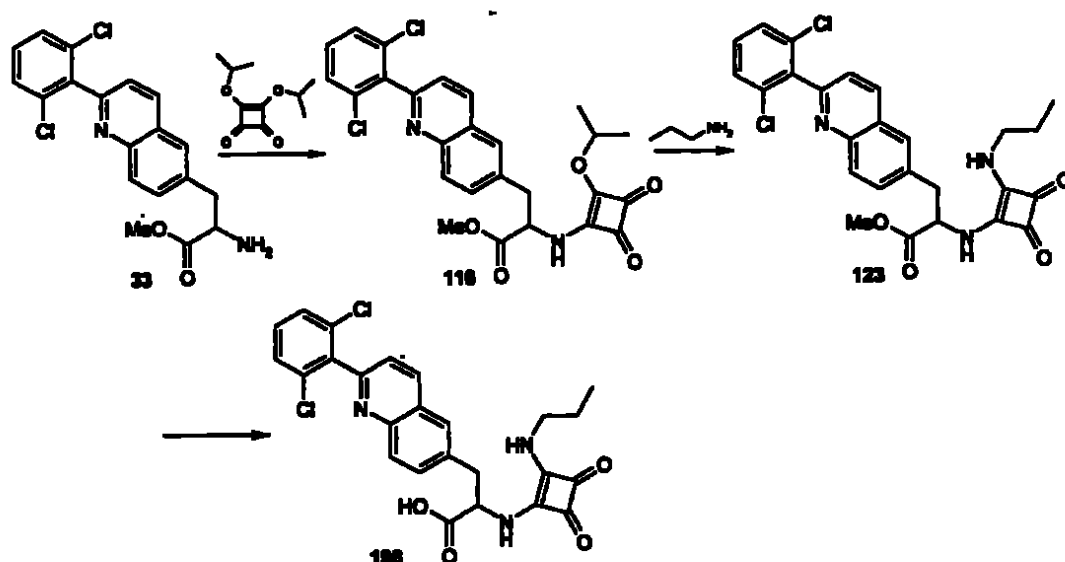
tilestaño (17 mg). La solución se calienta a reflujo durante una noche, y se evapora luego a vacío. El residuo resultante se purifica dos veces sobre gel de sílice utilizando una vez $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 85/15 como eluyente y la
 5 segunda vez $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}-10\% \text{NH}_4\text{OH})$ 85/15 para dar 2,6-dicloro-N-[2-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]benzamida 126.

Rendimiento: 36%.

MS (MH^+): 557/559.

10 1.11 Síntesis de ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[[3,4-dioxo-2-(propilamino)ciclobut-1-en-1-il]amino]propanoico 198.

Esquema 7:



15 1.11.1 Síntesis de 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(2-isopropoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-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,
 20 1,51 g) en CH_3OH (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 utili-

285

zando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (99,2/0,8) como eluyente para dar 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(2-isopropoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino]propanoato de metilo 116.

Rendimiento: 57%.

5 MS (MH^+): 513/515/517.

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

10 A 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(2-isopropoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino]propanoato de metilo 116 (690 mg) en CH_3OH (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 CH_3OH da un residuo en DMF que se diluye en agua (200 ml)
15 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 durante 48 h; y se vierte luego en agua. Se evapora la DMF y el sólido
20 resultante se filtra, se lava con agua y se seca. El producto se purifica por HPLC/MS (eluyente: CH_3CN /agua/TFA, gradiente de 8 minutos desde respectivamente 5/95/0,1 a 95/5/0,1). Se evapora el CH_3CN y se añade agua al residuo. El sólido resultante se filtra y se seca para dar 3-
25 [2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(3,4-dioxo-2-(propilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino]propanoato de metilo 123.

Rendimiento: 10%.

MS (MH^+): 512/514/516.

30 1.11.3 Síntesis de ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(3,4-dioxo-2-(propilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino]propanoico 198.

La hidrólisis básica de 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(3,4-dioxo-2-(propilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino]propanoato de metilo 123 para dar ácido 3-
35 [2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(3,4-dioxo-2-

286

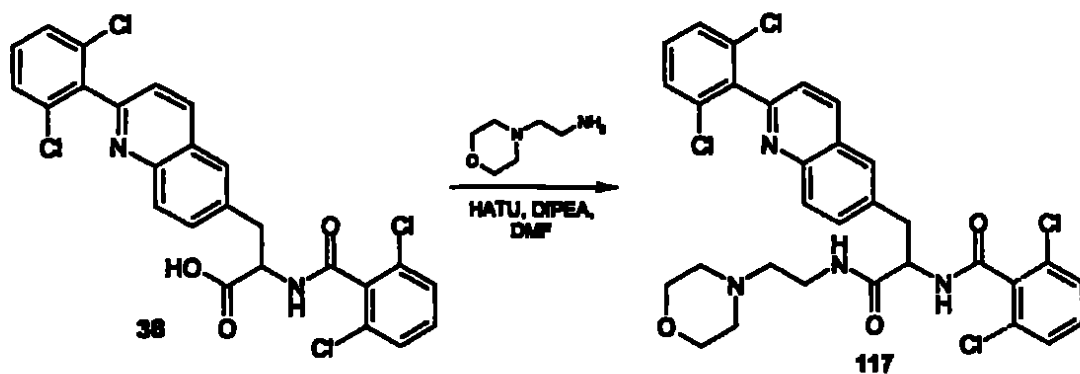
(propilamino)ciclobut-1-en-1-il]amino}propanoico 198 sigue el procedimiento descrito en 1.3.3.

Rendimiento: 80%.

MS (MH⁺): 498/500/502.

- 5 1.12 Síntesis de 2,6-dicloro-N-{1-([2-(2,6-dicloro-fenil)quinolin-6-il]metil)-2-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-2-oxoetil}benzamida 117.

Esquema 8:



- 10 La transformación de N-(2,6-diclorobenzoyl)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]alanina 38 en 2,6-dicloro-N-{1-([2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil)-2-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-2-oxoetil}benzamida 117 obedece a las mismas condiciones que la transformación del compuesto 33 en el compuesto 35 (Esquema 1).
- 15

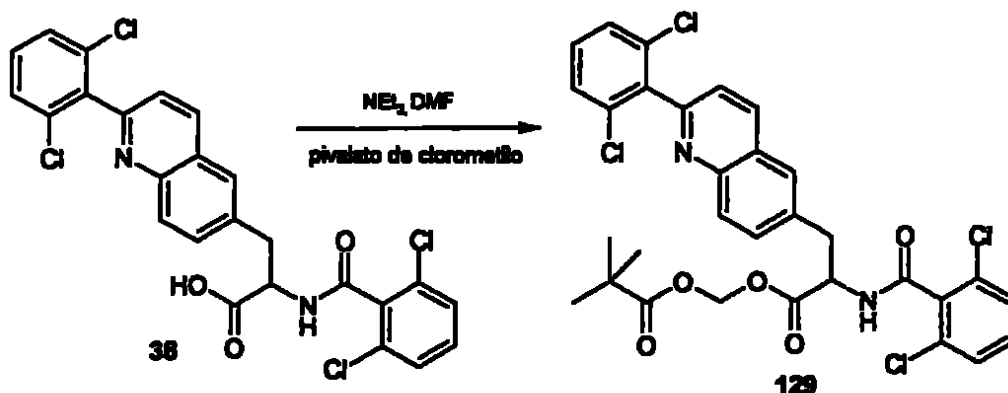
Rendimiento: 48%.

MS (M+H⁺): 645/647/649.

- 1.13 Síntesis de pivalato de ({2-[(2,6-diclorobenzoyl)-amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-propanoil}oxi)metilo 129.
- 20

290
287

Esquema 9:



Se añaden a N-(2,6-diclorobenzoyl)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]alanina 38 (534 mg) 195 µl de trietilamina y, después de 15 minutos, 290 µl 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 MgSO₄ y se concentran. El residuo resultante se purifica sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂/C₂H₅OH 99/1 como eluyente para dar pivalato de ((2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoilo)oxi)metilo 129.

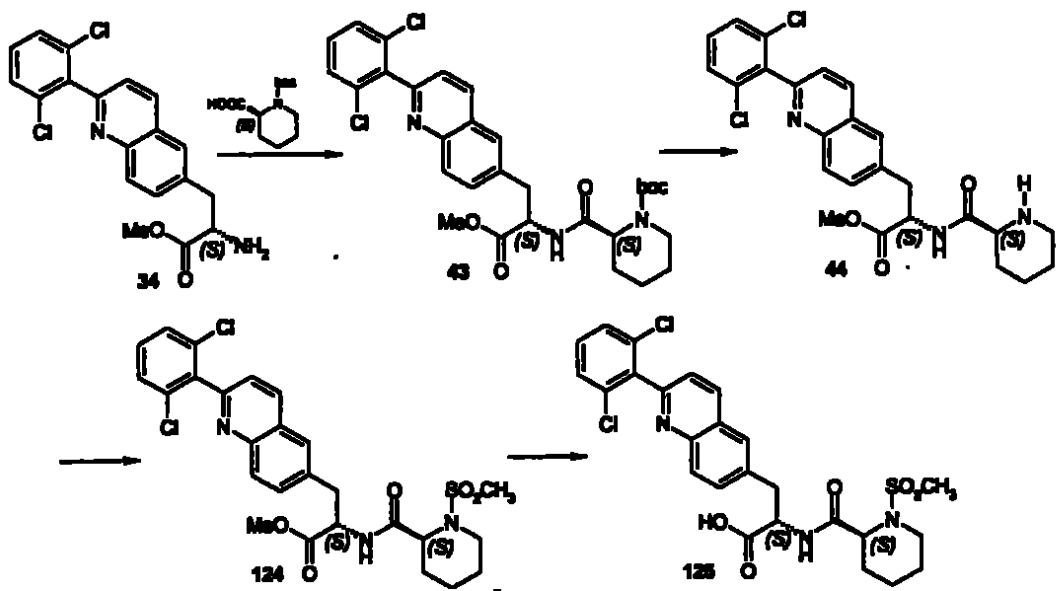
Rendimiento: 85%.

MS (MH⁺): 647/649/651.

Ejemplo 2. Derivados de quinolinilo: síntesis estereoespecífica.

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

Esquema 10:



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.

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.

Rendimiento: 71%.

MS (MH⁺): 586/588/590.

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)-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.

Rendimiento: 100%.

MS (MH⁺): 486/488/490.

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

5 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 pp-toluenosulfonilo y da (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)-piperidin-2-il]carbonil)amino]propanoato de metilo 124.

Rendimiento: 45%.

MS (MH⁺): 564/566/568.

15 2.1.4 Síntesis de ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)piperidin-2-il]carbonil)amino]propanoico 125.

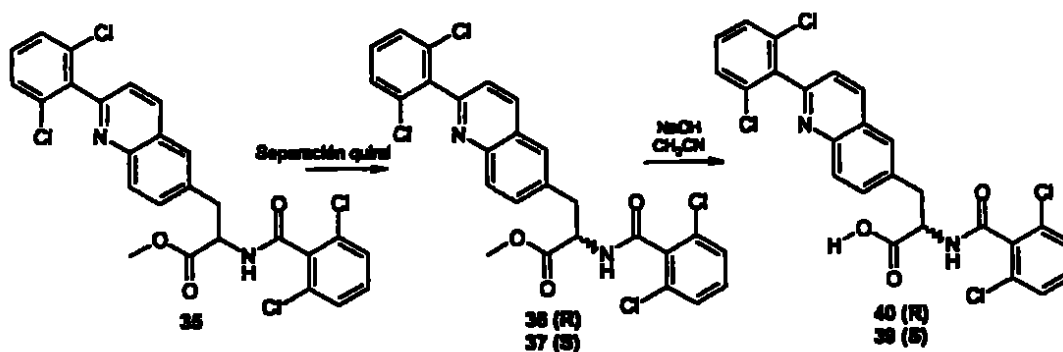
La hidrólisis básica de (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)-piperidin-2-il]carbonil)amino]propanoato de metilo 124 se efectúa de acuerdo con el procedimiento descrito en 1.3.3.

Rendimiento: 78%.

MS (MH⁺): 550/552/554.

25 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.

Esquema 11:



2.2.1 Síntesis de (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato de metilo 36 y (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]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 hexano/etanol 50/50 como eluyente).

Compuesto 36: eluido en segundo lugar.

Compuesto 37: eluido en primer lugar.

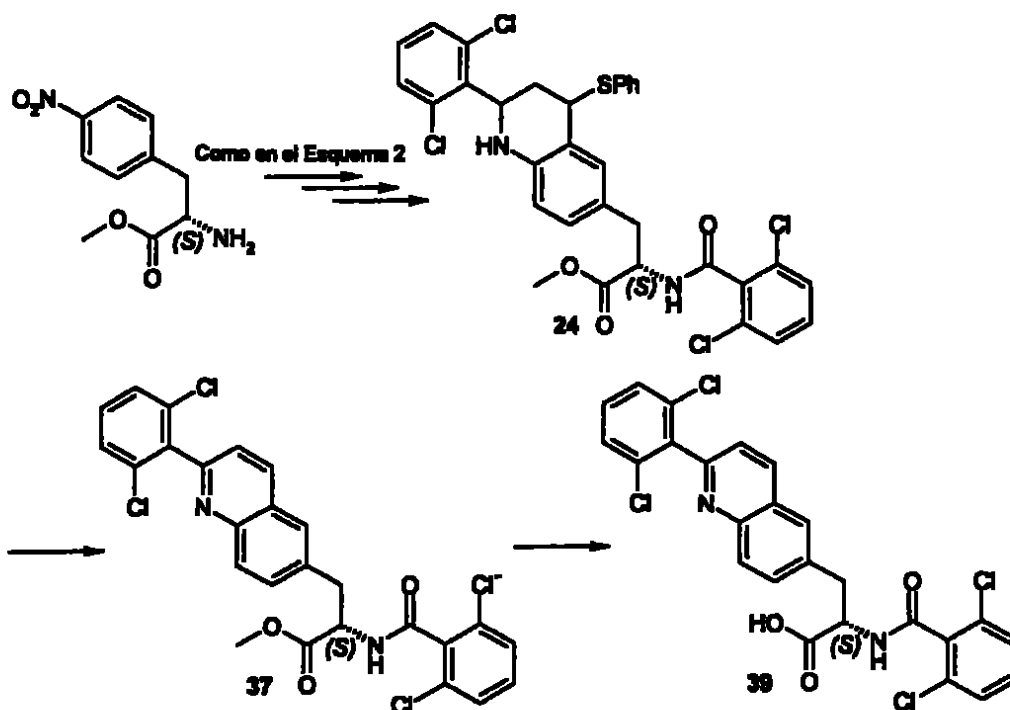
2.2.2 Síntesis de ácido (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-propanoico 40 y ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 39:

La hidrólisis a TA de (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato de metilo 36 y (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato de metilo 37 (como se describe 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 12.

291
136

Esquema 12:



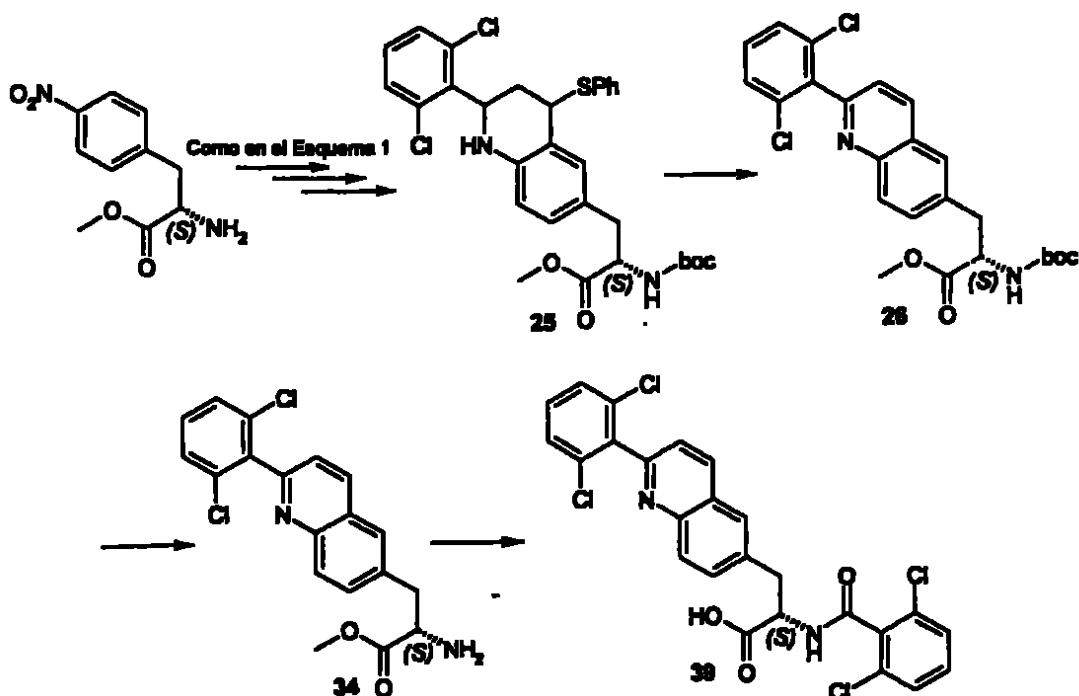
El ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 39 se puede sintetizar también a partir de (L)-p-nitro-Phe-OMe de acuerdo con la síntesis descrita en el Esquema 2, que implica (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato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

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

292
✓

Esquema 13:



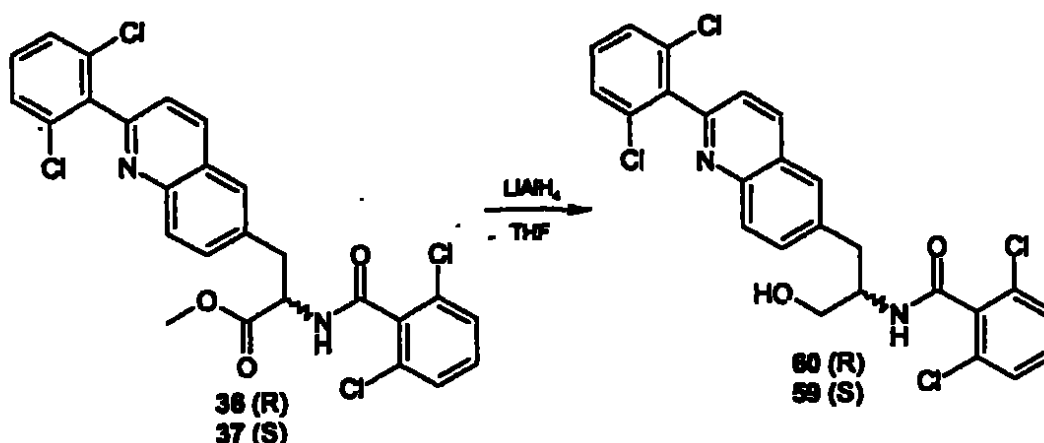
El ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico 39 se puede sintetizar también partiendo de (L)-p-nitro-Phe-OMe de acuerdo con la síntesis descrita en el Esquema 1 que implica (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo 25, (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 26 y (2S)-2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo 34 como compuestos intermedios.

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-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo, (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo y

(2R)-2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-propanoato de metilo, como compuestos intermedios.

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

Esquema 14:



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

A (2R)-2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]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 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 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)quinolin-6-il]-1-(hidroximetil)etil]benzamida 60.

Rendimiento: 62%.

294
34

MS (MH⁺): 519/521/523.

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

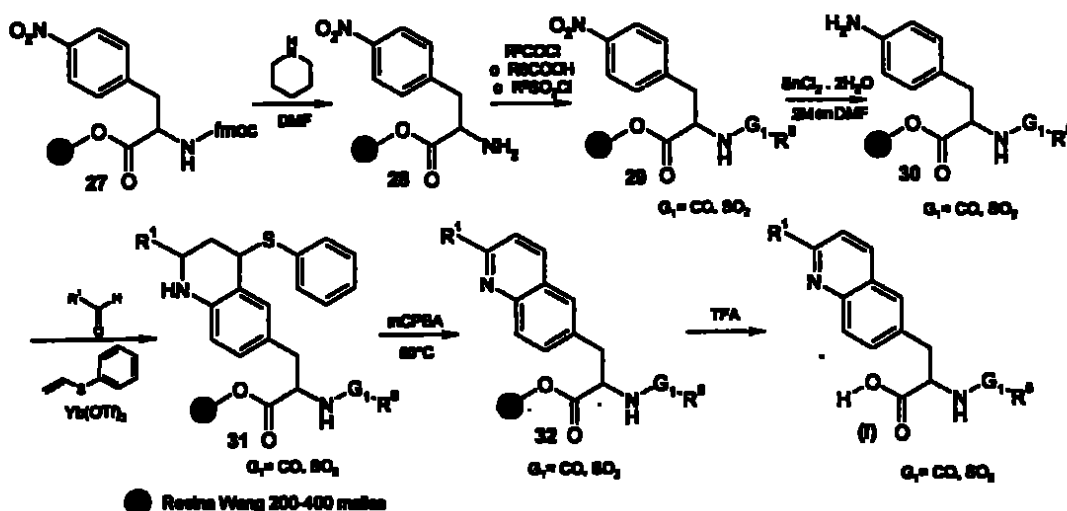
La síntesis de 2,6-dicloro-N-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-1-(hidroximetil)etil]benzamida 59 obedece al procedimiento descrito para el compuesto 60 utilizando (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato 37 como material de partida.

Rendimiento: 48%.

MS (MH⁺): 519/521/523.

Ejemplo 3. Derivados de quinolinilo: química combinatoria.

Esquema 15:



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) durante 5 minutos y se filtra luego. Se añade nuevamente una solución al 20% de piperidina en DMF (10 ml/g) y se man-

295
140

tiene la agitación durante 25 minutos. Se filtra luego la resina y se lava 6 veces con DMF y 3 veces con CH_2Cl_2 .

3.2 Síntesis del compuesto 29.

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

5 La resina (compuesto 28) se lava 3 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.

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

15 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 3 veces con DMF, 3 veces con CH_2Cl_2 , 3 veces con DMF y 3 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).

35 3.4 Síntesis del compuesto 31.

296
141

La resina (compuesto 30) se lava 3 veces con CH_2Cl_2 (volumen: 10 ml/g). Se añaden diez 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 (3 veces cada uno, volumen: 10 ml/g).

10 3.5 Síntesis del compuesto 32.

La resina (compuesto 31) se lava 3 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 (3 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.

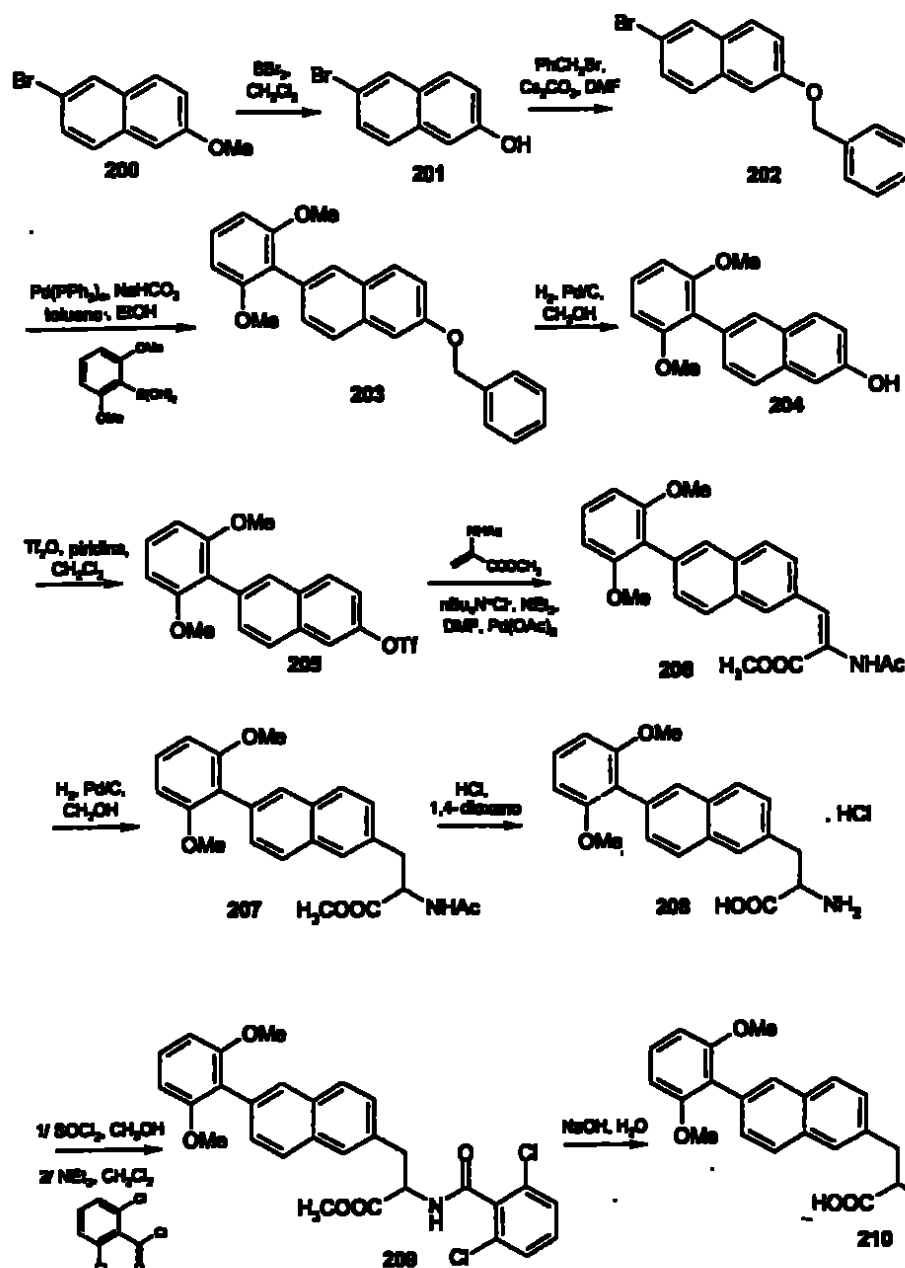
20 La resina (compuesto 32, 500 mg/pocillo) se seca a vacío y se escinden los compuestos de fórmula I por tratamiento de la resina 3 veces con 5 ml de solución de TFA/agua 95/5 durante 15 minutos. Después de filtración, se lava la resina con el mismo disolvente. Se elimina el
25 disolvente a TA a vacío utilizando un aparato Genevac y el producto se purifica por cromatografía en fase inversa (CH_3CN /agua/0,1% TFA).

Rendimiento medio global: +/- 30%.

Ejemplo 4. Síntesis de ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)-amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 210.
30

297 300
141

Esquema 16:



4.1 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.

4.2 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.

298
✓

Rendimiento: 98%.

MS (MH⁺): 313.

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

5 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.

10 4.4 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.

Rendimiento: 92%.

15 MS (MH⁺): 281.

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

20 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.

25 4.6 Síntesis de (2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-propenoato de metilo 206:

30 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.

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

35 La hidrogenación de (2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-propenoato de metilo 206 como

299
144

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

Rendimiento: 99%.

MS (MH⁺): 408.

5 4.8 Síntesis de hidrocloreuro del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 208:

10 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 (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 residuo resultante se seca durante una noche a alta presión
15 para dar hidrocloreuro del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 208.

Rendimiento: 81%.

MS (MH⁺): 352.

20 4.9 Síntesis de 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo 209:

La esterificación de hidrocloreuro del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico 208 como se describe en 1.1.1, seguida por acilación como se describe en 1.8.10, da 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo 209.
25

Rendimiento: 72%.

MS (MH⁺): 538.

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

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

35 Rendimiento: 64%.

MS (MH⁺): 524/526.

Los compuestos descritos en la tabla 1 se pueden sintetizar de acuerdo con uno de estos métodos.

- 5 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 (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 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 configuración, enantiómeros o racematos de la misma estructura.
- 10
- 15

Tabla 1:

nº	Datos de configuración		Nombre IUPAC	$\alpha_D(25^\circ\text{C})$ o $[\text{ee}]$	LC-MS (MH^+)
33	2	Racémato	2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		361/363/365
34	2S	Puro	(2S)-2-amino-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		361/363/365
35	2	Racemato	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)quinolin-6-il]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)quinolin-6-il]propanoato de metilo	-51,95 (CH_3CN , 1%)	547/549/551
38	2	Racemato	N-(2,6-diclorobenzoil)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]alanina		533/535/537
39	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-quinolin-6-il]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	Racemato	(2S)-2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		533/535/537
42	2S,1	Mezcla	(2S)-2-([(1-[(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil)-2-metoxi-2-oxoetil]amino)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo		586/588/590
43	2S,1S	Puro	(2S)-2-([(1S)-1-[(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		586/588/590

~~Handwritten signature~~

45	2,2S	Mezcla	3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-piperidinilcarbonil)amino)propanoato de metilo		486/488/490
46	2,2S	Mezcla	3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil)carbonil)amino]propanoato de metilo		640/642/644
47	2	Racemato	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	Mezcla	(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	Mezcla	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	Mezcla	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	Racemato	2-[(2,6-diclorobencil)(metil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		547/549/551
52	2	Racemato	2-[(2,6-dicloroanilino)carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		562/564/566
53	2	Racemato	2-amino-3-[2-(feniloxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo		322
54	2	Racemato	2-[(2,6-diclorofenil)carbonil]amino)-3-[2-(feniloxi)-6-quinolinil]propanoato de metilo		495
55	2	Racemato	3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]-2-hidroxipropanoato de metilo		377
56	2	Racemato	2-[(2,6-diclorofenil)metil]oxi)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo		534

4/4

57	2	Racemato	2,6-diclorobenzoato de 1-[[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]metil]-2-(metiloxi)-2-oxoetilo		550
58	1	Racemato	2,6-dicloro-N-(1-ciano-2-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]etil)benzamida		514/516
59	1S	Puro	2,6-dicloro-N-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-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)quinolin-6-il]-1-(hidroximetil)etil]benzamida	+68,10 (CH ₃ OH, 1%)	519/521/523
61	2	Racemato	ácido 2-(benzoilamino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico		465/467/469
62	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobencil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico		519/521/523
63	2,4R	Mezcla	ácido 2-(((4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-il)carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico		518/520/522
64	2	Racemato	ácido 2-[(1Z)-(2,6-diclorofenil)(etoxi)metileno]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico		561/563
65	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)quinolin-6-il]propanoico		525/527/529
66	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobencil)(metil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico		533/535/537
67	2	Racemato	3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-N-(2,6-dimetoxibenzoil)alanina		525/527/529
68	2	Racemato	3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-N-(2,6-dimetilbenzoil)alanina		493/495/497
69	2	Racemato	benzoato de 2-[(1-[[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil]-2-metoxi-2-oxoetil)amino]carbonil)bencilo		613/615/617

70	2	Racemato	2-([2-(acetiloxi)benzoil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato de metilo		537/539/541
71	2	Racemato	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(2-hidroxibenzoil)amino]propanoico		481/483/485
72	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(2-metoxiquinolin-6-il)propanoico		419/421/423
73	2	Racemato	ácido 2-(benzoilamino)-3-(2-fenilquinolin-6-il)propanoico		397
74	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(2-fenilquinolin-6-il)propanoico		465/467/469
75	2	Racemato	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(1,3-tiazol-2-il)quinolin-6-il]propanoato de metilo		486/488/490
76	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(2-piridin-4-ilquinolin-6-il)propanoico		466/468/470
77	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(1,3-tiazol-2-il)quinolin-6-il]propanoico		472/474/476
78	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)quinolin-6-il]propanoico		534/536
79	2	Racemato	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)quinolin-6-il]propanoato de metilo		548/550/552
80	2	Racemato	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]propanoico		501/503/505
81	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(2-fenoxiquinolin-6-il)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

[Handwritten signature]

83	2S	Puro	(2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato de metilo	-57,25 (CH ₃ CN, 1%)	591/593/595
84	1R,3S,1	Mezcla	ácido (1R,3S)-3-([(1-([2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]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)quinolin-6-il]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)quinolin-6-il]propanoico	-50,32 (CH ₃ CN, 1%)	577/579/581
87	2	Racemato	ácido 2-([(2,6-diclorofenil)amino]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico		548/550/552
88	A-2% (-)	Puro	ácido 2-([(1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico	[82%]	567/569/571
89	B-2% (+)	Puro	ácido 2-([(1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico	[82%]	567/569/571
90	2,2S	Mezcla	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]carbonil)amino]propanoico		626/628/630
91	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobencil)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico		521
92	1R,3S,1	Mezcla	ácido (1R,3S)-3-([(1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]etil)amino]carbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico		543/545/547
93	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)oxi]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico		534
94	2S	Puro	ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino)-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	478

[Handwritten signature]

95	2S	Puro	Ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	501
96	2S	Puro	Ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]propanoico	[> 95%]	485
97	2S	Puro	Ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	513
98	2S	Puro	Ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	510
99	2S	Puro	Ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	533
100	2S	Puro	Ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico	[> 95%]	517
101	2S	Puro	Ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	545
102	2S	Puro	Ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	490
103	2S	Puro	Ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	513
104	2S	Puro	Ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]propanoico	[> 95%]	497
105	2S	Puro	Ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	525
106	2S	Puro	Ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	554

~~306~~

107	2S	Puro	ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-(2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil)propanoico	[> 95%]	577
108	2S	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)propanoico	[> 95%]	561
109	2S	Puro	ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico	[> 95%]	589
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	[> 95%]	510
111	2,2S,3aS,7aS	Mezcla	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	A-2S,2S (-)	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([(2-metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino)propanoato de metilo	-3,54 (DMSO, 1%)	487/489/491
113	B-2S,2S (-)	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([(2-metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino)propanoato de metilo	-13,7 (DMSO, 1%)	487/489/491
114	A-2S,2S (+)	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([(2-metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino)propanoico	+13,54 (DMSO, 1%)	473/475/477
115	B-2S,2S (+)	Puro	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([(2-metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino)propanoico	+5,77 (DMSO, 1%)	473/475/477
116	2	Racemato	3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([(2-isopropoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-en-1-il)amino]propanoato de metilo		513/515/517
117	1	Racemato	2,6-dicloro-N-{1-([2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil)-2-([2-morfolin-4-iletil]amino)-2-oxoetil}benzamida		645/647/649
118	1	Racemato	2,6-dicloro-N-{1-([2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil)-2-oxo-2-[(2-pirrolidin-1-iletil]amino)etil}benzamida		629/631/633

[Handwritten signature]

119	1	Racemato	2,6-dicloro-N-(1-([2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil)-2-([2-(dimetilamino)etil]amino)-2-oxoetil)benzamida		603/605/607
120	1	Racemato	2,6-dicloro-N-[1-([2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil)-2-(metilamino)-2-oxoetil]benzamida		546/548/550
121	1	Racemato	2,6-dicloro-N-[1-([2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil)-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]benzamida		548/550/552
122	1	Racemato	N-(2-amino-1-([2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil)-2-oxoetil)-2,6-diclorobenzamida		532/534/536
123	2	Racemato	3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([3,4-dioxo-2-(propilamino)ciclobut-1-en-1-il]amino)propanoato de metilo		513/515/517
124	2S,2S	Puro	(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)piperidin-2-il]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)quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)piperidin-2-il]carbonil]amino)propanoico	+29,41 (CH ₂ Cl ₂ , 1%)	550/552/554
126	1	Racemato	2,6-dicloro-N-[2-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]benzamida		557/559/561
127	2	Racemato	2-([[(6-aminopiridin-3-il]carbonil]amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato de metilo		495/497/499
128	2	Racemato	2-([[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxifenoxi)quinolin-6-il]propanoato de metilo		525
129	2	Racemato	pivalato de ([2-([2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]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)quinolin-6-il]propanoato de metilo	+10,51 (CH ₃ OH, 1%)	564/566/468

[Handwritten signature]

131	Partiendo de "L" aa y ácido (2S,3aS,7aS)-1-Boc-octahidro-1H-indol-2-carboxílico	ácido (2S)-2-(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-octahidro-1H-indol-2-il)carbonil)amino]-3-[2-(2-clorofenil)-6-quinolinil]propanoico	632
132	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2,6-diclorofenil)sulfonil)amino)propanoico	458
133	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-(3,4-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-(((2,6-diclorofenil)sulfonil)amino)propanoico	569
134	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico	543
135	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil)carbonil)amino)-propanoico	636
136	Partiendo de "L" aa y ácido (2S,3aS,7aS)-1-Boc-octahidro-1H-indol-2-carboxílico	ácido (2S)-2-(((2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-octahidro-1H-indol-2-il)carbonil)amino]-3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]propanoico	676
137	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico	567
138	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico	547
139	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-propanoico	611
140	Partiendo de "L" aa y ácido N-Boc-L-pipecolíico	ácido (2S)-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-2-(((2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-piperidinil)carbonil)amino]propanoico	660

[Handwritten signature]

141	Partiendo de "L" aa y ácido (2S,3aS,7aS)-1-Boc-octahidro-1H-indol-2-carboxílico	ácido (2S)-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
142	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-(2-ciclohexil-6-quinolinil)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico	471
143	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-(((1-(4-clorofenil)ciclopentil)carbonil)amino)-3-(2-ciclohexil-6-quinolinil)propanoico	505
144	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-(((1-(4-clorofenil)ciclopentil)carbonil)amino)-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico	544
145	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-(2-ciclohexil-6-quinolinil)-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico	463
146	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico	502
147	Partiendo de "L" aa	ácido 2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-(2-ciclohexil-6-quinolinil)propanoico	451
148	Partiendo de "L" aa y helional	ácido (2S)-3-[2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]propanoico	531
149	Partiendo de "L" aa y 5-norborneno-2-carboxaldehído	ácido (2S)-3-(2-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-6-quinolinil)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)-amino]propanoico	525
150	Partiendo de "L" aa y 2-fenilpropionaldehído	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)-amino]-3-[2-(1-feniletil)-6-quinolinil]propanoico	537
151	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil]-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]propanoico	595

152	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)-amino)-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	529
153	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)-amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	559
154	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	493
155	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	475
156	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	505
157	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	539
158	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	569
159	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	569
160	Partiendo de "L" aa y Ac-DL-Pro-OH	ácido (2S)-2-([1-(1-acetil-2-pirrolidinil)carbonil]amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico	492
161	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico	533
162	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-quinolinil]propanoico	543
163	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-propanoico	551

16

164	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)-amino)-3-(2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil)-propanoico		567
165	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)-amino)-3-(2-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil)-propanoico		577
166	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico		525
167	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico		509
168	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]-3-(2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil)propanoico		525
169	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-(2-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil)propanoico		511
170	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-(2-mesitil-6-quinolinil)propanoico		487
171	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		513
172	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)-amino]-3-(2-mesitil-6-quinolinil)propanoico		551
173	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)-amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		577
174	Partiendo de "L" aa y Ac-DL-Pro-OH	ácido (2S)-2-([1-(1-acetil-2-pirrolidinil)carbonil]-amino)-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico		500
175	Partiendo de "L" aa y Ac-DL-Pro-OH	ácido (2S)-2-([1-(1-acetil-2-pirrolidinil)carbonil]-amino)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-propanoico		484

~~3)2~~

176	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-(2-[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-quinolinil)-2-[(2,6-diclorobenzoil)-amino]propanoico		571
177	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico		493
178	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[[[1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]-amino]-3-[2-(2,3-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico		605
179	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[[[1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]-amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico		579
180	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[[[1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]-amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico		527
181	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico		537
182	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-quinolinil]propanoico		551
183	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico		473
184	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil)amino]-3-[2-[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-quinolinil]propanoico		615
185	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]-amino]-3-[2-(2,6-dimetilfenil)-6-quinolinil]propanoico		537
186	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[[[1-acetil-2-pirrolidinil]carbonil]amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico		512
187	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-isobutil-6-quinolinil]propanoico		445

52

188	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,3,3-trifluoropropil)-6-quinolinil]propanoico		485
189	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-isobutil-6-quinolinil]propanoico		425
190	Partiendo de "L" aa y Boc L-prolina	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2-pirrolidinil)-6-quinolinil]propanoico		451
191	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico		501
192	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico		544
193	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[[[1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil]-amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico		535
194	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico		536
195	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico		481
196	Partiendo de "L" aa	ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico		524

~~374~~

315

197	2	Racemato	ácido 3-[2-(4-clorofenoxi)quinolin-6-il]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico		515/517/519
198	2	Racemato	ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[[3,4-dioxo-2-(propilamino)ciclobut-1-en-1-il]amino]propanoico		498/500/502
199	2	Racemato	2-amino-3-(2-fenil-6-quinolinil)propanoato de metilo		479
208	2	Racemato	hidrocloruro del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico		352
209	2	Racemato	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoato de metilo		538
210	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico		524/526
211	2	Racemato	hidrocloruro del ácido 2-amino-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoico		396
212	2	Racemato	hidrocloruro de 2-amino-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]-propanoato de metilo		410
213	2	Racemato	2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoato de metilo		548
214	2	Racemato	ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-diclorofenil)-2-naftil]propanoico		532/534/536

16

Ejemplo 5: 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 Calcein-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 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 las células totales $\times 100$ ($F_x\%$). La adhesión inespecífica

317 320
162

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: $100 - [(F_x\% - F_{ns}\%)/(F_c\% - F_{ns}\%) \times 100]$.

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

10
$$Y = A + ((B-A)/(1+((C/X)^D)))$$

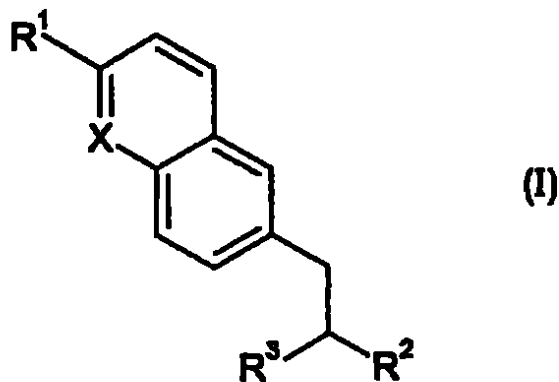
siendo A = inhibición mínima, B = inhibición máxima, C = CI_{50} y D = pendiente de Hill.

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

370
463

REIVINDICACIONES

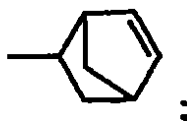
1. Compuesto que tiene la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



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:

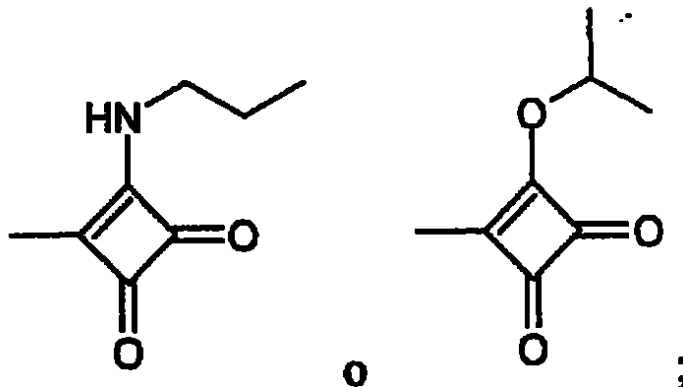


10

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, C1-4-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;

319
164

G^1 es CO, CH_2 , SO_2 ;

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

R^9 es arilo; y

5 R^{10} es éter;

con la condición de que cuando X es CH, R^1 es cicloalquilo o un oxi-derivado de fórmula $-O-R^a$ en la cual R^a es C1-6-alquilo, un fenilo opcionalmente sustituido o trifluorometilo, 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, C1-4-alquilo, G^1 es CO, CH_2 , SO_2 , R^8 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o -NH-fenilo (un opcionalmente sustituido), entonces R^7 no es un oxi-derivado de fórmula $-O-CHR^bR^c$ en la cual R^b es H, C1-6-alquilo o un fenilo opcionalmente sustituido y R^c es un fenilo opcionalmente sustituido, o 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 C1-6-alquilo.

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

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

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

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

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

R^5 es H, o C1-4-alquilo;

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

G^1 es CO; y

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

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

35 R^1 es diclorofenilo, dimetoxifenilo, nitrofenilo, trifluorofenilo, bromofenilo, 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletilo, metoxifenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, dime-

30
185

tilfenilo, cloronitrofenilo, dicloropiridina, clorofluorofenilo y 2-metoxi-1-naftilo;

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

R^7 es hidroxí, amino o Cl-4-alquiloxi;

5 G^1 es CO; y

R^8 es o,o'-diclorofenilo, ácido 1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico, 1-((4-metilfenil)sulfonil)piperidin-2-ilo, (2S)-1-((4-metilfenil)sulfonil)-

10 octahidrociclopentan(b)pirrol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)-ciclopentilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo, o,o'-clorometilfenilo, (4R)-3-acetil-1,3-tiazolidin-4-ilo, o,o'-dimetoxifenilo, o,o'-dimetilfenilo, o,o'-difluorofenilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo, (2S)-1-(metilsulfonil)piperidin-2-ilo, 2-metiltetrahidrofuran-2-ilo y -NH-arilo.

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

R^1 es o,o'-diclorofenilo, o,o'-dimetoxifenilo, 2,6-dicloropiridina, o-nitrofenilo, o,o'-clorofluorofenilo, 20 2-metoxi-1-naftilo y o,o'-cloro-nitrofenilo;

R^2 es $-NH-C(=O)-R^8$;

R^7 es hidroxí o Cl-4-alquiloxi; y

R^8 es o,o'-diclorofenilo, ácido 1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico, 1-((4-metilfenil)sulfonil)piperidin-2-ilo, (2S)-1-((4-metilfenil)sulfonil)octahidrociclopentan(b)pirrol-2-ilo, 1-(4-clorofenil)ciclopentilo, 2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilo y o,o'-clorometilfenilo.

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".

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato de metilo; N-(2,6-diclorobenzoyl)-3-[2-

321
166

(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]alanina; ácido (2S)-2-
[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-
quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-([[(4R)-3-acetil-1,3-
tiazolidin-4-il]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-
5 quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)-
amino]-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)quinolin-6-il]propanoico;
3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-N-(2,6-dimetoxi-
benzoil)alanina; 3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-N-
(2,6-dimetilbenzoil)alanina; ácido 2-[(2,6-dicloro-
10 benzoil)amino]-3-(2-piridin-4-ilquinolin-6-il)propanoico;
ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloro-
piridin-4-il)quinolin-6-il]propanoico; 2-[(2,6-dicloro-
benzoil)amino]-3-[2-(3,5-dicloropiridin-4-il)quinolin-6-
il]propanoato de metilo; ácido 3-[2-(2,6-dicloro-
15 fenil)quinolin-6-il]-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-
propanoico; (2S)-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]-
amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoato de
metilo; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-
[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido
20 (2S)-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino]-3-[2-
(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-
([[(2,6-diclorofenil)amino]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-di-
clorofenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido 2-([[(1-(4-
clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-dicloro-
25 fenil)quinolin-6-il]propanoico; ácido 3-[2-(2,6-
diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-[(4-metilfenil)-
sulfonil]piperidin-2-il]carbonil)amino]propanoico; ácido
(1R,3S)-3-([[(1-carboxi-2-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-
il]etil)amino]carbonil]-1,2,2-trimetilciclopentano-
30 carboxílico; ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-
[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-
[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-di-
fluorobenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-
difluorobenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinol-
35 inil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)-
amino]-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido

322
167

(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; 5
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; 10
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)-2-15
{[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)-2-20
{[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 2-25
[({(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)-quinolin-6-il]-2-[[2-metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino}propanoato de metilo; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[[2-metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino}propanoico; 30
ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-[[2-metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]amino}propanoico; 2,6-dicloro-N-[1-{[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]metil}-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]benzamida; N-(2-amino-1-{[2-(2,6-diclorofenil)-quinolin-6-il]metil}-2-oxoetil)-2,6-diclorobenzamida; 35
(2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)piperidin-2-il]carbonil)amino]propanoato

323
168

de metilo; ácido (2S)-3-[2-(2,6-diclorofenil)quinolin-6-il]-2-([[(2S)-1-(metilsulfonil)piperidin-2-il]carbonil)-amino]propanoico; ácido (2S)-2-([[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil)-amino]-3-[2-(2-clorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]-2-([[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-([[(2S,3aS,7aS)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]octahidro-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-3-[2-(2-bromofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)-amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)-amino]-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-2-([[(2S)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidinil]carbonil)amino]propanoico; ácido (2S)-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 (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2-nitrofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-metiletil]-6-quinolinil]-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)propanoico; ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino)-3-[2-(2-metoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-([2-cloro-4-

324
164

- (metilsulfonil)benzoil]amino}-3-[2-(2,3-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-{{2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]amino}-3-[2-(2,6-dimetoxifenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-quinolinil]-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)propanoico; ácido (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-{2-[2-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil}propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-{2-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil}propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,4-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-{{2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]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 (2S)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopentil]carbonil)amino)-3-[2-(2,3-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]-3-[2-(2-metoxi-1-naftil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)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-[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 (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-2-[(2,6-dimetoxibenzoil)amino]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2,6-difluorofenil)-6-quinolinil]propanoico; ácido (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)-6-quinolinil]-

325
120

propanoico y ácido 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]propanoico.

7. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

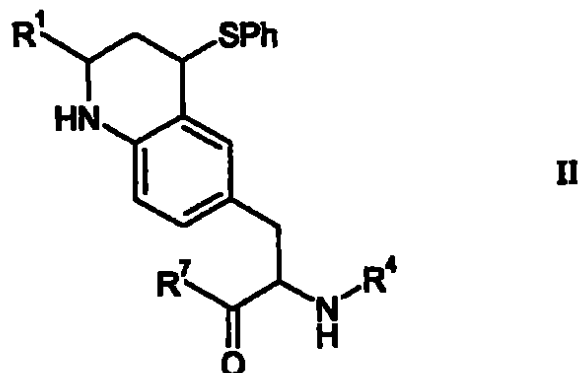
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como medicamento.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dependientes de VLA-4.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimentaria, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y aterosclerosis.

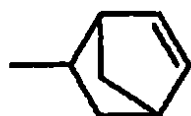
12. Compuestos intermedios de síntesis de fórmula II,



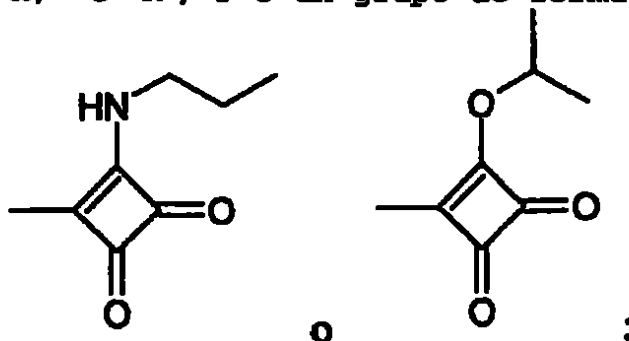
en la cual

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

326
17



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



R^7 es hidroxil o un oxi-derivado;

5 G^1 es CO, CH_2 , SO_2 ;

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

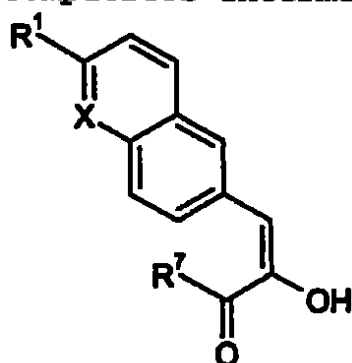
P es un grupo protector de amina.

13. Compuestos intermedios de síntesis de acuerdo con la reivindicación 12, seleccionados del grupo constituido por
- 10 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-diclorofenil)-4-
- 15 (fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]-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; 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-
- 20 [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-
- 25 (2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-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]-

327
172
330

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; 2-
(benzoilamino)-3-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-
5 1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de metilo; 2-
[(2,6-diclorobenzil)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-dicloro-
benzoil)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 y 2-[(2,6-
diclorobenzoil)amino]-3-[4-(fenilsulfanil)-2-(4-
piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil]propanoato de
metilo.

14. Compuestos intermedios de síntesis de fórmula III



III

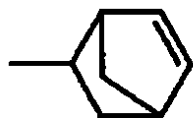
20

en la cual

X es N o CH;

R¹ es cicloalquilo, arilo, heterociclo, aralquilo, hete-
rociclo-alquilo o un oxi-derivado,

25 o un grupo de fórmula:



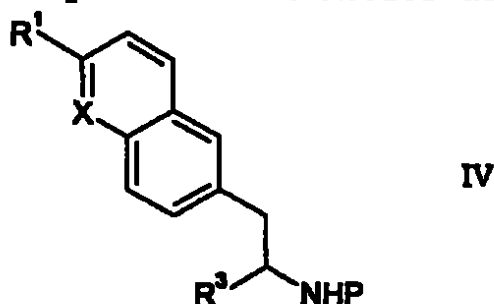
; y

R⁷ es hidroxí o un oxi-derivado.

328
✓

15. 3-[2-(2,6-Diclorofenil)-6-quinolinil]-2-hidroxi-2-propenoato de metilo.

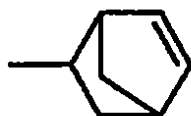
16. Compuestos intermedios de síntesis de fórmula IV



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

R³ es tetrazol, -CN, -CH₂OH o -CO-R⁷;

R⁷ es hidroxi, amino, hidroxilamino, un oxi-derivado o un amino-derivado; y

P es un grupo protector de amina.

15

17. Compuestos intermedios de síntesis de acuerdo con la reivindicación 16 seleccionados del grupo constituido por 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]propanoato de metilo; (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[2-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-

20

propanoato de metilo; (2R)-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]-

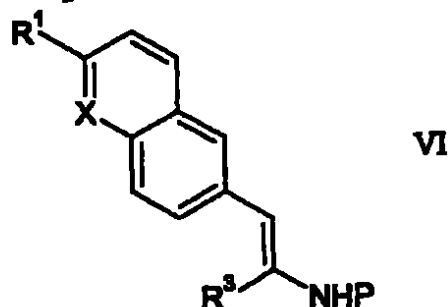
25

propanoato de metilo; 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-

329
174

(2-metoxi-6-quinolinil)propanoato de metilo y 2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-propanoato de metilo.

18. Compuestos intermedios de síntesis de fórmula VI



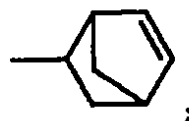
5

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



R³ es tetrazol, -CN, -CH₂OH o -CO-R⁷;

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

15

P es un grupo protector de amina.

19. Compuestos intermedios de síntesis de acuerdo con la reivindicación 18 seleccionados 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-(2,6-diclorofenil)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo y (2-(acetilamino)-3-[6-(2,6-dimetoxifenil)-2-naftil]-2-propenoato de metilo.

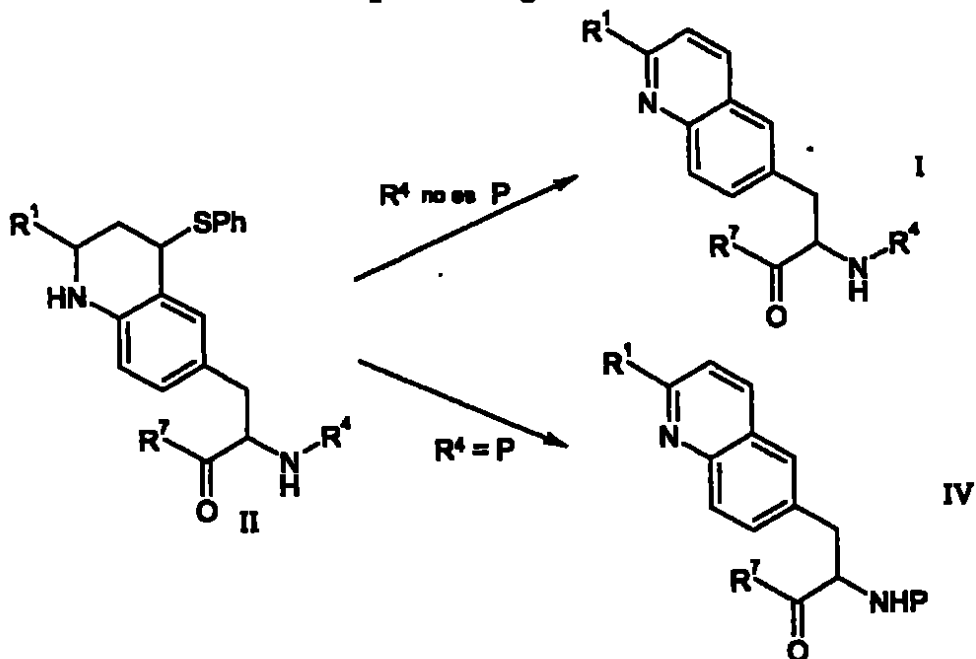
25

20. Compuestos intermedios de síntesis seleccionados del grupo constituido por 2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo; 3-(4-aminofenil)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoato de metilo; 6-

330
✓

(benciloxi)-2-cloroquinolina; 6-(benciloxi)-2-fenoxi-quinolina; 2-fenoxi-6-quinolinol; trifluorometanosulfonato de 2-fenoxi-6-quinolinilo; 6-(benciloxi)-2-(2,6-diclorofenil)quinolina y 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.

21. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) de la reivindicación 1 en la cual R^1 es diferente de un oxi-derivado, R^2 representa $-NHR^4$ y R^3 representa $-COR^7$, siendo R^7 hidroxilo o un oxi-derivado, o un compuesto de la fórmula (IV) de la reivindicación 16 en la cual R^1 es diferente de un oxi-derivado, R^2 representa $-NHR^4$, R^4 representa P, siendo P un grupo protector, y R^3 representa $-COR^7$, siendo R^7 hidroxilo o un oxi-derivado, en el cual este proceso comprende la oxidación y aromatización de un derivado de la fórmula (II) de la reivindicación 12 de acuerdo con el esquema siguiente:



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.

33' 16
285
9



332

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 338

Radicación no 03-35403

Concepto Técnico no 263

Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/47

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☒ NO ES APLICABLE ☐ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☒ NO ES APLICABLE ☐ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒

EXAMINADOR TÉCNICO
202061

Bogotá D. C., Febrero 20 de 2004.



Folio 337

333

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	04-35403
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	306
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión, y a partir del 29 de octubre de 2004.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

23 FEB. 2004

ALIX CARMENZA GÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202061