SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-188315- -00006-0000
Fecha: 2014-06-13 15:46:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-128923- -00000-0000
Fecha: 2014-06-13 15:46:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO: MODIFICADOR DEL SABOR DULCE**

51. **CLASIFICACION INTRNACIONAL A01N 43/42**

71. **SOLICITANTE: SENOMYX, INC.**

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**

22. **BOGOTÁ, D.C.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-188315- -00006-0000

Fecha: 2014-06-13 15:46:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-128923- -00000-0000

Fecha: 2014-06-13 15:46:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

SENOMYX, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	4767 Nexus Centre Drive San Diego,	California 92121,

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ	C.C. 22.468.787	147463 CSJ
Apellidos y Nombre	**Documento de identificación**	**Tarjeta profesional**

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
notificaciones@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

_____

P-4381

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____	Expediente	Expediente_____
_____	12-188.315	_____
_____		_____
De: _____	De: _____	De: _____
A: _____	A: _____	A: _____

5. Comprobante de Pago No. **Fecha**

6. Anexos

- [ ] Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- [ ] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [ ] Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- [ ] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ	
Nombre y apellidos	**Firma**
C.C. 22.468.787	**Tarjeta Profesional T.P. 147463 CSJ**

2

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capitulo II
2	**DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**	

Solicitud Internacional No.	**PCT/US2011/030802**	**Fecha**	**31 de Marzo de 2011**
Publicación Internacional No.	**WO 2011/123693 A1**	**Fecha**	**06 de Octubre de 2011**

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

MODIFICADOR DEL SABOR DULCE

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A01N 43/42

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
SENOMYX, INC.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: **4767 Nexus Centre Drive San Diego,**

No. TELÉFONO:

CIUDAD: **California 92121,**

LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **Estados Unidos de América**

PAÍS DE RESIDENCIA: **Estados Unidos de América**

7 INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ	**SILVANA MARIA**	**C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ**

DIRECCIÓN	**Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**	No. TELÉFONO	**6181088**
CIUDAD	**Bogotá, D.C.**	CORREO ELECTRÓNICO	**notificaciones@clarkemodet.com.co.**
PAÍS	**Colombia**		

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
1.Estados Unidos de América	**US**	**61/320.528**	**2010/04/02**
2.Estados Unidos de América	**US**	**61/422.341**	**2010/12/13**

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-018321 14-062411	Fecha 17/02/2014 12/06/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 162
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 53
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios: 0
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0018321

Bogotá D.C., Febrero 17 de 2014 - 15:04:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	16982	12/02/2014		4.640.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16983	12/02/2014		2.780.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-188315- -00006-0000
Fecha: 2014-06-13 15:46:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-128923- -00000-0000
Fecha: 2014-06-13 15:46:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0062411

Bogotá D.C., Junio 12 de 2014 - 10:20:23

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597606	12/06/2014	9.393.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
43	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	1.333.000.00
				$1.333.000.00

SON: **UN MILL&DACUTE;N TRESCIENTOS TREINTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-188315- -00006-0000
Fecha: 2014-06-13 15:46:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-128923- -00000-0000
Fecha: 2014-06-13 15:46:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 6 / 13 (AAAA MM DD)	Recorrido: 4

Tipo de Radicación: Entrada: ☑ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-128923	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	**Soporte Documental**
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Edcd anexo contiene un total de archivos: 1 archivo en PDF, los cuales fueron procesados en el folio 5 correctamente.

Acosta G

ANEXO INVENTORES

1.) TACHDJIAN, Catherine
(3905 Caminito Terviso San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);

2.) TANG, Xiao-Qing
(11861 Ramsdell Court San Diego, California 92131, Estados Unidos de América);

3.) KARANEWSKY, Donald S.
(1797 Continental Lane Escondido, California 92029, Estados Unidos de América);

4.) SERVANT, Guy
(4793 Caminito Evangelic San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

5.) LI, Xiaodong
(5887 Aster Meadows Place San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

6.) ZHANG, Feng
(12545 Spindletop Road San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);

7.) CHEN, Qing
(5536 Porter Creek Road San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

8.) ZHANG, Hong
(10690 Rancho Carmel Drive San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);

9.) DAVIS, Timothy
(2012 Montilla Street Santee, California 92071, Estados Unidos de América);

10.) DARMOHUSODO, Vincent
(1635 Tennis Match Way Encinitas, California 92024, Estados Unidos de América);

11.) WONG, Melissa
(6205 Verda Lane San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

12.) SELCHAU, Víctor
(15135 Calle Juanito San Diego, California 92129, Estados Unidos de América).

MODIFICADOR DEL SABOR DULCE

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta Solicitud invoca el beneficio de prioridad para la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/320.528, presentada el 2 de abril, 2010 y cuyo título es “SWEET FLAVOR MODIFIER”; y la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/422.341, presentada el 13 de diciembre, 2010, y cuyo título es “SWEET FLAVOR MODIFIER”. El contenido de estas solicitudes se incorpora por completo en la presente a modo de referencia para todo fin.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con compuestos que son de utilidad como modificadores y/o estimulantes del sabor dulce.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El sistema del gusto provee información sensorial acerca de la composición química del mundo exterior. La transducción del gusto es una de las formas más sofisticadas de sensaciones disparadas por sustancias químicas en animales. La señalización del gusto se observa en todo el reino animal, desde los simples metazoarios hasta los vertebrados más complejos. Se cree que los mamíferos tienen cinco modalidades básicas del gusto: dulce, amargo, ácido, salado y umami (el sabor del glutamato monosódico, también conocido como gusto saborizado).

La obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular son problemas de la salud cada vez mayores a nivel global, pero el aumento de ellos es alarmante en los EE.UU.. El azúcar y las calorías con componentes clave que pueden ser limitados para así lograr un efecto nutricional positivo sobre la salud. Los edulcorantes de gran intensidad pueden proveer el dulzor del azúcar, con diversas cualidades de sabor. Dado que son mucho más dulces que el azúcar, se requiere mucho menos edulcorante para reemplazar el azúcar.

Los edulcorantes de gran intensidad tienen un amplio rango de estructuras químicamente distintas y por ende poseen propiedades variables, tal como, en un sentido no limitativo, olor, sabor, sensación bucal y resabio. Es un hecho reconocido que estas propiedades, en particular el sabor y el resabio, varían según el tiempo de la degustación, de manera tal que cada perfil temporal es específico del edulcorante

(Tunaley, A., " Perceptual Characteristics of Sweeteners", *Progress in Sweeteners*, T. H. Grenby, Ed. Elsevier Applied Science, 1989).

Los edulcorantes, tales como la sacarina y la sal de potasio del 2,2-dióxido de 6-metil-1,2,3-oxatiazin-4(3H)-ona (acesulfame de potasio), se caracterizan comúnmente por presentar resabios amargos y/o metálicos. Se ha considerado que los productos preparados con ácido 2,4-dihidroxibenzoico presentan menos resabios indeseados asociados con los edulcorantes, y eso tiene lugar a concentraciones por debajo de aquellas concentraciones a las cuales sus propios sabores son perceptibles. Además, se ha informado que los edulcorantes de gran intensidad, tales como sucralosa y aspartame, tienen problemas con la distribución del dulzor, es decir, un inicio y persistencia demorados del dulzor (S. G. Wiet, et al., *J. Food Sci*., 58(3): 599-602, 666 (1993)).

Se ha informado asimismo que un dominio extracelular, por ejemplo, el dominio de atrapamoscas Venus de un receptor quimiosensorial, en especial uno o más sitios de interacción dentro del dominio de atrapamosca Venus, constituye un blanco adecuado para compuestos u otras entidades que modulan al receptor quimiosensorial y/o sus ligandos. Se ha descrito que determinados compuestos tienen propiedades mejoradores del sabor dulce superiores y se describen en las cuatro Solicitudes de Patente que se enumeran a continuación.

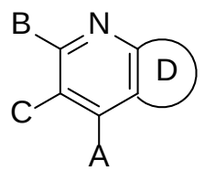
(1) Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 11/760.592, con el título “Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith”, presentada el 8 de junio, 2007; (2) Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 11/836.074, con el título “Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith”, presentada el 8 de agosto, 2007; (3) Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 61/027.410, con el título “Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith”, presentada el 8 de febrero, 2008; y (4) Solicitud Internacional N°: PCT/US2008/065650, con el título “Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith”, presentada el 3 de junio, 2008. El contenido de estas solicitudes se incorpora por completo en la presente a modo de referencia para todo fin.

La presente invención provee nuevos e inventivos mejoradores del sabor dulce

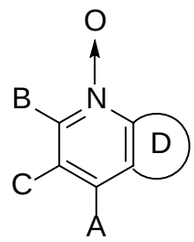
con características deseable.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En una realización, la presente invención provee un compuesto de la fórmula estructural (I) o (I'):



(I) o



(I'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato, donde:

A es $-OR^1$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NHOR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^1CO_2R^2$, $-NR^1C(O)NR^2R^3$, $-NR^1C(S)NR^2R^3$ o $-NR^1C(=NH)NR^2R^3$;

B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, $-OR^4$, $-S(O)_aR^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-CO_2R^4$, $-NR^4CO_2R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4C(S)NR^5R^6$, $-NR^4C(=NH)NR^5R^6$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4SO_2NR^5R^6$, $-B(OR^4)(OR^5)$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, o $-P(O)(R^4)(OR^5)$;

C es $-OR^7$,$-S(O)_bR^7$, SO_3R^7, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(R^7)(OR^8)$, o heteroarilo (por ejemplo, tetrazol);

D es un anillo arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido donde el anillo está opcionalmente fusionado a otro anillo arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido ;

a y b son en forma independiente 0, 1 o 2; y

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa, R^1 y R^2, R^2 y R^3, R^4 y R^5, R^5 y R^6, R^7 y R^8, o R^8 y R^9, junto con los átomos a los cuales están unidos,

forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición ingerible que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente aceptable para su ingestión.

En otra forma de realización, la presente invención provee una formulación saborizante concentrada que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo.

En otra forma de realización, la presente invención provee un método para modular el sabor dulce de una composición ingerible que comprende poner la composición ingerible, o precursores de la misma, en contacto con un compuesto de la presente invención para formar una composición ingerible modificada.

En otra forma de realización, la presente invención provee un método para preparar un compuesto de la presente invención:

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Estas y otras formas de realización, ventajas y características de la presente invención se proveen en las secciones que se describen más adelante. A menos que se los defina de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en la presente tienen el mismo significado que le dan los especialistas en la técnica a los que concierne esta invención.

Definiciones

“Alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical hidrocarbonado monovalente ramificado, lineal o cíclico, saturado o insaturado, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino madre. El término “alquilo” incluye “cicloalquilo” como se define más adelante. Los grupos alquilo típicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, metilo; etilos como por ejemplo etanilo, etenilo, etinilo; propilos como por ejemplo propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, *etc.*; butilos como por ejemplo butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo,

ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, *etc.*; y similares. El término “alquilo” incluye específicamente grupos con cualquier grado de saturación, por ejemplo, grupos con enlaces simples carbono-carbono exclusivamente, grupos con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, grupos con uno o más enlaces triples carbono-carbono y grupos con mezclas de enlaces simples, dobles y triples carbono-carbono . Cuando se desea expresar un grado específico de saturación, se utilizan las expresiones “alcanilo”, “alquenilo”, y “alquinilo”. En algunas formas de realización, un grupo alquilo comprende entre 1 y 20 átomos de carbono (C_1-C_{20} alquilo). En otras formas de realización, un grupo alquilo comprende entre 1 y 10 átomos de carbono (C_1-C_{10} alquilo). En aun otras formas de realización, un grupo alquilo comprende entre 1 y 6 átomos de carbono (C_1-C_6 alquilo). Debe notarse que cuando un grupo alquilo está además conectado a otro átomo, se convierte en un grupo “alquileno”. En otras palabras, el término “alquileno” hace referencia a un alquilo divalente. Por ejemplo, $-CH_2CH_3$ es etilo, mientras que $-CH_2CH_2-$ es etileno. Es decir, “alquileno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical hidrocarbonado divalente ramificado, lineal o cíclico, saturado o insaturado, derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono o dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino madre. El término “alquileno” incluye “cicloalquileno” como se define más adelante. El término “alquileno” incluye específicamente grupos con cualquier grado de saturación, por ejemplo, grupos con enlaces simples carbono-carbono exclusivamente, grupos con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, grupos con uno o más enlaces triples carbono-carbono y grupos con mezclas de enlaces simples, dobles y triples carbono-carbono . Cuando se desea expresar un grado específico de saturación, se utilizan las expresiones “alcanileno”, “alquenileno”, y “alquinileno”. En algunas formas de realización, un grupo alquileno comprende entre 1 y 20 átomos de carbono (C_1-C_{20} alquileno). En otras formas de realización, un grupo alquileno comprende entre 1 y 10 átomos de carbono (C_1-C_{10} alquileno). En aun otras formas de realización, un grupo alquileno comprende entre 1 y 6 átomos de carbono (C_1-C_6 alquileno).

“Alcanilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical alquilo ramificado, lineal o cíclico saturado derivado de la eliminación de un

átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un alcano madre. El término “alcanilo” incluye “cicloalcanilo” como se define más adelante. Los grupos alcanilo típicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, metanilo; etanilo; propanilos como por ejemplo propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, *etc.*; butanilos como por ejemplo butan-1-ilo, butan-2-ilo (*sec*-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (*t*-butilo), ciclobutan-1-ilo, *etc.*; y similares.

“Alquenilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical alquilo ramificado, lineal o cíclico insaturado con al menos un enlace doble carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un alqueno madre. El término “alquenilo” incluye “cicloalquenilo” como se define más adelante. El grupo puede tener configuración *cis* o *trans* en torno al doble enlace o los dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, etenilo; propenilos como por ejemplo prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos como por ejemplo but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo , but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, *etc.*; y similares.

“Alquinilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical alquilo ramificado, lineal o cíclico insaturado con al menos un enlace triple carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un alquino madre. Los grupos alquinilo típicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, etinilo; propinilos como por ejemplo prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, *etc.*; butinilos como por ejemplo but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, *etc.*; y similares.

“Alcoxi”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical de la fórmula $-O-R^{199}$, donde R^{199} es alquilo o alquilo sustituido como se define en la presente.

“Acilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical $-C(O)R^{200}$, donde R^{200} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido como se define en la presente. Los

ejemplos representativos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

“Arilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un sistema de anillos aromático madre, como se define en la presente. Los grupos arilo típicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas formas de realización, un grupo arilo comprende entre 6 y 20 átomos de carbono (C_6-C_{20} arilo). En otras formas de realización, un grupo arilo comprende entre 6 y 15 átomos de carbono (C_6-C_{15} arilo). En aun otras formas de realización, un grupo arilo comprende entre 6 y 15 átomos de carbono (C_6-C_{10} arilo).

“Arilalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un grupo alquilo acíclico en donde uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3, se reemplaza por un grupo arilo como se define en la presente. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-fenileten-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftileten-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se desea hacer referencia a porciones alquilo específicas, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En algunas formas de realización, un grupo arilalquilo es (C_6-C_{30}) arilalquilo, por ejemplo, la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_{10}) alquilo y la porción arilo es (C_6-C_{20}) arilo. En otras formas de realización, un grupo arilalquilo es (C_6-C_{20}) arilalquilo, por ejemplo, la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_8) alquilo y la porción arilo es (C_6-C_{12}) arilo. En aun otras formas de realización, un grupo arilalquilo es (C_6-C_{15}) arilalquilo, por ejemplo, la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_5) alquilo y la porción arilo es (C_6-C_{10}) arilo.

“Cicloalquilo”, o “Carbociclilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado, como se define en la presente. De manera similar, “Cicloalquileno”, o “Carbociclileno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical alquileno cíclico saturado o insaturado, como se define en la presente. Cuando se desea expresar un grado específico de saturación, se usa la nomenclatura “cicloalcanilo”, “cicloalquenilo”, o “cicloalquinilo”. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y similares. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo comprende entre 3 y 10 átomos del anillo (C_3-C_{10} cicloalquilo). En otras formas de realización, el grupo cicloalquilo comprende entre 3 y 7 átomos del anillo (C_3-C_7 cicloalquilo). El cicloalquilo además puede estar sustituido con uno o más heteroátomos incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, N, P, O, S, y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloalquilo a través de un enlace monovalente o multivalente.

“Heteroalquilo”, “Heteroalcanilo”, “Heteroalquenilo” y “Heteroalquinilo”, por sí solos o como parte de otros sustituyentes, hacen referencia a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en donde uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), se reemplazan en forma independiente entre sí por heteroátomos o grupos heteroatómicos iguales o diferentes. De manera similar, “Heteroalquileno”, “Heteroalcanileno”, “Heteroalquenileno” y “Heteroalquinileno”, por sí solos o como parte de otros sustituyentes, hacen referencia a grupos alquileno, alcanileno, alquenileno y alquinileno, respectivamente, en donde uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), se reemplazan en forma independiente entre sí por heteroátomos o grupos heteroatómicos iguales o diferentes. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar a los átomos de carbono incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -S(O)NH-, -$S(O)_2$NH- y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden ubicarse en cualquier posición interior de los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -

$NR^{201}R^{202}$-, =N-N=, -N=N-, -N=N-$NR^{203}R^{204}$, -PR^{205}-, -$P(O)_2$-, -POR^{206}-, -O-$P(O)_2$-, -SO-, -SO_2-, -$SnR^{207}R^{208}$- y similares, donde R^{201}, R^{202}, R^{203}, R^{204}, R^{205}, R^{206}, R^{207} y R^{208} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

“Cicloheteroalquilo”, o “Heterociclilo”,por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado en donde uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan en forma independiente por heteroátomos iguales o diferentes. De manera similar, “Cicloheteroalquileno”, o “Heterociclileno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical alquileno cíclico saturado o insaturado en donde uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan en forma independiente por heteroátomos iguales o diferentes. El cicloheteroalquilo además puede estar sustituido con uno o más heteroátomos incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, N, P, O, S, y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloheteroalquilo a través de un enlace monovalente o multivalente. Los heteroátomos típicos que reemplazan a los átomos de carbono incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, N, P, O, S, Si, *etc.* Cuando se desea expresar un grado específico de saturación, se usa la nomenclatura “cicloheteroalcanilo” o “cicloheteroalquenilo”. Los grupos cicloheteroalquilo típicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina, y similares. En algunas formas de realización, el grupo cicloheteroalquilo comprende entre 3 y 10 átomos del anillo (cicloheteroalquilo con entre 3 y 10 miembros) En otras formas de realización, el grupo cicloalquilo comprende entre 5 y 7 átomos del anillo (cicloheteroalquilo con entre 5 y 7 miembros). Un grupo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo (C_1-C_6) alquilo. Como ejemplos específicos, se incluye N-metil-imidazolidinilo, N-metil-morfolinilo, N-metil-piperazinilo, N-metil-piperidinilo, N-metil-pirazolidinilo y N-metil-pirrolidinilo en la definición de “cicloheteroalquilo.” Un grupo

cicloheteroalquilo puede estar unido al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo o un heteroátomo del anillo.

“Compuestos” hace referencia a los compuestos descritos por las fórmulas estructurales que se proveen en la presente, como por ejemplo (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), y (IIId), e incluyen cualquier compuesto específico de estas fórmulas cuya estructura se provee en la presente. Los compuestos pueden identificarse por su estructura química y/o su nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, es la estructura química la que determina la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, como por ejemplo isómeros de enlace doble (por ejemplo, isómeros geométricos), enantiómeros o diasterómeros. De manera acorde, las estructuras químicas ilustradas en la presente comprenden todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoquímicamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diasteroéricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral conocidas por los especialistas en la materia. Los compuestos también pueden existir en diversas formas tautoméricas incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de los mismos. De manera acorde, las estructuras químicas ilustradas en la presente comprenden todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. El término “tautómero” como se lo utiliza en la presente hace referencia a isómeros que se convierten entre sí con gran facilidad de manera tal que pueden existir juntos en equilibrio. En general, los compuestos pueden ser hidratos, solvatos o N-óxidos. Ciertos compuestos pueden existir en formas cristalinas o amorfas múltiples. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente y están dentro del alcance de la presente invención. Además, debe comprenderse que, cuando se ilustran estructuras parciales de compuestos, los corchetes indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

“Halo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un

radical -F, -Cl, -Br o -I.

“Heteroarilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillos heteroaromático madre, como se define en la presente. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, grupos derivados de acridina, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo comprende entre 5 y 20 átomos del anillo (heteroarilo de entre 5 y 20 miembros). En otras formas de realización, el grupo heteroarilo comprende entre 5 y 10 átomos del anillo (heteroarilo de entre 5 y 10 miembros). Los grupos heteroarilo ejemplificativos incluyen lo derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

“Heteroarilalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un grupo alquilo acíclico en donde uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3, se reemplaza por un grupo heteroarilo. Cuando se desea hacer referencia a porciones alquilo específicas, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de entre 6 y 21 miembros, por ejemplo, la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es (C_1-C_6) alquilo y la porción heteroarilo es un heteroarilo de entre 5 y 15 miembros. En otras formas de realización, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de entre 6 y 13 miembros, por ejemplo, la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo es (C_1-C_3) alquilo y la porción heteroarilo es un heteroarilo de entre 5 y 10 miembros.

“Grupo protector” hace referencia a un grupo de átomos que, al unirse a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o impide la reactividad del grupo funcional. Los ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Green *et al.*,

“Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2da ed. 1991) y Harrison *et al*., “Compendium of Synthetic Organic Methods”, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (“CBZ”), *tert*-butoxicarbonilo (“Boc”), trimetilsililo (“TMS”), 2-trimetilsilil-etansulfonilo (“SES”), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (“FMOC”), nitro-veratriloxicarbonilo (“NVOC”) y similares. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde el grupo hidroxi está acilado o alquilado como por ejemplo éteres de bencilo y tritilo así como también éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiranilo, éteres de trialquilsililo y éteres de alilo.

“Sal” hace referencia a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica del compuesto madre deseada. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formados con ácidos orgánicos como por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-en-1- carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicilico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto madre se reemplaza por un ion de metal, por ejemplo, un ion de metal alcalino térreo o un ion de aluminio, o coordenadas con una base orgánica como por ejemplo etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

“Solvato” significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de las

moléculas del solvente con moléculas o iones del soluto), o un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, con una o más moléculas de solvente. Cuando el solvente es agua, el solvato correspondiente es un “hidrato”.

“N-óxido”, también conocido como amina óxido o amina-N-óxido, significa un compuesto que deriva de un compuesto de la presente invención por oxidación de un grupo amina del compuesto de la presente invención. Un N-óxido típicamente contiene el grupo funcional R_3N^+-O^- (a veces escrito como R_3N=O o R_3N→O).

“Sustituido”, cuando se usa para modificar un grupo o radical específico, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado se reemplazan en forma independiente entre sí por sustituyentes iguales o diferentes. Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, -R^a, halo, -O^-, =O, -OR^b, -SR^b, -S^-, =S, -NR^cR^c, =NR^b, =N-OR^b, trihalometilo, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2NR^b$, -$S(O)_2O^-$, -$S(O)_2OR^b$, -$OS(O)_2R^b$, -$OS(O)_2O^-$, -$OS(O)_2OR^b$, -$P(O)(O^-)_2$, -$P(O)(OR^b)(O^-)$, -$P(O)(OR^b)(OR^b)$, -$C(O)R^b$, -$C(S)R^b$, -$C(NR^b)R^b$, -$C(O)O^-$, -$C(O)OR^b$, -$C(S)OR^b$, -$C(O)NR^cR^c$, -$C(NR^b)NR^cR^c$, -$OC(O)R^b$, -$OC(S)R^b$, -$OC(O)O^-$, -$OC(O)OR^b$, -$OC(S)OR^b$, -$NR^bC(O)R^b$, -$NR^bC(S)R^b$, -$NR^bC(O)O^-$, -$NR^bC(O)OR^b$, -$NR^bC(S)OR^b$, -$NR^bC(O)NR^cR^c$, -$NR^bC(NR^b)R^b$ y -$NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es en forma independiente hidrógeno o R^a; y cada R^c es en forma independiente R^b o de manera alternativa, los dos R^c pueden tomarse juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente entre 1 y 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, -NR^cR^c incluye –NH_2, -NH-alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo. Como otro ejemplo específico, un alquilo sustituido incluye –alquilen-O-alquilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-cicloheteroalquilo, -alquilen-$C(O)OR^b$, -alquilen-$C(O)NR^bR^b$, y –CH_2-CH_2-C(O)-CH_3. El grupo o los grupos sustituyentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un anillo incluyendo cicloalquilo y cicloheteroalquilo.

De manera similar, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, $-R^a$, halo, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a, R^b y R^c son como se ha descrito.

Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -NO, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a, R^b y R^c son como se ha descrito.

Los grupos sustituyentes de los listados anteriores que son de utilidad para sustituir otros grupos o átomos específicos serán evidentes para los especialistas en el arte.

Los sustituyentes usados para sustituir un grupo específico a su vez también se pueden sustituir, típicamente con uno o más de los mismos grupos o con grupos diferentes seleccionados de los distintos grupos especificados previamente.

Un “vehículo” se refiere a un diluyente, un adyuvante, un excipiente o un vehículo con el cual se administra un compuesto.

Según se usa en la presente, una “composición ingerible” incluye cualquier sustancia que, ya sea sola o junto con otra sustancia, se pueda ingerir por boca, ya sea si es para consumo o no. La composición ingerible incluye tanto “productos de alimentos o bebidas” como “productos no comestibles”. El término “productos de alimentos o bebidas”, se refiere a cualquier producto comestible destinado al consumo por seres humanos o animales, incluyendo sólidos, semisólidos o líquidos (por ejemplo,

bebidas). El término “productos no comestibles” o “composición no comestible” incluye cualquier producto o composición que pueda ser ingerida por humanos o animales para fines distintos del consumo o como alimento o bebida. Por ejemplo, el producto no comestible o la composición no comestible incluye suplementos, nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado que supuestamente tiene propiedades beneficiosas para la salud y/o de prevención de enfermedades más allá de la función nutricional básica de suministro de nutrientes), fármacos y medicaciones de venta libre, productos para el cuidado oral, tal como dentífricos y lavados bucales, productos cosméticos tales como bálsamos labiales endulzados y otros productos para el cuidado personal que pueden, o no, contener cualquier edulcorante.

Un "vehículo o excipiente aceptable para su ingestión" es un medio y/o una composición que se usa para preparar una forma de dosificación dispersa deseada del compuesto de la invención, con el fin de administrar el compuesto de la invención en una forma dispersa/diluida, de modo tal que se maximice la eficacia biológica del compuesto de la invención. El medio y/o la composición se puede encontrar en cualquier forma dependiendo del uso pretendido de un producto, por ejemplo, como un sólido, semisólido, líquido, pasta, gel, loción, crema, material espumoso, suspensión, solución o cualquier combinación de los mismos (tal como un líquido que contiene material sólido). Los vehículos aceptables para su ingestión incluyen muchos ingredientes comunes de los alimentos, tales como agua a pH neutro, ácido o básico, jugos de frutas o verduras, vinagre, marinadas, cerveza, vino, emulsiones de agua/grasas naturales tales como leche o leche condensada, aceites y materia grasa comestibles, ácidos grasos y sus ésteres de alquilo, oligómeros de bajo peso molecular de propilenglicol, gliceril ésteres de ácidos grasos y dispersiones o emulsiones de dichas sustancias hidrofóbicas en medios acuosos, sales tal como cloruro de sodio, harinas de trigo, solventes tales como etanol, diluyentes comestibles sólidos tales como polvos o harinas vegetales, u otros vehículos líquidos; auxiliares de dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes, conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes y semejantes.

Un “mejorador” se refiere en la presente a un compuesto, o una sal o solvato

aceptable para su ingestión del mismo, que modula (incrementa) la activación de un receptor particular, preferentemente un receptor quimiosensorial, por ejemplo, el receptor T1R2/T1R3. En la presente, tales mejoradores aumentarán la activación de un receptor quimiosensorial por su ligando. Típicamente, el “mejorador” será específico de un ligando particular, es decir, no aumentará la activación de un receptor quimiosensorial por ligandos quimiosensoriales distintos del ligando o ligandos quimiosensoriales particulares estrechamente ligados al mismo. La mayoría de los mejoradores, a la concentración mejoradora del ligando, no da como resultado una activación sustancial del receptor particular por sí mismos. Habitualmente las concentraciones mejoradores del ligando de un mejorador comprenden niveles de concentración del mejorador que incrementa o aumenta la activación de un receptor particular por un ligando sin activar sustancialmente el receptor particular por el propio mejorador. En algunas formas de realización, determinados mejoradores, cuando se usan a una concentración mayor que la concentración mejoradora del ligando, también pueden activar por sí mismos un receptor particular además de modular (por ejemplo, incrementar o aumentar) la activación del receptor. Por ejemplo, determinados mejoradores, cuando se usan a una concentración mayor que la concentración mejoradora del ligando, también pueden ser edulcorantes (es decir, un agente/entidad de sabor dulce).

Un "sabor" se refiere en la presente a la percepción del gusto en un sujeto, que incluyen dulce, ácido, salado, amargo y umami. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.

Un "agente saborizante" se refiere en la presente a un compuesto, o una sal o solvato aceptable para su ingestión del mismo, que induce un sabor o gusto en un animal o un ser humano. El agente saborizante puede ser natural, semisintético o sintético.

Un "modificador del sabor" o un “agente modificador del sabor” se refiere en la presente a un compuesto, o una sal o solvato aceptable para su ingestión del mismo, que modula, incluyendo aumenta o potencia, y/o induce, los gustos de un agente saborizante en un animal o un ser humano.

Un "mejorador del sabor" se refiere en la presente a un compuesto, o una sal

aceptable para su ingestión del mismo, que aumenta y/o multiplica los gustos de un agente saborizante, o una composición ingerible que comprende al agente saborizante.

El “sabor dulce” se refiere al sabor dulce inducido típicamente por el azúcar, tal como sacarosa, en un animal o un ser humano.

Un "agente saborizante dulce", una "entidad de sabor dulce", un "edulcorante", un "compuesto dulce" o un "compuesto activador de un receptor del sabor dulce" se refiere en la presente a un compuesto, o una sal aceptable para su ingestión del mismo, que genera un sabor dulce detectable en un sujeto, por ejemplo, sacarosa o un compuesto que activa un receptor T1R2/T1R3 in vitro. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.

Un "modificador del sabor dulce" o un "agente modificador del sabor dulce" se refiere en la presente a un compuesto, o una sal o solvato aceptable para su ingestión del mismo, que modula, incluyendo que aumenta o potencia, induce o bloquea, el sabor dulce de los agentes saborizantes dulces en un animal o un ser humano. El modificador del sabor dulce incluye tanto un mejorador del sabor dulce como un agente saborizante dulce.

Un "mejorador del sabor dulce" o un "agente mejorador del sabor dulce" se refiere en la presente a un mejorador de un sabor dulce, en donde el término mejorador es igual que en la definición anterior.

Un "compuesto activador de un receptor dulce" se refiere en la presente a un compuesto que activa un receptor dulce, tal como un receptor T1R2/T1R3. Un ejemplo de un compuesto activador de un receptor dulce es un edulcorante, tal como sacarosa.

Un "compuesto modulador de un receptor dulce" se refiere en la presente a un compuesto que modula (activa, bloquea o aumenta/reduce la activación de) un receptor dulce, tal como un receptor T1R2/T1R3.

Un "compuesto mejorador de un receptor dulce" se refiere en la presente a un compuesto que aumenta o potencia el efecto de un compuesto activador de un receptor dulce, por ejemplo, sacarosa.

Aunque la mayoría de los compuestos mejoradores de un receptor dulce o mejoradores del sabor dulce, a una concentración de uso mejoradora del ligando, no da como resultado por sí misma una activación sustancial del receptor particular, algunos

de los compuestos mejoradores de receptores dulces o mejoradores del sabor dulce, cuando se usan a una concentración mayor que su concentración mejoradora del ligando, también pueden activar por sí mismos un receptor particular además de modular (incrementar) la activación del receptor. Por ejemplo, algunos de los compuestos mejoradores de receptores dulces o mejoradores del sabor dulce, cuando se usan a una concentración mayor que sus concentraciones mejoradoras del ligando, también pueden activar un receptor dulce, tal como un receptor T1R2/T1R3, que actúan como los agonistas del receptor.

Una "cantidad moduladora del sabor dulce" se refiere en la presente a una cantidad de un compuesto de la fórmula (I) que es suficiente para alterar (ya sea incrementar o disminuir) el sabor dulce en una composición ingerible, o un precursor de la misma, suficientemente como para ser percibida por un sujeto humano. En muchas formas de realización de la invención, se necesitarían al menos 0,001 ppm aproximadamente del compuesto de la presente para que la mayoría de los sujetos humanos percibieran una modulación del sabor dulce de una composición ingerible que comprende al compuesto de la presente. Un amplio rango de concentraciones que se emplearía típicamente con el fin de suministrar, a un costo menor, un grado de modulación deseable del sabor dulce puede comprender entre 0,001 ppm y 100 ppm aproximadamente, o un rango estrecho entre aproximadamente 0,1 ppm y aproximadamente 10 ppm. Los rangos alternativos de cantidades moduladoras del sabor dulce pueden comprender entre aproximadamente 0,01 ppm y aproximadamente 30 ppm, entre aproximadamente 0,05 ppm y aproximadamente 15 ppm, entre aproximadamente 0,1 ppm y aproximadamente 5 ppm o entre aproximadamente 0,1 ppm y aproximadamente 3 ppm.

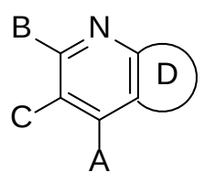
Una "cantidad mejoradora del sabor dulce" se refiere en la presente a una cantidad de un compuesto que es suficiente para mejorar el gusto de los agente saborizantes, por ejemplo, sacarosa, en una composición ingerible, percibido por un animal o un ser humano. Un rango amplio de una cantidad mejoradora del sabor dulce puede comprender entre 0,001 ppm y 100 ppm aproximadamente, o un rango estrecho entre aproximadamente 0,1 ppm y aproximadamente 10 ppm. Los rangos alternativos de cantidades mejoradoras del sabor dulce pueden comprender entre aproximadamente

0,01 ppm y aproximadamente 30 ppm, entre aproximadamente 0,05 ppm y aproximadamente 15 ppm, entre aproximadamente 0,1 ppm y aproximadamente 5 ppm o entre aproximadamente 0,1 ppm y aproximadamente 3 ppm. En algunas formas de realización, la cantidad mejoradora del sabor dulce es la cantidad correspondiente a las concentraciones mejoradoras de ligandos de un mejorador del sabor dulce de la presente invención.

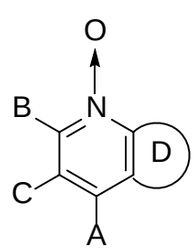
Una “cantidad moduladora de receptor dulce” se refiere en la presente a una cantidad de un compuesto que es suficiente para modular (activar, mejorar o bloquear) una proteína de un receptor de gusto dulce. En muchas formas de realización de la invención, la cantidad moduladora de un receptor dulce es de al menos 1 pM aproximadamente, o al menos 1 nM aproximadamente o al menos 10 nM aproximadamente o al menos 100 nM aproximadamente (es decir, 0,1 µM aproximadamente). Una "cantidad moduladora o activadora del receptor T1R2/T1R3" es una cantidad de compuesto suficiente para modular o activar un receptor T1R2/T1R3. Un “receptor dulce” es un receptor gustativo que puede ser modulado por un compuesto dulce. Preferentemente, un receptor dulce es un receptor acoplado a la proteína G, y más preferentemente el receptor dulce es un receptor T1R2/T1R3.

Compuestos

En una realización, la presente invención provee un compuesto de la fórmula estructural (I) o (I’):



(I) o



(I’),

o un tautómero, una sal y/o un solvato, donde:

A es $-OR^1$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NHOR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^1CO_2R^2$, $-NR^1C(O)NR^2R^3$, $-NR^1C(S)NR^2R^3$ o $-NR^1C(=NH)NR^2R^3$;

B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, $-OR^4$, $-S(O)_aR^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-CO_2R^4$, $-NR^4CO_2R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, -

$NR^4C(S)NR^5R^6$, $-NR^4C(=NH)NR^5R^6$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4SO_2NR^5R^6$, $-B(OR^4)(OR^5)$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, o $-P(O)(R^4)(OR^5)$;

C es $-OR^7$, $-S(O)_bR^7$, SO_3R^7, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(R^7)(OR^8)$, o heteroarilo (por ejemplo, tetrazol);

D es un anillo arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido donde el anillo está opcionalmente fusionado a otro anillo arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido ;

a y b son en forma independiente 0, 1 o 2; y

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa, R^1 y R^2, R^2 y R^3, R^4 y R^5, R^5 y R^6, R^7 y R^8, o R^8 y R^9, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En una forma de realización de la presente invención, la fórmula (I) está sujeta a las siguientes condiciones:

(a) cuando D es fenilo sustituido; B es hidrógeno; C es $-CO_2R^7$; R^7 es hidrógeno o alquilo; A es $-NR^1R^2$; y uno de R^1 y R^2 es hidrógeno; entonces el otro de R^1 y R^2 no es arilalquilo sustituido; y

(b) cuando D es fenilo o fenilo sustituido; C es $-CO_2R^7$; R^7 es alquilo; A es $-NR^1R^2$; y R^1 y R^2 son ambos hidrógeno; entonces B no es $-CO_2R^4$; donde R^4 es alquilo.

En una forma de realización de la presente invención, la fórmula (I) no incluye los siguientes compuestos:

etiléster de ácido 8-Bromo-4-(4-metoxibencil)amino-5-metoxiquinolin-3-carboxílico;

etiléster de ácido 4-(4-Metoxibencil)amino-5-metoxiquinolin-3-carboxílico;

ácido 4-(4-Metoxibencil)amino-5-metoxiquinolin-3-carboxílico;

etiléster de ácido 4-(4-Metoxibencil)amino-8-metoxiquinolin-3-carboxílico;

ácido 4-(4-Metoxibencil)amino-8-metoxiquinolin-3-carboxílico;

4-Amino-3-etoxicarbonil-2-etoxicarbonilmetilquinolina; y

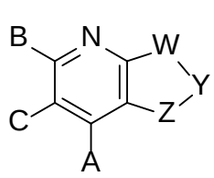
4-Amino-3-etoxicarbonil-2-etoxicarbonilmetil-5-metoxiquinolina.

En una forma de realización de la Fórmula (I), R^1 y R^2 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa, R^1 y R^2, R^2 y R^3, R^4 y R^5, R^5 y R^6, R^7 y R^8, o R^8 y R^9, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

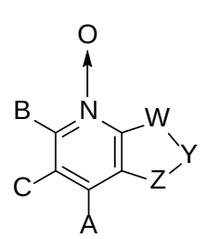
En una forma de realización de la Fórmula (I), cuando B es alquilo sustituido, luego el sustituyente sobre el alquilo no es $-C(O)OR^b$; donde R^b es alquilo.

En una forma de realización de la Fórmula (I), cuando B es alquilo sustituido, luego el sustituyente sobre el alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en $-R^a$, halo, $-O^-$, =O, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, =S, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es en forma independiente hidrógeno o R^a; y cada R^c es en forma independiente R^b o de manera alternativa, los dos R^c pueden tomarse juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente entre 1 y 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) o (I') tienen la fórmula estructural (II) o (II'),



(II) o



(II'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato, donde:

Y forma una unión simple con W o Z y una unión doble con el otro de W o Z;

W es $-C(R^{10})-$, -S-, -N-, $-N(R^{11})-$, o -O-;

Y es $-C(R^{12})-$ o -N-;

Z es $-C(R^{13})-$, -S-, -N-, $-N(R^{14})-$, o -O-;

R^{10} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-S(O)_cR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-CO_2R^{15}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}SO_2R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ o $-P(O)(R^{15})(OR^{16})$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, -CN, $-OR^{17}$, $-S(O)_dR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-CO_2R^{17}$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}SO_2R^{18}$, $-P(O)(OR^{17})(OR^{18})$ o $-P(O)(R^{17})(OR^{18})$;

R^{13} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, -CN, , $-OR^{19}$, $-S(O)_eR^{19}$, $-OC(O)R^{19}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(O)NR^{19}R^{20}$, $-C(O)R^{19}$, $-CO_2R^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}SO_2R^{20}$, $-P(O)(OR^{19})(OR^{20})$ o $-P(O)(R^{19})(OR^{20})$; o de manera alternativa R^{10} y R^{12}, o R^{12} y R^{13}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

c, d y e son en forma independiente 0, 1, o 2;

R^{11} y R^{14} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, y R^{20} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido,

heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa R^{15} y R^{16}, R^{17} y R^{18}, o R^{19} y R^{20}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y

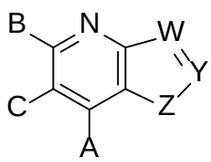
con las siguientes condiciones:

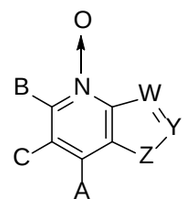
(a) cuando W es -O- o -S- o $–NR^{11}$-, luego Z es $–C(R^{13})$- o -N-;

(b) cuando Z es -O- o -S- o $-NR^{14}$-, luego W es $-C(R^{10})$- o -N-; y

(c) cuando W es $-C(R^{10})$- o -N-, luego Z no puede ser $–C(R^{13})$- o -N-.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (II) o (II') tienen la fórmula estructural (IIa) o (IIa'),

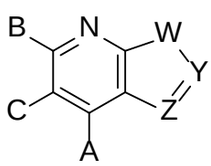


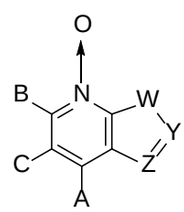
(IIa) o


(IIa'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato, donde, W es $-C(R^{10})$-, o -N-; Y es $-C(R^{12})$- o -N-; y Z es -S-, $-N(R^{14})$-, o -O-.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (II) o (II') tienen la fórmula estructural (IIb) o (IIb'),

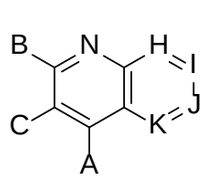


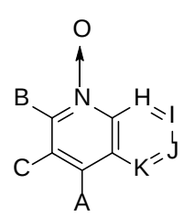
(IIb) o


(IIb'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato, donde, W es -S-, $-N(R^{11})$-, o -O-; Y es $-C(R^{12})$- o -N-; y Z es $-C(R^{13})$-, o -N-.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) o (I') tienen la fórmula estructural (III) o (III'),



(III) o


(III'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato de la misma, donde:

H es $-C(R^{21})$- o -N-;

I es $-C(R^{22})$ o -N-;

J es $-C(R^{23})$- o -N-;

K es $-C(R^{24})-$ o -N-;

R^{21} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, $-OR^{25}$;

R^{22} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, $-OR^{27}$;

R^{23} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido ,-CN, $-OR^{29}$, $-S(O)_fR^{29}$, $-OC(O)R^{29}$, $-NR^{29}R^{30}$, $-C(O)NR^{29}R^{30}$, $-CO_2R^{29}$, $-SO_2NR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}SO_2R^{30}$, $-B(OR^{29})(OR^{30})$, $-P(O)(OR^{29})(OR^{30})$ o $-P(O)(R^{29})(OR^{30})$;

R^{24} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, $-OR^{31}$, $-S(O)_gR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-C(O)NR^{31}R^{32}$, $-C(O)R^{31}$, $-CO_2R^{31}$, $-SO_2NR^{31}R^{32}$, $-NR^{31}SO_2R^{32}$, $-B(OR^{31})(OR^{32})$, $-P(O)(OR^{31})(OR^{32})$ o $-P(O)(R^{31})(OR^{32})$; o de manera alternativa R^{23} y R^{24}, tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido;

f y g son en forma independiente 0, 1 o 2; y

R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, y R^{32} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa R^{25} y R^{26}, R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, o R^{31} y R^{32}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

con la condición de que como máximo, dos de H, I, J y K son -N-.

En una forma de realización de la Fórmula (III), uno o dos de H, I, J y K son -N-.

En una forma de realización de la Fórmula (III), H es -N-, I es $-C(R^{22})-$, J es $-C(R^{23})-$, y K es $-C(R^{24})-$.

En una forma de realización de la Fórmula (III), H es $-C(R^{21})-$, I es -N-, J es $-C(R^{23})-$, y K es $-C(R^{24})-$.

En una forma de realización de la Fórmula (III), H es $-C(R^{21})-$, I es $-C(R^{22})-$, J es -N-, y K es $-C(R^{24})-$.

En una forma de realización de la Fórmula (III), H es -C(R^{21})-, I es -C(R^{22}), J es -C(R^{23})-, y K es -N-.

En una forma de realización de la Fórmula (III), H e I son -N-.

En una forma de realización de la Fórmula (III), H y J son -N-.

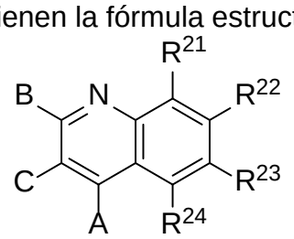
En una forma de realización de la Fórmula (III), H y K son -N-.

En una forma de realización de la Fórmula (III), I y J son -N-.

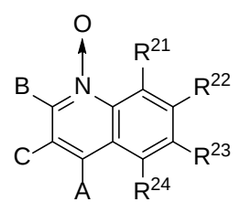
En una forma de realización de la Fórmula (III), I y K son -N-.

En una forma de realización de la Fórmula (III), J y K son -N-.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (III) o (III') tienen la fórmula estructural (IIIa) o (IIIa'),



(IIIa) o



(IIIa'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato de la misma.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIa), dos o tres de R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} son hidrógeno.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIa), R^{21} es hidrógeno; R^{22} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, o -OR^{27}; R^{23} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -CN, -OR^{29}, -$S(O)_fR^{29}$, -$OC(O)R^{29}$, -$NR^{29}R^{30}$, -$C(O)NR^{29}R^{30}$, -$C(O)R^{29}$, -CO_2R^{29}, -$SO_2NR^{29}R^{30}$, o -$NR^{29}SO_2R^{30}$; R^{24} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -CN, -OR^{31}, -$S(O)_gR^{31}$, -$OC(O)R^{31}$, -$NR^{31}R^{32}$, -$C(O)NR^{31}R^{32}$, -$C(O)R^{31}$, -CO_2R^{31}, -$SO_2NR^{31}R^{32}$, o -$NR^{31}SO_2R^{32}$; o de manera alternativa R^{23} y R^{24}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido; y R^{27}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, y R^{32} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa R^{25} y R^{26}, R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, o R^{31} y R^{32}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIa), R^{21} y R^{22} son todos hidrógeno.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIa), R^{23} y R^{24}, tomados junto con el

átomo al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIa), R^{23} y R^{24}, tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido que contiene uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-R^a$, halo, $-O^-$, =O, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, =S, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es en forma independiente hidrógeno o R^a; y cada R^c es en forma independiente R^b o de manera alternativa, los dos R^c pueden tomarse juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente entre 1 y 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S; o de manera alternativa, dos de los sustituyentes del sustituyente cicloheteroalquilo, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIa), R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} son todos hidrógeno.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIa), A es $-OR^1$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NHOR^1$, $-NR^1R^2$, $-NOR^1$, $-NR^1CO_2R^2$, $-NR^1C(O)NR^2R^3$, $-NR^1CSNR^2R^3$, o $-NR^1C(=NH)NR^2R^3$.

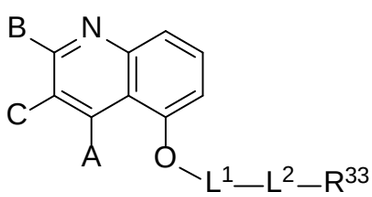
En una forma de realización de la Fórmula (IIIa), C es $-S(O)_bR^7$, SO_3R^7,$-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(S)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, o $-P(O)(R^7)(OR^8)$.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIa), B es hidrógeno, alquilo, alquilo

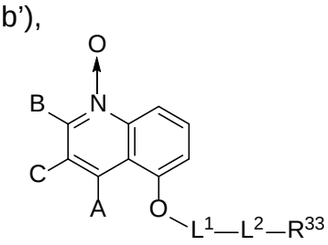
sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIa), tres de R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} son hidrógeno; A es $-OR^1$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NHOR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^1CO_2R^2$, $-NR^1C(O)NR^2R^3$, $-NR^1C(S)NR^2R^3$, o $-NR^1C(=NH)NR^2R^3$; C es $-S(O)_bR^7$, SO_3R^7,--$C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(S)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, o $-P(O)(R^7)(OR^8)$ o tetrazol; B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (IIIa) o (IIIa') tienen la fórmula estructural (IIIb) o (IIIb'),



(IIIb) o



(IIIb'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato de las mismas; donde

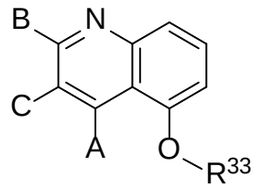
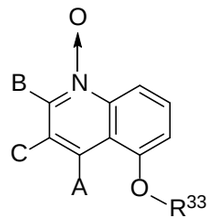
L^1 es alquileno o alquileno sustituido;

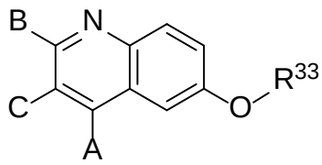
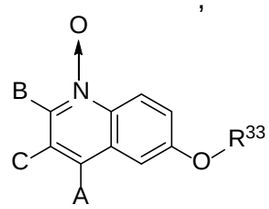
L^2 es $-NR^{34}$-, -O-, -S-, $-NR^{34}$-C(O)-, -C(O)-NR^{34}-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, $-NR^{34}$-C(O)-O-, -O-C(O)-NR^{34}-,$-NR^{34}$-C(O)-NR^{35}-, -O-C(O)-O-,–heterciclilen–C(O)-, o –(heterciclileno sustituido)-C(O)-;

R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; y

R^{34} y R^{35} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (IIIb) o (IIIb') tienen la fórmula estructural (IIIc), (IIIc'), (IIId), o (IIId'),


(IIIc) o

,


(IIId) o

,

o un tautómero, una sal y/o un solvato de las mismas; donde R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIc) o (IIId), R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; heterociclilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIb), (IIIc), o (IIId), A es $-OR^1$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NHOR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^1CO_2R^2$, $-NR^1C(O)NR^2R^3$, $-NR^1CSNR^2R^3$, o $-NR^1C(=NH)NR^2R^3$.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIb), (IIIc), o (IIId), C es $-S(O)_bR^7$, SO_3R^7,$-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(S)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, o $-P(O)(R^7)(OR^8)$.

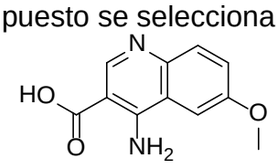
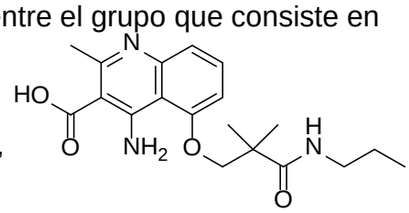
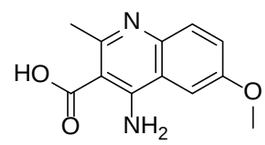
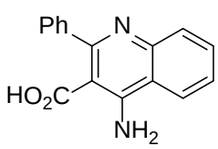
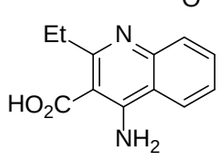
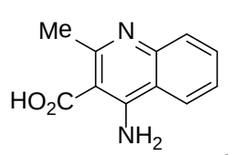
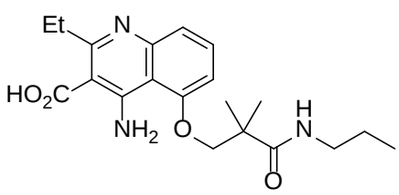
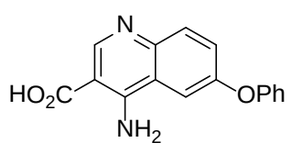
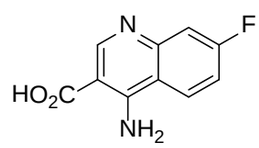
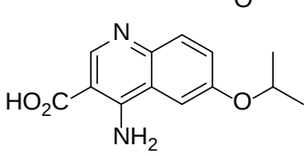
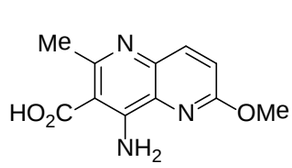
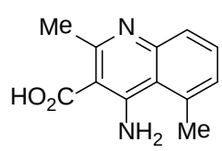
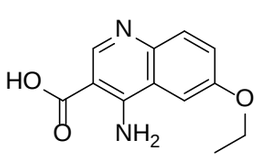
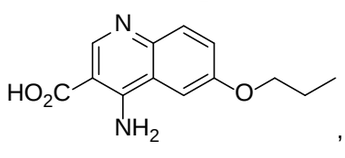
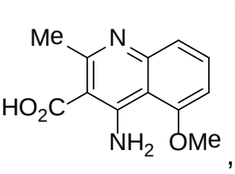
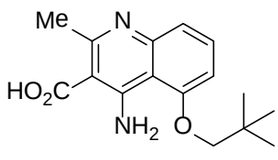
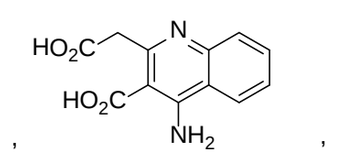
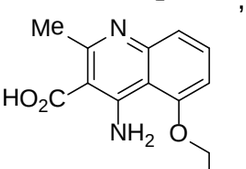
En una forma de realización de la Fórmula (IIIb), (IIIc), o (IIId),B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

En una forma de realización de la Fórmula (IIIb), A es $-OR^1$, $-NHOR^1$, o $-NR^1R^2$; B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, o arilo sustituido; C es $-SO_3R^7$,$-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, o $-P(O)(R^7)(OR^8)$; L^1 es alquileno o alquileno sustituido; L^2 es $–NR^{34}$-, -O-, $–NR^{34}$-C(O)-, -C(O)-NR^{34}-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, –heterociclilen–C(O)-, o –(heterociclileno sustituido)-C(O)-; R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido,

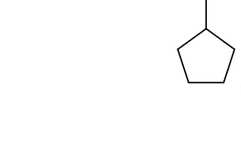
arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; y R^{34} y R^{35} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido.

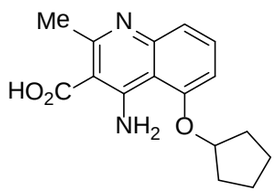
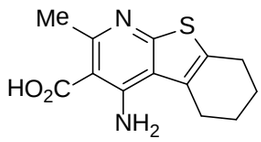
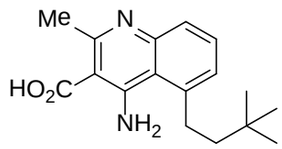
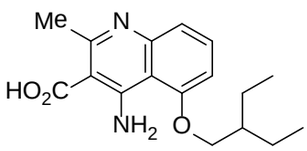
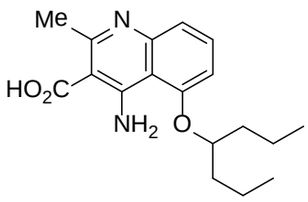
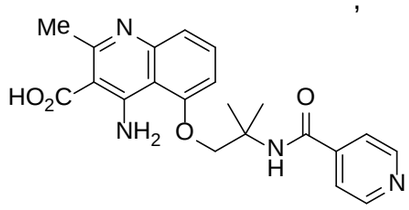
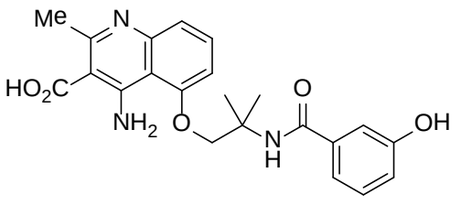
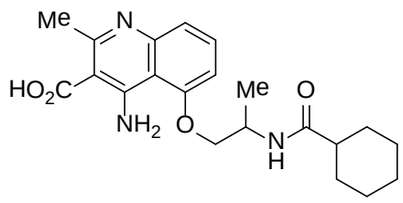
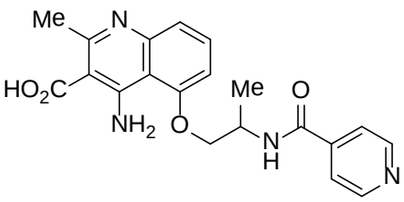
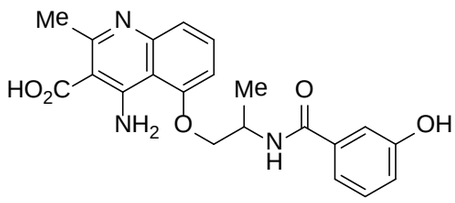
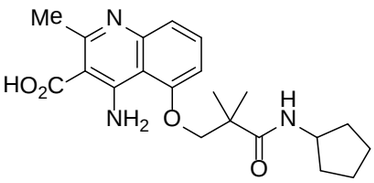
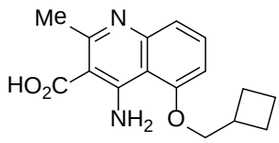
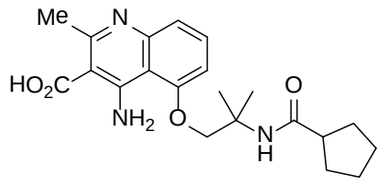
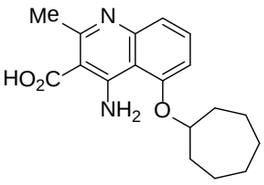
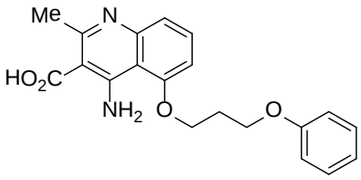
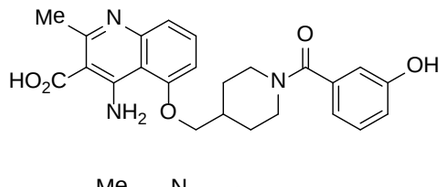
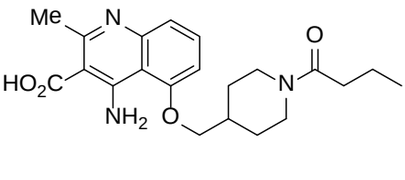
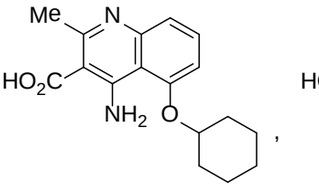
En una forma de realización de la Fórmula (IIIc) o (IIId), A es $-OR^1$, $-NHOR^1$, o $-NR^1R^2$; B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, o arilo sustituido; C es $-SO_3R^7$,$-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, o $-P(O)(R^7)(OR^8)$; R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; heterociclilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido.

En algunas formas de realización específicas de la presente invención, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

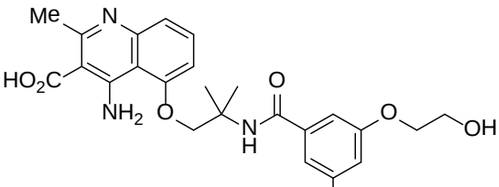
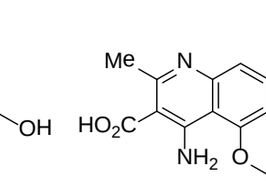

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

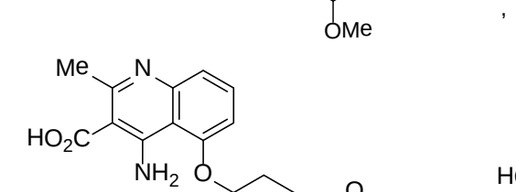
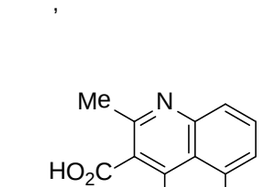
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

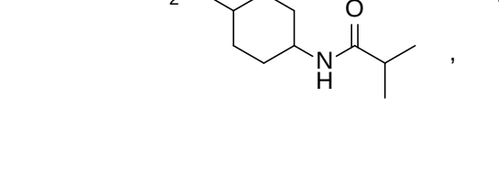
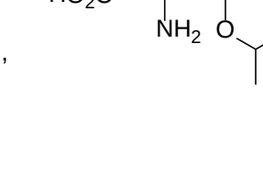
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

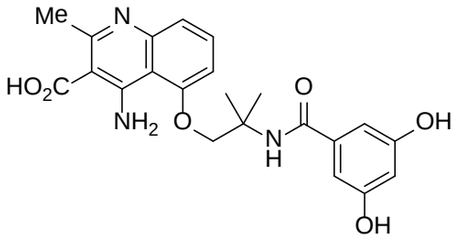
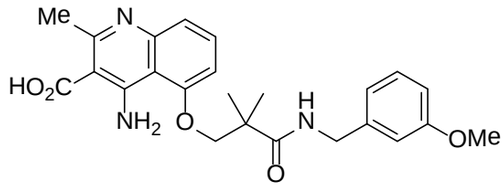
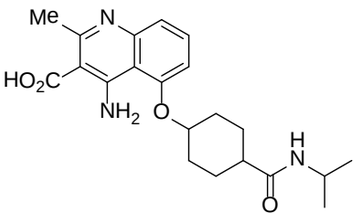
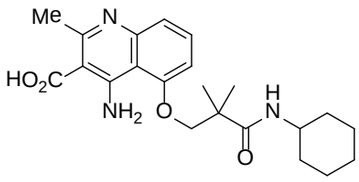
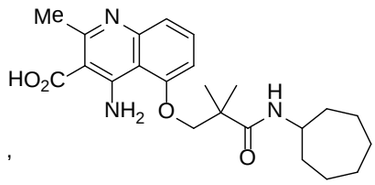
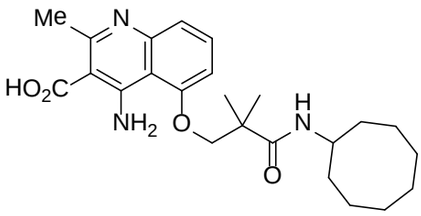
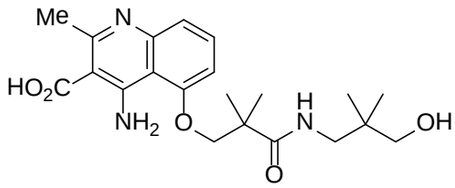
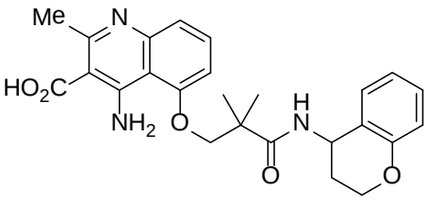
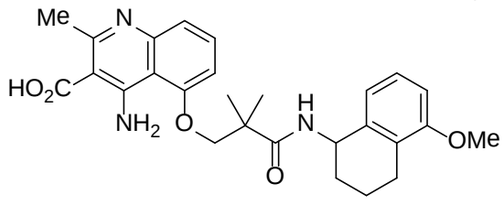
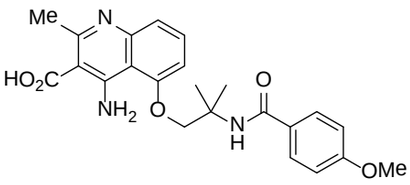
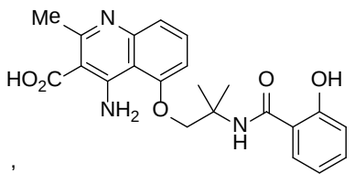
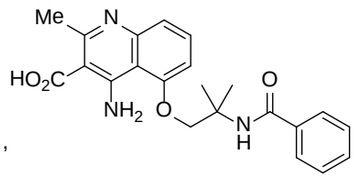
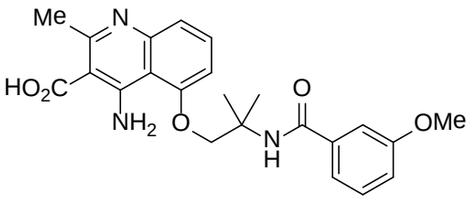
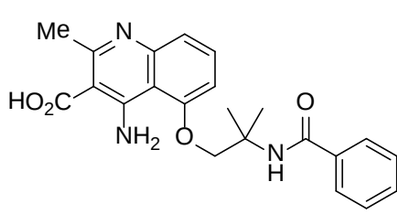
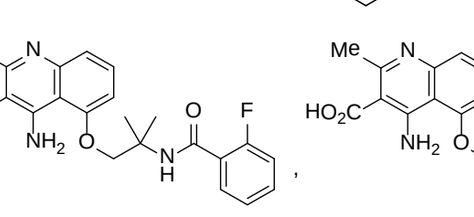
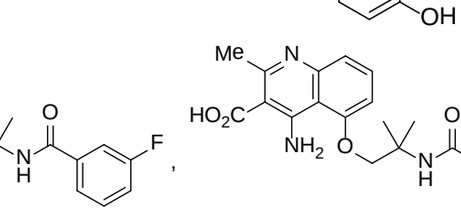
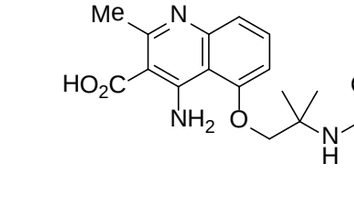
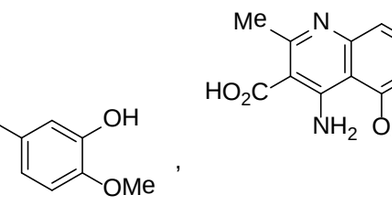
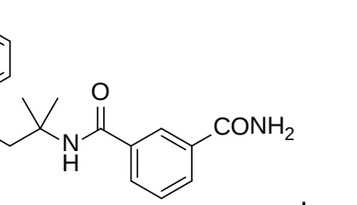
,

,

,

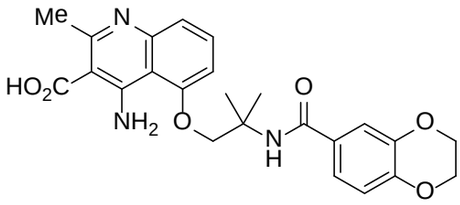
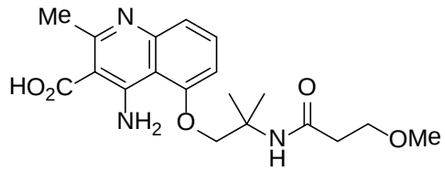
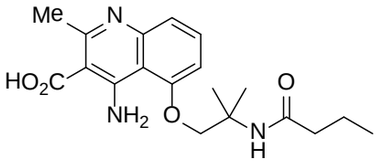
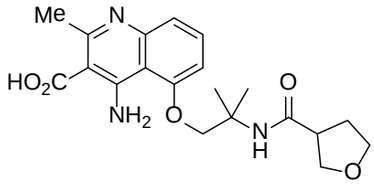
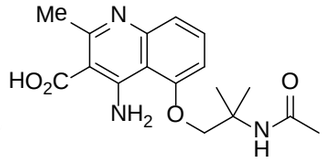
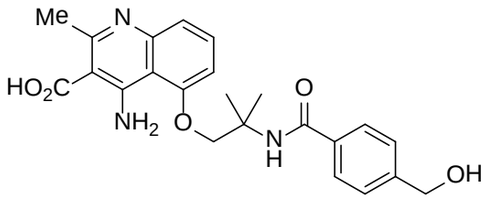
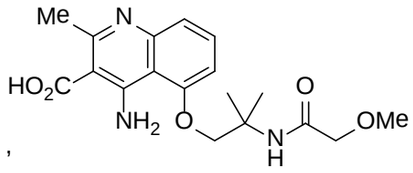
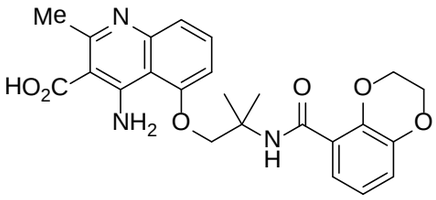
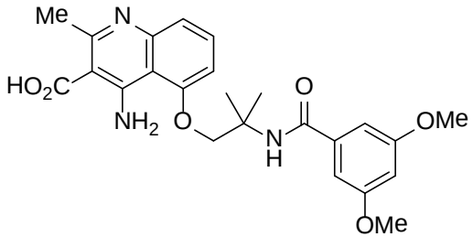
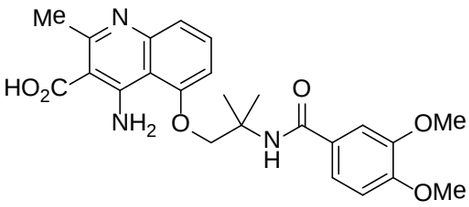
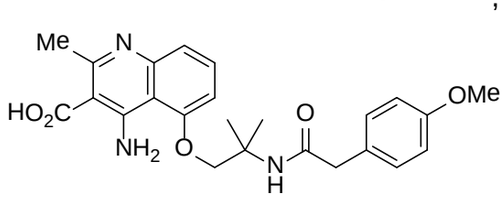
,

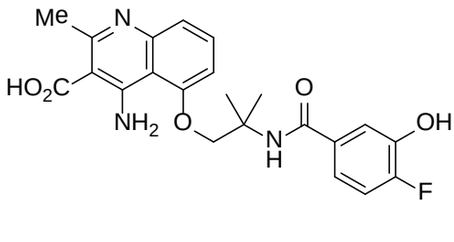
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

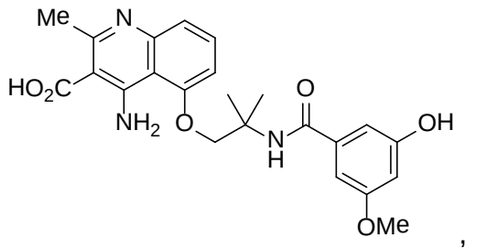
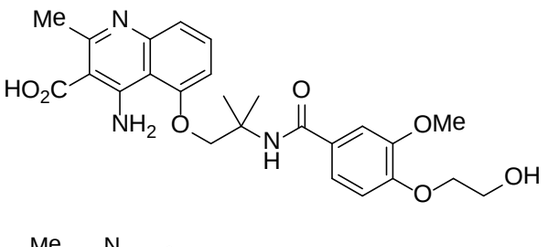
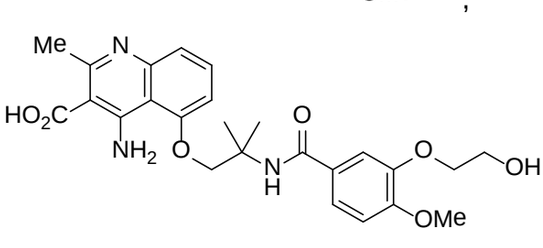
,

,

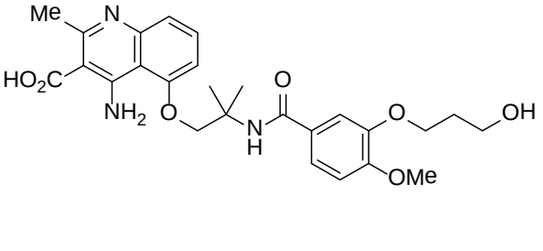
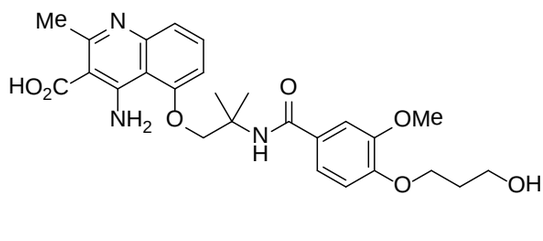

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

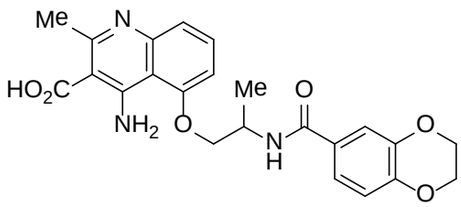
,

,

,

,

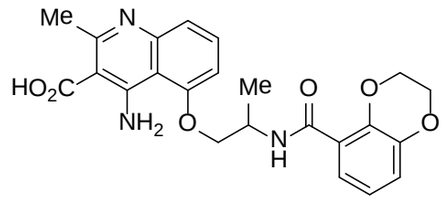
,

,

,

,

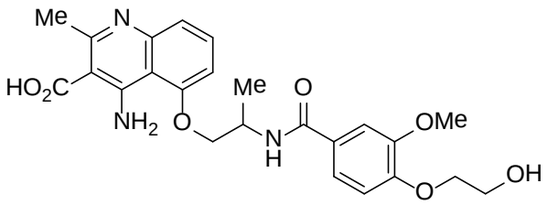
,

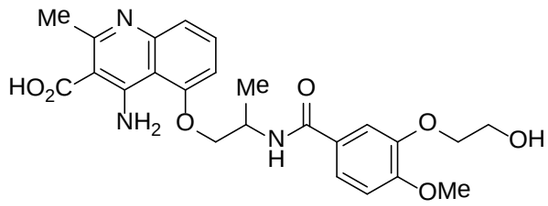
,



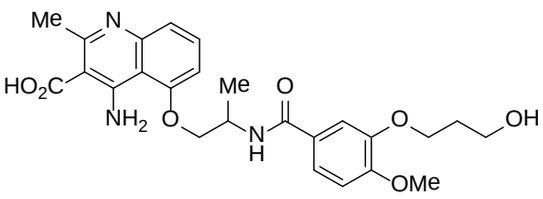


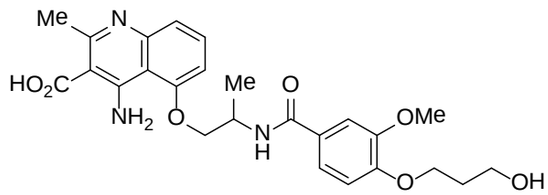
,



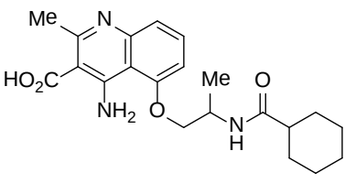


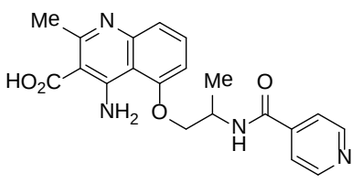
,

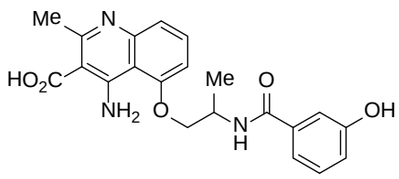




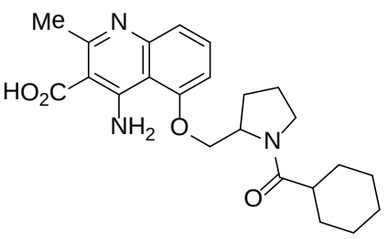
,



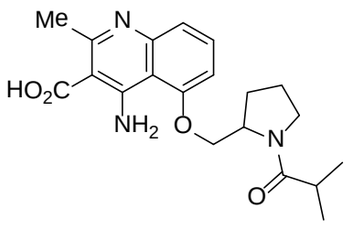




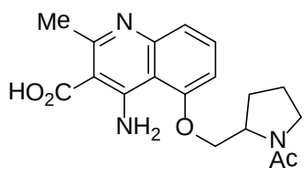
,



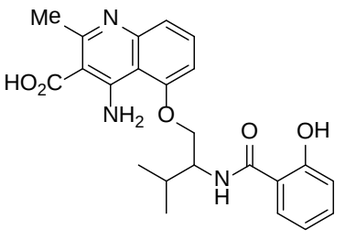
,



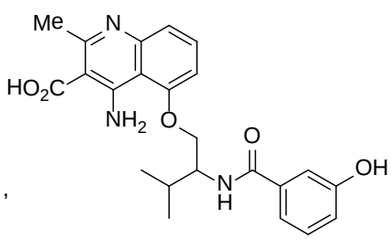
,



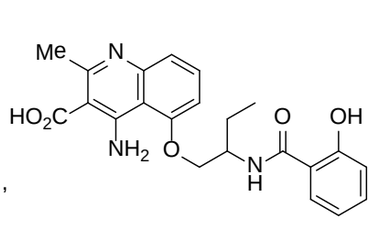
,



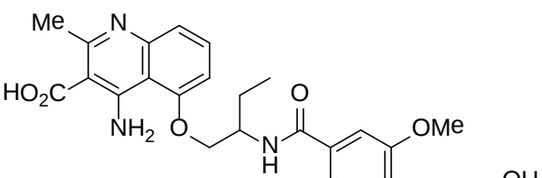
,

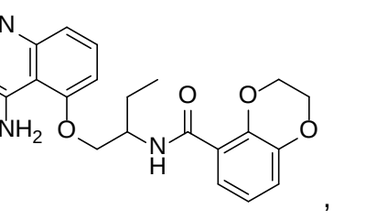


,



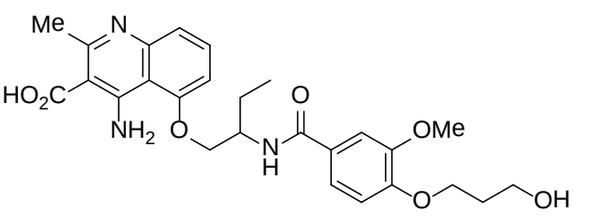
,





,

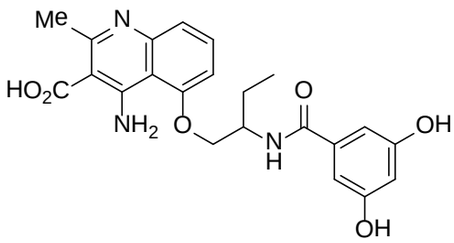
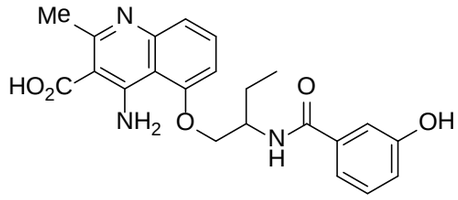
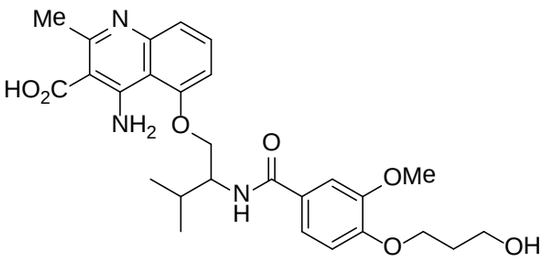
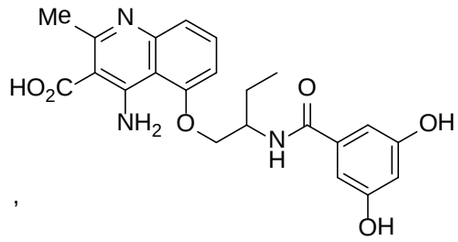
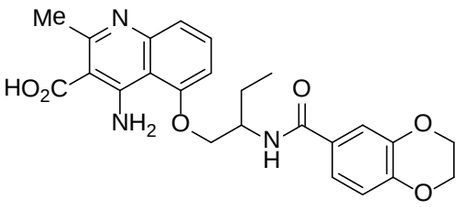
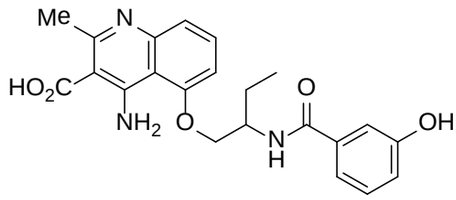
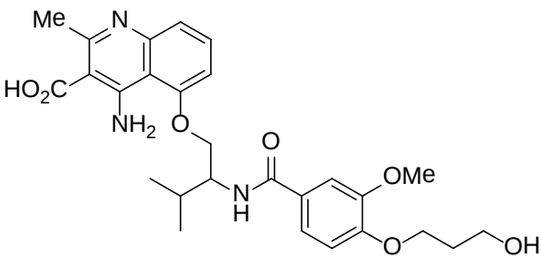
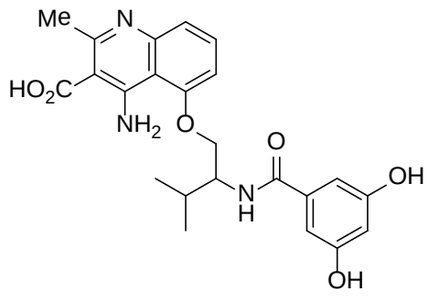
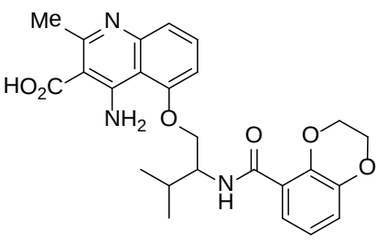
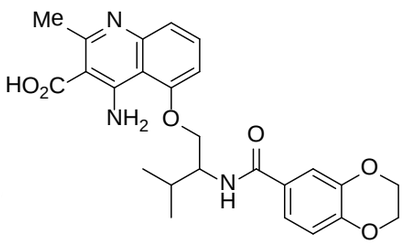
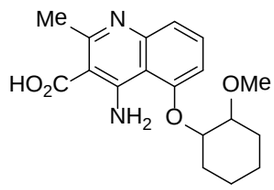
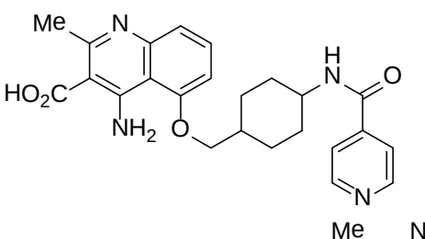
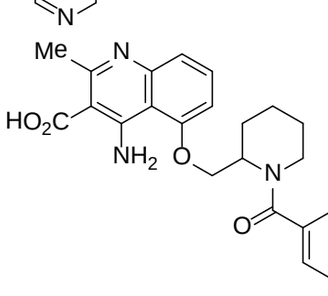
,

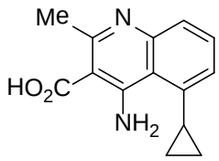
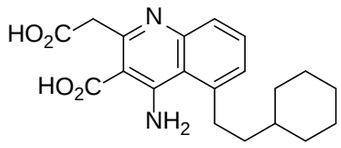
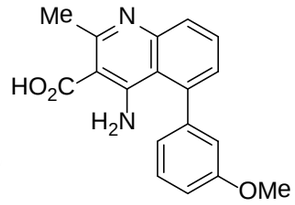
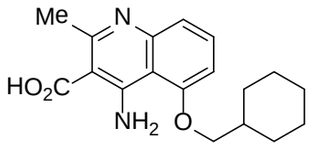
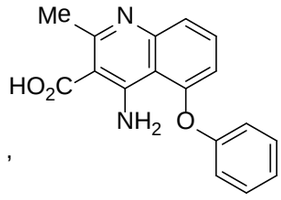
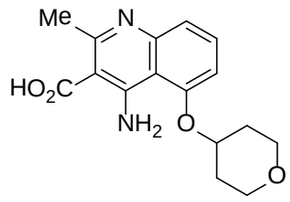
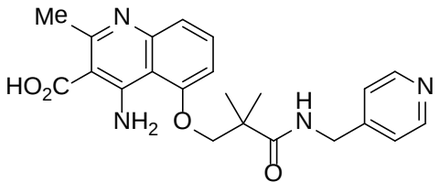
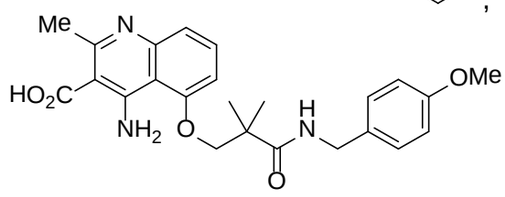
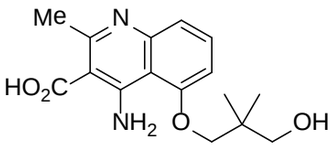
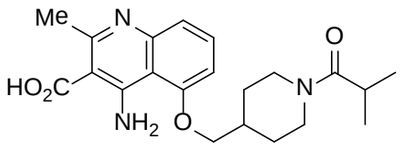
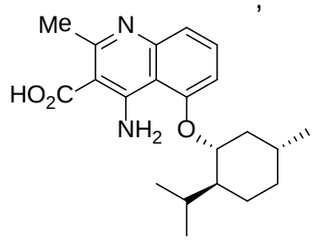
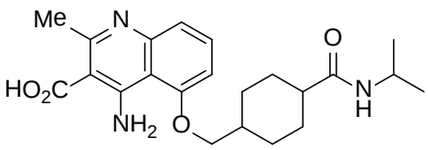
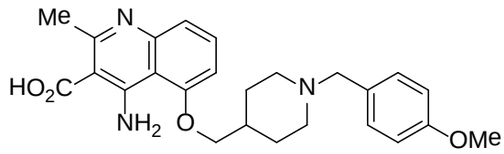
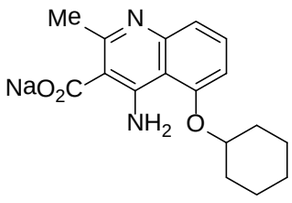
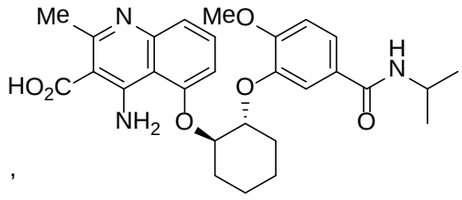
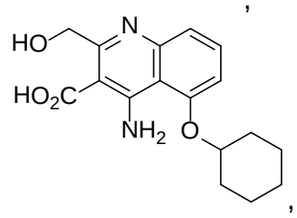
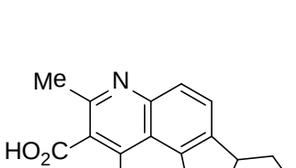


,

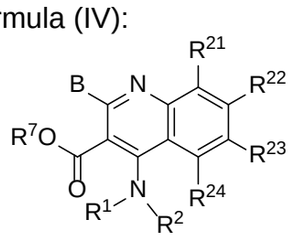
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

En otra forma de realización, la presente invención provee un método para preparar un compuesto de Fórmula (IV):


(IV),

donde

B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido;

R^1, R^2, y R^7 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa, R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

R^{21} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, $-OR^{25}$;

R^{22} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, $-OR^{27}$;

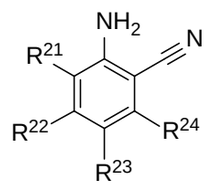
R^{23} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-OR^{29}$, $-S(O)_fR^{29}$, $-OC(O)R^{29}$, $-NR^{29}R^{30}$, $-C(O)NR^{29}R^{30}$, $-CO_2R^{29}$, $-SO_2NR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}SO_2R^{30}$, $-B(OR^{29})(OR^{30})$, $-P(O)(OR^{29})(OR^{30})$ o $-P(O)(R^{29})(OR^{30})$;

R^{24} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-OR^{31}$, $-S(O)_gR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-C(O)NR^{31}R^{32}$, $-C(O)R^{31}$, $-CO_2R^{31}$, $-SO_2NR^{31}R^{32}$, $-NR^{31}SO_2R^{32}$, $-B(OR^{31})(OR^{32})$, $-P(O)(OR^{31})(OR^{32})$ o $-P(O)(R^{31})(OR^{32})$; o de manera alternativa R^{23} y R^{24}, tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido;

f y g son en forma independiente 0, 1 o 2; y

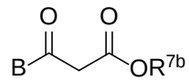
R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, y R^{32} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa R^{25} y R^{26}, R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, o R^{31} y R^{32}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

El método comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IVa):



(IVa)

con un compuesto de Fórmula (IVb):



(IVb)

en presencia de un ácido de Lewis en un solvente anhidro no polar; donde R^{7b} es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24}, son como se define en la Fórmula (IV).

Cuando en la fórmula (IV) R^7 es hidrógeno, entonces el compuesto se puede obtener por hidrólisis del compuesto correspondiente donde R^7 es alquilo o alquilo sustituido, que a su vez puede prepararse por la reacción de los compuestos de las fórmulas (IVa) y (IVb). Dicha condición de hidrolización puede ser una condición básica, ácida, o cualquier condición conocida por un especialista en el arte.

Un “ácido de Lewis” significa un compuesto aceptor de un par de electrones y por ello tiene la capacidad de reaccionar con una base de Lewis para formar un aducto de Lewis, por compartir el par de electrones aportado por la base de Lewis. Un ejemplo ilustrativo es que la reacción de trimetilboro (ácido de Lewis) y amoníaco (base de Lewis) para dar el aducto Me_3BNH_3. El ácido de Lewis adecuado para la reacción de los compuestos de las fórmulas (IVa) y (IVb) puede ser cualquier ácido de Lewis conocido por el especialista en el arte. En una forma de realización específica, el ácido de Lewis es un haluro metálico, por ejemplo, cloruro de estaño, trihaluros de boro o cloruro de aluminio.

Los solventes para llevar a cabo las reacciones químicas se pueden clasificar ampliamente en dos categorías: *polares* y *no polares*. En general, la constante dieléctrica del solvente provee una medida aproximada de la polaridad de un solvente. Los solventes con una constante dieléctrica menor que 15 generalmente se consideran no polares. Los ejemplos de solventes no polares incluyen, pero en un sentido no limitativo, pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, cloroformo, dietiléter y una combinación de los mismos.

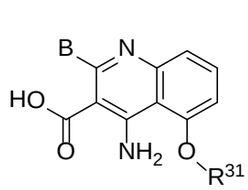
En una forma de realización del método, la reacción del compuesto de la fórmula (IVa) y el compuesto de la fórmula (IVb) se conduce al menos en parte a una temperatura de aproximadamente 60 °C o superior. Por ejemplo, la reacción se puede conducir en parte a temperatura ambiente y en parte a una temperatura de aproximadamente 60 °C o superior. En una forma de realización, la temperatura de aproximadamente 60 °C o superior es una temperatura de aproximadamente 70°C o superior; en otra forma de realización, la temperatura de aproximadamente 60°C o superior es una temperatura de aproximadamente 80°C o superior; en otra forma de realización, la temperatura de aproximadamente 60°C o superior es una temperatura de aproximadamente 90°C o superior; en otra forma de realización, la temperatura de aproximadamente 60°C o superior es una temperatura de aproximadamente 100°C o superior; en otra forma de realización, la temperatura de aproximadamente 60 °C o superior es una temperatura por debajo de 130 °C aproximadamente.

En una forma de realización de la fórmula (IV), R^1, R^2 y R^7 son hidrógeno.

En una forma de realización de la fórmula (IV), B es alquilo o alquilo sustituido.

En una forma de realización de la fórmula (IV), R^{24} es $-OR^{31}$ y R^{31} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula (IV) está representado por la fórmula (IVc):



(IVc),

en donde B es alquilo o alquilo sustituido; y R^{31} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo y carbociclilo sustituido.

Composiciones

Los compuestos de la presente se pueden usar en uno o más métodos de la presente invención, por ejemplo, para modular o mejorar el sabor dulce. En general, los compuestos de la presente invención, ya sea individualmente o en combinación, se

pueden proveer en una composición, tal como, por ejemplo, una composición ingerible.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus diversos subgéneros, y sus sales y/o solvatos, preferentemente deberían ser aceptables para consumo, por ejemplo, considerados adecuados para su consumo en alimentos o bebidas desde la perspectiva de otorgarles a las composiciones comestibles no modificadas un sabor dulce mejorado y/o placentero, y no deberían ser significativamente tóxicos o causar efectos farmacológicos o toxicológicos desagradables o indeseables en un animal o ser humano a las concentraciones típicas que se emplean como agentes saborizantes para las composiciones comestibles.

Los métodos típicos para demostrar que un compuesto saborizante es aceptable para consumo comprenden someter el compuesto a una prueba y/o evaluación con un panel de expertos de la asociación de fabricantes de sabores y extractos y que sea declarado como "Generalmente reconocido como seguro" ("GRAS", por sus siglas en inglés). El proceso de evaluación FEMA/GRAS para compuestos saborizantes es complejo pero bien conocido por los especialistas en el arte de la preparación de productos alimenticios, como describen Smith, et al., en un artículo con el título "GRAS Flavoring Substances 21", *Food Technology*, 57(5), páginas 46-59, mayo de 2003, cuyo contenido completo se incorpora en la presente a modo de referencia.

En una forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar a sus concentraciones mejoradores del ligando, por ejemplo, a concentraciones muy bajas en el orden de unas pocas partes por millón, en combinación con uno o más edulcorantes conocidos, ya sea naturales o artificiales, para así reducir la concentración del edulcorante conocido que se requiere para prepare una composición ingerible con el grado de dulzor deseado.

Los edulcorantes conocidos o artificiales usados comúnmente que son de utilidad en tales combinaciones de edulcorantes incluyen, pero en un sentido no limitativo, los edulcorantes comunes de sacáridos, por ejemplo, sacarosa, fructosa, glucosa, y composiciones edulcorantes que comprenden azúcares naturales, tales como jarabe de maíz (incluyendo jarabe de maíz rica en fructosa) u otros jarabes o edulcorantes concentrados derivados de fuentes naturales de frutas y verduras, edulcorantes de “alcohol de azúcar” semisintéticos tales como eritritol, isomalta, lactitol, manitol, sorbitol,

xilitol, maltodextrina y semejantes, y edulcorantes artificiales tales como aspartame, sacarina, acesulfame-K, ciclamato, sucralosa y alitame. Los edulcorantes también incluyen ácido ciclámico, mogrósido, tagatosa, maltosa, galactosa, manosa, sacarosa, fructosa, lactosa, neotame y otros derivados de aspartame, glucosa, D-triptofano, glicina, maltitol, lactitol, isomalta, jarabe de glucosa hidrogenado (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), esteviósido, rebaudiósido A y otros glucósidos dulces basados en *Stevia*, carrelame y otros edulcorantes basados en guanidina, etc. El término “edulcorantes” también incluye combinaciones de edulcorantes según se divulga en la presente.

En una forma de realización, el compuesto de la presente se agrega a una composición no comestible o producto no comestible, tales como suplementos, nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado que supuestamente tiene propiedades beneficiosas para la salud y/o de prevención de enfermedades más allá de la función nutricional básica de suministro de nutrientes), fármacos y medicaciones de venta libre, productos para el cuidado oral, tal como dentífricos y lavados bucales, productos cosméticos tales como bálsamos labiales endulzados y otros productos para el cuidado personal que emplean sacarosa, sucralosa y/u otros edulcorantes.

En general, un producto de venta libre (OTC) y un producto para la higiene oral generalmente se refieren a un producto para uso doméstico y/o personal que se puede comercializar sin una prescripción y/o sin la visita a un médico. Los ejemplos de los productos OTC incluyen, pero en un sentido no limitativo vitaminas y suplementos dietéticos; analgésicos y/o anestésicos tópicos; remedios para la tos, el resfrío y las alergias; antihistaminas y/o remedios para alergias; y combinaciones de los mismos. Las vitaminas y los suplementos dietéticos incluyen, pero en un sentido no limitativo vitaminas, suplementos dietéticos, tónicos/bebidas nutritivas embotelladas, vitaminas para niños, suplementos dietéticos, cualquier otro producto nutricional o relacionado con la nutrición o que provee nutrición, y combinaciones de los mismos. Los analgésicos y/o anestésicos tópicos incluyen cualquier crema/ungüento/gel tópico usado para aliviar molestias y dolores superficiales o profundos, por ejemplo dolor muscular; gel para la dentición; parches con ingredientes analgésicos; y combinaciones de los mismos. Los

remedios para la tos, el resfrío y las alergias incluyen, pero en un sentido no limitativo, descongestivos, remedios para la tos, preparaciones faríngeas, caramelos con medicación, antihistaminas y remedios para la tos, el resfrío y alergias para niños; y productos combinados. Las antihistaminas y/o los remedios para alergias incluyen, pero en un sentido no limitativo, cualquier tratamiento sistémico para la fiebre del heno, alergias nasales, mordeduras y picaduras de insectos. Los ejemplos de productos para la higiene oral incluyen, pero en un sentido no limitativo, tiras para la limpieza bucal, pasta dentífrica, cepillos de dientes, lavados bucales/enjuagues dentales, cuidado de dentaduras, refrescantes bucales, blanqueadores dentales en el hogar e hilos dentales.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente se agregan a productos o formulaciones de alimentos o bebidas. Los ejemplos de productos o formulaciones de alimentos y bebidas incluyen, pero en un sentido no limitativo, recubrimientos dulces, baños o glaseados para productos comestibles o cualquier entidad incluida en la categoría de sopas, la categoría de alimentos procesados secos, la categoría de bebidas, la categoría de comidas listas, la categoría de alimentos enlatados o conservados, la categoría de alimentos procesados congelados, la categoría de alimentos procesados enfriados, la categoría de refrigerios, la categoría de productos horneados, la categoría de productos de repostería, la categoría de productos lácteos, la categoría de helados, la categoría de sustitutos de alimentos, la categoría de pastas y fideos, y la categoría de salsas, aderezos, condimentos, la categoría de alimentos para bebés y/o la categoría de productos untables.

En general, la categoría de sopas se refiere a sopas enlatadas/conservadas, deshidratadas, instantáneas, enfriadas, UHT y congeladas. A los fines de esta definición, el término sopa se refiere a un alimento preparado a partir de carne, aves de corral, pescado, verduras, granos, frutas y otros ingredientes, cocidos en un líquido que puede incluir trozos visibles de algunos o todos estos ingredientes. Puede ser límpida (como un caldo) o espesa (como una crema), suave, tipo puré o grumosa, lista para servir, semicondensada o condensada y se puede servir caliente o fría, como una entrada o como plato principal de una comida o como un refrigerio entre comidas (sorbido como una bebida). La sopa se puede usar como un ingrediente para la preparación de otros componentes de comidas y puede variar desde caldos (consomé)

hasta salsas (sopas crema o basadas en queso).

La “categoría de alimentos deshidratados y culinarios” habitualmente se refiere a: (i) Productos auxiliares para cocinar tales como: polvos, gránulos, pastas, productos líquidos concentrados, incluyendo caldo concentrado, caldo y productos tipo caldo en la forma de cubos prensados, tabletas o polvos o granulados, que se comercializan por separado como un producto terminado o como un ingrediente de un producto, mezclas de salsas y recetas (independientemente de la tecnología); (ii) productos de soluciones de comida tales como: sopas deshidratadas y secadas por congelamiento, incluyendo mezclas de sopa deshidratada, sopas instantáneas deshidratadas, sopas deshidratadas listas para cocinar , preparaciones deshidratadas o a condiciones ambientales de platos listos, comidas y entradas de una sola porción, incluyendo platos de pasta, papa y arroz; y (iii) productos de embellecimiento de comidas tales como: condimentos, marinadas, aderezos para ensalada, coberturas para ensalada, salsas untables, rebozador, mezclas batidas, productos untables estables en estante, salsa para barbacoa, mezclas de recetas líquidas, concentrados, salsas o mezclas de salsas, incluyendo recetas mixtas para ensaladas, comercializadas como un producto terminado o como un ingrediente de un producto, ya sea deshidratado, líquido o congelado.

La categoría de bebidas habitualmente significa bebidas, mezclas y concentrados de bebidas, incluyendo, pero en un sentido no limitativo, bebidas carbonatadas y no carbonatadas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, bebidas listas para tomar, formulaciones concentradas líquidas para la preparación bebidas tales como refrescos, y mezclas precursoras de bebidas en polvo seco La categoría de bebidas también incluye bebidas alcohólicas, gaseosas, bebidas deportivas, bebidas isotónicas y bebidas calientes. Las bebidas alcohólicas incluyen, pero en un sentido no limitativo, cerveza, sidra/sidra de pera, FABs, vinos y licores. Las gaseosas incluyen, pero en un sentido no limitativo, carbonatos, tales como carbonatos con cola y sin cola; jugos de frutas, tales como jugos, néctares, bebidas de jugos y bebidas con sabor a frutas; agua embotellada, QUE incluye agua gasificada, agua mineral y agua purificada/de mesa; bebidas funcionales, que pueden ser carbonatadas o sin gas e incluyen bebidas deportivas, energizantes o elixires; concentrados, tales como

concentrados líquidos y en polvo en una medida lista para beber. Las bebidas, ya sean calientes o frías, incluyen, pero en un sentido no limitativo café o café helado, tal como café fresco, instantáneo y combinado; té o té helado, tal como té negro, verde, blanco, oolong y saborizado; y otras bebidas incluyendo polvos, , gránulos, bloques o tabletas basados en sabores, malta o plantas mezclados con leche o agua.

La categoría de refrigerios generalmente se refiere a cualquier alimento que puede ser una comida informal liviana incluyendo, pero en un sentido no limitativo refrigerios dulces y saborizados y barras de refrigerios. Los ejemplos de refrigerios incluyen, pero en un sentido no limitativo, refrigerios de frutas, bocadillos/galletitas, refrigerios extrudados, bocadillos de tortillas/maíz, pochoclo, rosquete [*pretzels*], nueces y otros refrigerios dulces y saborizados. Los ejemplos de refrigerios en barra incluyen, pero en un sentido no limitativo barras de granola/*muesli*, barras para desayuno, barras energéticas, barras de frutas y otras barras de refrigerios.

La categoría de productos horneados generalmente se refiere a cualquier producto comestible cuyo proceso de preparación comprende exposición al calor o luz solar excesiva. Los ejemplos de bienes horneados incluyen, pero en un sentido no limitativo, pan, bollos, galletitas, magdalenas, cereales, pasteles tostados, pasteles, waffles, tortillas, galletas, tarteletas, roscas, tartas, quiches, torta, cualquier alimento horneado y cualquier combinación de los mismos.

La categoría de helados generalmente se refiere a postres congelados que contienen crema y azúcar y saborizantes. Los ejemplos de helados incluyen, pero en un sentido no limitativo: helado de consumo impulsivo; helado para llevar; yogur congelado y helado artesanal; soja, avena, habas (por ejemplo, habas rojas y frijol mungo) y helados basados en arroz.

La categoría de productos de repostería generalmente se refiere a productos comestibles que son de gusto dulce. Los ejemplos de productos de repostería incluyen, pero en un sentido no limitativo, caramelos, gelatinas, confites de chocolate, confites de azúcar, goma y semejantes y cualquier combinación de los productos.

La categoría de sustitutos de alimentos generalmente se refiere a cualquier alimento destinado a reemplazar comidas normales, en particular para persona con problemas de salud o estado físico. Los ejemplos de reemplazos de comida incluyen,

pero en un sentido no limitativo, productos para adelgazar y productos de convalecencia.

La categoría de comidas listas generalmente se refiere a cualquier alimento que se pueda servir como comida sin una preparación o procesamiento extensivos. Las comidas listas incluyen productos con “habilidades” de receta agregados por el proveedor, dando como resultado un alto grado de alistamiento, acabado y conveniencia. Los ejemplos de comida lista incluyen, pero en un sentido no limitativo, comidas listas enlatadas/conservadas, congeladas, secas, enfriadas; mezclas de cenas; pizzas congeladas; pizzas enfriadas; y ensaladas preparadas.

La categoría de pastas y fideos incluye cualquier pasta y/o fideo incluyendo, pero en un sentido no limitativo, pasta enlatada, seca y enfriada/fresca; y fideos comunes, instantáneos, enfriados, congelados y de refrigerios.

La categoría de alimentos enlatados/conservados incluye, pero en un sentido no limitativo, productos de carne y carne enlatada/conservada, pescado/mariscos, verduras, tomates, habas, frutas, comidas listas, sopa, pasta y otros alimentos enlatados/conservados.

La categoría de alimentos procesados congelados incluye, pero en un sentido no limitativo, carne roja procesada congelada, aves de corral procesadas, pescado/mariscos procesados, verduras procesadas, sustitutos de carne, papas procesadas, productos de panadería, postres, comidas listas, pizzas, sopa, fideos y otros alimentos congelados.

La categoría de alimentos procesados secos incluye, pero en un sentido no limitativo, arroz, mezclas para postres, comidas listas desecadas, sopas deshidratadas, sopas instantáneas, pasta seca, fideos comunes y fideos instantáneos.

La categoría de alimentos procesados enfriados incluye, pero en un sentido no limitativo, carnes procesadas enfriadas, productos de pescados/mariscos procesados, viandas para almuerzos, frutas recién preparadas, comidas listas, pizza, ensaladas preparadas, sopa, pastas y fideos frescos.

La categoría de salsas, aderezos y condimentos incluye, pero en un sentido no limitativo, pastas y purés de tomate, cubos de caldo/base de caldo, hierbas y especias, glutamato monosódico (MSG), salsas de mesa, salsas a base de soja, salsas para

pastas, salsas húmedas/cocidas, salsas secas/mezclas en polvo, salsa de tomate [*ketchup*], mayonesa, mostaza, aderezos para ensalada, vinagretas, salsas untables, productos encurtidos y otras salsas, aderezos y condimentos.

La categoría de alimentos para bebés incluye, pero en un sentido no limitativo, fórmulas a base de leche o soja; y alimentos preparados, secos y otros alimentos para bebés.

La categoría de productos untables incluye, pero en un sentido no limitativo mermeladas y conservas, miel, productos untables de chocolate, productos untables a base de nueces y productos untables a base de levadura.

La categoría de productos lácteos generalmente se refiere a productos comestibles producidos a partir de leche de mamíferos. Los ejemplos de productos lácteos incluyen, pero en un sentido no limitativo, productos lácteos bebibles, queso, yogur y bebidas lácteas ácidas, y otros productos lácteos.

Se proveen los siguientes ejemplos adicionales de composiciones comestibles, en particular productos o formulaciones de alimentos y bebidas. Los ejemplos de composiciones comestibles incluyen uno o más entre productos de repostería, productos de repostería de chocolate, tabletas, *Countlines*, *Selflines*/*Softlines* en bolsas, cajas de surtidos, cajas de surtidos estándar, minichocolates envueltos, chocolate estacional, chocolate con juguetes, alfajores, otros productos de repostería de chocolate, mentas, mentas estándar, mentas fuertes, dulces hervidos, pastillas, gomas, gelatinas y masticables, caramelos tipo *toffee*, caramelos y turrón, productos de repostería con medicamento, chupetines, regaliz, otros productos de repostería de azúcar, goma, goma de mascar, goma azucarada, gomas sin azúcar, goma funcional, chicle de globo, pan, pan envasado/industrial, pan no envasado/artesanal, pasteles, tortas, tortas envasadas/industriales, tortas no envasadas/artesanales, galletitas, galletas recubiertas de chocolate, galletas sándwich, galletas rellenas, galletas saborizadas y galletitas, sustitutos de pan, cereales para el desayuno, cereales RTE, cereales para el desayuno familiares, copos, *muesli*, otros cereales, cereales para el desayuno para niños, cereales calientes, helado, helado de consumo impulsivo, helado de crema en porción individual, helado de agua en porción individual, helado de crema multienvase, helado de agua multienvase, helado para llevar, helado de crema para

llevar, postres de helado, helado a granel, helado de agua para llevar, yogur congelado, helado artesanal, productos lácteos, leche, leche fresca/pasteurizada, leche entera fresca/pasteurizada, leche semidescremada fresca/pasteurizada, leche larga vida/UHT, leche entera larga vida/UHT, leche semidescremada larga vida/UHT, leche descremada larga vida/UHT, leche de cabra, leche condensada/evaporada, leche condensada/evaporada común, leche condensada saborizada, funcional y otra leche condensada, bebidas lácteas saborizadas, bebidas lácteas saborizadas de leche solamente, bebidas lácteas saborizadas con jugos de frutas, leche de soja, bebidas lácteas ácidas, bebidas lácteas fermentadas, crema para café no láctea, leche en polvo, bebidas lácteas en polvo saborizadas, crema, queso, queso procesado, queso procesado untable, queso procesado no untable, queso no procesado, queso no procesado untable, queso duro, queso duro envasado, queso duro no envasado, yogur, yogur común/natural, yogur saborizado, yogur con frutas, yogur probiótico, yogur bebible, yogur bebible común, yogur bebible probiótico, postres enfriados y estables en estante, postres a base de lácteos, postres a base de soja, refrigerios enfriados, queso fresco y requesón, queso fresco y requesón común, queso fresco y requesón saborizados, queso fresco y requesón saborizados condimentados, refrigerios dulces y saborizados, refrigerios de frutas, bocadillos/galletitas crocantes, refrigerios extrudados, bocadillos de tortillas/maíz, pochoclo, rosquete [*pretzels*], nueces, otros refrigerios dulces y saborizados, barras de refrigerios, barras de granola, barras para desayuno, barras energéticas, barras de frutas, otras barras de refrigerios, productos de sustituto de comidas, productos para adelgazar, bebidas para convalecencia, comidas listas, comidas listas enlatadas, comidas listas congeladas, comidas listas desecadas, comidas listas enfriadas, mezclas para cenas, pizza congelada, pizza enfriada, sopa, sopa enlatada, sopa deshidratada, sopa instantánea, sopa enfriada, sopa caliente, sopa congelada, pasta, pasta enlatada, pasta seca, pasta enfriada/fresca, fideos, fideos comunes, fideos instantáneos, fideos instantáneos en copas/bols, fideos instantáneos en bolsas, fideos enfriados, fideos de refrigerios, alimento enlatado, carne y producto de carne enlatada, pescado/mariscos enlatados, verduras enlatadas, tomates enlatadas, habas enlatadas, fruta enlatada, comida lista enlatada, sopa enlatada, pasta enlatada, otros alimentos enlatados, alimento congelado, carne roja procesada congelada, aves

de corral procesadas congeladas, pescado/mariscos procesados congelados, verduras procesadas congeladas, sustitutos de carne congelados, papas congeladas, papas fritas horneadas, otros productos de papas horneadas, papas congeladas no horneadas, productos de panadería congelados, postres congelados, comidas listas congeladas, pizza congelada, sopa congelada, fideos congelados, otros alimentos congelados, alimento desecado, mezclas para postres, comidas listas desecadas, sopas deshidratadas, sopas instantáneas, pasta seca, fideos comunes, fideos instantáneos, fideos instantáneos en copas/bols, fideos instantáneos en bolsas, alimento enfriado, carnes procesadas enfriadas, productos de pescado/mariscos enfriados, pescado procesado enfriado, pescado rebozado enfriado, pescado ahumado enfriado, vianda de almuerzo enfriado, comidas listas enfriadas, pizza enfriada, sopa enfriada, pasta enfriada/fresca, fideos enfriados, aceites y grasas, aceite de oliva, aceite vegetal y de semillas, grasas para cocinar, manteca, margarina, aceites y grasas untables, aceites y grasas untables funcionales, salsas, aderezos y condimentos, pastas y purés de tomate, cubos de caldo/base de caldo, cubos de base de caldo, gránulos de jugos de carne, bases y fondos de cocción líquidos, hierbas y especias, salsas fermentadas, salsas a base de soja, salsas para pastas, salsas húmedas, salsas secas/mezclas en polvo, salsa de tomate [*ketchup*], mayonesa, mayonesa común, mostaza, aderezos para ensalada, aderezos para ensalada comunes, aderezos para ensalada bajo en grasas, vinagretas, salsa untable, productos encurtidos, otras salsas, aderezos y condimentos, alimentos para bebés, fórmulas lácteas, fórmulas lácteas estándar, fórmulas lácteas de seguimiento, fórmulas lácteas para niños pequeños, fórmulas lácteas hipoalergénicas, alimento para bebés preparado, alimento para bebés desecado, otro alimento para bebés, productos untables, mermeladas y conservas, miel, productos untables de chocolate, productos untables a base de nueces y productos untables a base de levadura. Los ejemplos de composiciones comestibles también incluyen productos de repostería, productos de panadería, helados, productos lácteos, refrigerios dulces y saborizados, barras de refrigerios, productos de sustituto de comidas, comida listas, sopas, pastas, fideos, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos desecados, alimentos enfriados, aceites y grasas, alimentos para bebés o productos untables o una mezcla de los mismos. Los ejemplos de

composiciones comestibles también incluyen cereales para el desayuno, bebidas dulces o composiciones concentradas sólidas o líquidas para la preparación de bebidas, idealmente de manera que permitan reducir la concentración de los edulcorantes de sacáridos conocidos previamente o de edulcorantes artificiales.

Típicamente se agregará al menos una cantidad moduladora de un receptor dulce, una cantidad moduladora de ligandos del receptor dulce, una cantidad moduladora del sabor dulce, una cantidad de un agente saborizante dulce o una cantidad mejoradora del sabor dulce de uno o más de los compuestos de la presente a la composición ingerible, opcionalmente en la presencia de edulcorantes conocidos, por ejemplo, de manera tal que la composición ingerible de sabor dulce modificado tiene un mayor sabor dulce en comparación con la composición ingerible preparada sin los compuestos de la presente invención, así considerado por seres humanos o animales en general, o en el caso de las pruebas con las formulaciones, así juzgado por la mayoría de un panel de al menos ocho degustadores del gusto humano, por medio de los procedimientos conocidos comúnmente en el campo.

La concentración de agente saborizante dulce necesaria para modular o aumentar el sabor de la composición ingerible dependerá por supuesto de muchas variables, incluyendo el tipo específico de composición ingerible y sus diversos ingredientes adicionales, en especial la presencia de otros agentes saborizante dulces conocidos y las concentraciones de los mismos, la variabilidad genética natural y las preferencias individuales y las condiciones de salud de los distintos seres humanos que prueban las composiciones, y el efecto subjetivo del compuesto particular sobre el gusto de dichos compuestos quimiosensoriales.

Una aplicación del compuesto de la presentes es para modular (inducir, mejorar o inhibir) el sabor dulce u otras propiedades del gusto de otros estimulantes del gusto dulce naturales o sintéticos, y las composiciones ingeribles elaboradas con el mismo. En una forma de realización, los compuestos de la presente invención se usan o se proveen a su concentración mejoradora del ligando. Por ejemplo, típicamente sería necesario un rango amplio pero también bajo de concentraciones de los compuestos o entidades de la presente invención, es decir, entre aproximadamente 0,001 ppm y 100 ppm, o rangos alternativos más estrechos entre aproximadamente 0,1 ppm y

aproximadamente 10 ppm, entre aproximadamente 0,01 ppm y aproximadamente 30 ppm, entre aproximadamente 0,05 ppm y aproximadamente 10 ppm, entre aproximadamente 0,01 ppm y aproximadamente 5 ppm o entre aproximadamente 0,02 ppm y aproximadamente 2 ppm o entre aproximadamente 0,01 ppm y aproximadamente 1 ppm.

En una forma de realización, la presente invención provee una composición mejoradora del sabor dulce. La composición mejoradora del sabor dulce comprende un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para suministrar dulzor, por ejemplo, una cantidad mejoradora del sabor dulce en combinación con una primera cantidad de edulcorante, en donde el dulzor es más que el dulzor provisto por la primera cantidad de edulcorante sin el compuesto.

En una forma de realización, la presente invención provee una composición ingerible que comprende la composición mejoradora del sabor dulce de la presente invención. En determinadas formas de realización, la presente composición ingerible se encuentra en la forma de un producto alimenticio o una bebida, como una composición farmacéutica, como un producto nutricional, como un suplemento dietético, como una medicación de venta libre o como un producto para el cuidado oral.

En una forma de realización, la presente invención provee una composición de sustituto edulcorante que comprende uno o más compuestos de la presente invención en una cantidad eficaz para proveer dulzor, por ejemplo, a una concentración mayor que su concentración mejoradora del ligando en la ausencia de un edulcorante, por ejemplo, sacarosa, distinto de uno o más compuestos de la presente. .

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención se proveen en una formulación saborizante concentrada, por ejemplo, adecuada para el procesamiento subsiguiente para producir un producto listo para usar (es decir, listo para servir). Una “formulación saborizante concentrada” significa una formulación que deberá reconstituirse con uno o más medios de dilución para convertirse en una composición lista para usar. El término “composición lista para usar” se usa de manera indistinta en la presente con “composición ingerible”, que indica cualquier sustancia que, ya sea sola o junto con otra sustancia, pueda ser ingerida por boca ya sea si es para consumo o no. En una forma de realización, la composición lista

para usar incluye una composición que pueda ser consumida directamente por un ser humano o un animal. La formulación saborizante concentrada típicamente se usa por mezclado o dilución con uno o más medios de dilución, por ejemplo, cualquier ingrediente o producto que se pueda consumir o ingerir, con el fin de impartir o modificar uno o más sabores del medio de dilución. Un proceso de uso tal a menudo se conoce como reconstitución. La reconstitución puede realizarse en un entorno doméstico o en un entorno industrial. Por ejemplo, un jugo de frutas concentrado congelado puede ser reconstituido con agua o con otro medio acuoso por el consumidor en la cocina para obtener la bebida de jugo de frutas listo para usar. En otro ejemplo, se puede reconstituir un jarabe concentrado de una bebida sin alcohol con agua o con otro medio acuoso por un proveedor a escala industrial para producir las gaseosas listas para usar. Dado que la formulación saborizante concentrada contiene al agente saborizante o al agente modificador del sabor a una concentración mayor que la composición lista para usar, la formulación saborizante concentrada típicamente no es adecuada para ser consumida directamente, sin reconstitución. Existen muchos beneficios de usar y producir una formulación saborizante concentrada. Por ejemplo, un beneficio es la reducción en el peso y el volumen para su transporte ya que la formulación saborizante concentrada puede reconstituirse en el momento del uso por la adición de un solvente adecuado, sólido o líquido.

En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada comprende i) como ingrediente modificador del sabor, un compuesto de la presente invención; ii) un vehículo; y iii) opcionalmente al menos un adyuvante. El término “como ingrediente modificador del sabor” indica que el compuesto de la presente invención actúa como un agente saborizante o un agente modificador del sabor (tal como un mejorador del sabor) en la formulación. El término “vehículo” indica una sustancia accesoria habitualmente inactiva, tales como solventes, aglutinantes u otro medio inerte, que se usa en combinación con el compuesto de la presente y uno o más adyuvantes opcionales para formar la formulación. Por ejemplo, agua o almidón puede constituir el vehículo para una formulación saborizante concentrada. En algunas formas de realización, el vehículo es el mismo que el medio de dilución para reconstituir la formulación saborizante concentrada; y en otras formas de realización, el vehículo es diferente del

medio de dilución. El término “vehículo”, según se usa en la presente incluye, pero en un sentido no limitativo, un vehículo aceptable para su ingestión.

El término “adyuvante” significa un aditivo que suplementa, estabiliza, mantiene o mejora la función o eficacia pretendida del ingrediente activo, tal como el compuesto de la presente invención. En una forma de realización, dicho al menos un adyuvante comprende uno o más agentes saborizantes. El agente saborizante puede ser de cualquier sabor conocido por el especialista en el arte o por los consumidores, tal como el sabor a chocolate, café, té, moca, vainilla French, manteca de maní, té chai o combinaciones de los mismos. En otra forma de realización, dicho al menos un adyuvante comprende uno o más edulcorantes. Dichos uno o más edulcorantes pueden ser cualquiera de los edulcorantes descritos en esta solicitud. En otra forma de realización, dicho al menos un adyuvante comprende uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste de un emulsionante, un estabilizante, un conservante antimicrobiano, un antioxidante, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y formas aisladas de proteínas, sales y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de emulsionantes, estabilizantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y formas aisladas de proteínas y sales se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 6.468.576, cuyo contenido se incorpora por completo en la presente a modo de referencia para todo fin.

En una forma de realización, la presente formulación saborizante concentrada se puede encontrar en una forma seleccionada del grupo que consiste de un líquido incluyendo una solución y una suspensión, un sólido, un material espumoso, una pasta, un gel, una crema y una combinación de los mismos, tal como un líquido que contiene una cantidad determinada de material sólido. En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada se encuentra en la forma de un líquido, incluso en base acuosa y en base no acuosa. La presente formulación saborizante concentrada puede carbonatarse o no.

La formulación saborizante concentrada puede comprender además un depresor del punto de congelación, un agente de nucleación o ambos como dicho al menos un adyuvante. El depresor del punto de congelación es un compuesto o agente aceptable para su ingestión que puede deprimir el punto de congelación de un líquido o solvente

al cual se agrega el compuesto o agente. Es decir, el líquido, o la solución, que contiene al depresor del punto de congelación, tiene un punto de congelación menor que el líquido o solvente sin dicho depresor del punto de congelación. Además de deprimir el punto de congelación inicial, el depresor del punto de congelación también puede disminuir la actividad del agua de la formulación saborizante concentrada. Los ejemplos de depresores del punto de congelación incluyen, pero en un sentido no limitativo, carbohidratos, aceites, alcohol etílico, poliol, por ejemplo, glicerol, y combinaciones de los mismos. El agente de nucleación se refiere a un compuesto o agente aceptable para su ingestión que puede facilitar la nucleación. La presencia del agente de nucleación en la formulación saborizante concentrada puede mejorar la sensación bucal de los grumos de granizados congelados de un granizado congelado y ayudar a mantener las propiedades físicas y el rendimiento del granizado a las temperaturas de congelamiento por incremento de la cantidad de núcleos o centros de cristalización de hielo deseable. Los ejemplos de agentes de nucleación incluyen, pero en un sentido no limitativo, silicato de calcio, carbonato de calcio, dióxido de titanio y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada se formula para tener una baja actividad del agua para una vida en estante prolongada. La actividad del agua es la relación de la presión de vapor del agua en una formulación con respecto a la presión de vapor del agua pura a la misma temperatura. En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada tiene una actividad de agua menor que 0,85 aproximadamente. En otra forma de realización, la formulación saborizante concentrada tiene una actividad de agua menor que 0,80 aproximadamente. En otra forma de realización, la formulación saborizante concentrada tiene una actividad de agua menor que 0,75 aproximadamente.

En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada contiene al compuesto de la presente a una concentración que es al menos 2 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada contiene al compuesto de la presente a una concentración que es al menos 5 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una forma de realización, la formulación

saborizante concentrada contiene al compuesto de la presente a una concentración que es al menos 10 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada contiene al compuesto de la presente a una concentración que es al menos 15 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada contiene al compuesto de la presente a una concentración que es al menos 20 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada contiene al compuesto de la presente a una concentración que es al menos 30 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada contiene al compuesto de la presente a una concentración que es al menos 40 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada contiene al compuesto de la presente a una concentración que es al menos 50 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada contiene al compuesto de la presente a una concentración que es al menos 60 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar. En una forma de realización, la formulación saborizante concentrada contiene al compuesto de la presente a una concentración que es hasta 100 veces la concentración del compuesto en una composición lista para usar.

Preparaciones

Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención, es decir las diversas subclases y especies estructurales de los compuestos de los precursores de síntesis de los compuestos de la presente de la fórmula (I), a menudo son compuestos conocidos o se pueden sintetizar mediante métodos conocidos descritos en la literatura o se encuentran disponibles comercialmente de diversas fuentes bien conocidas por los especialistas en el arte, tal como por ejemplo, Sigma-Aldrich Corporation de St. Louis, Missouri, EE.UU., y sus subsidiarias Fluka y Riedel-de Haen, en sus diversas oficinas en todo el mundo, y otros proveedores

químicos bien conocidos tales como Fisher Scientific, TCI America de Filadelfia, PA, ChemDiv de San Diego, CA, Chembridge de San Diego, CA, Asinex de Moscú, Rusia, SPECS/BIOSPECS de los Países Bajos, Maybridge de Cornwall, Inglaterra, Acros, TimTec de Rusia, Comgenex de South San Francisco, CA, y ASDI Biosciences de Newark, DE.

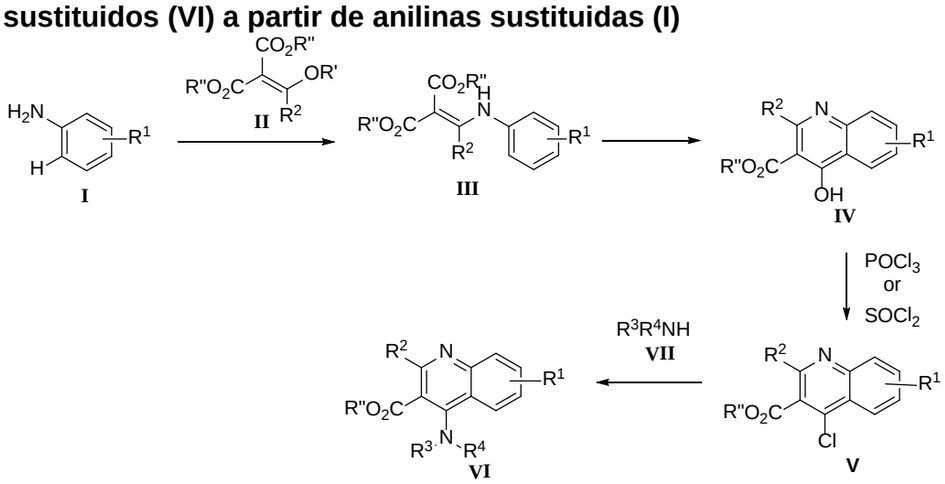
Se considera que el especialista en el arte de la química orgánica puede realizar fácilmente la síntesis de muchos materiales de partida y las manipulaciones subsiguientes sin instrucciones adicionales, es decir, se encuentra dentro del alcance y la práctica del especialista para realizar muchas manipulaciones deseadas. Incluyen reducción de los compuestos carbonilo en sus correspondientes alcoholes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrofílicas como nucleofílicas, eterificaciones, esterificación, saponificación, nitraciones, hidrogenaciones, aminación reductora y semejantes. Estas manipulaciones se describen en los textos estándar tales como *Advanced Organic Chemistry* de March (3a edición, 1985, Wiley-Interscience, Nueva York), *Reagents for Organic Synthesis* de Feiser y Feiser y en los distintos volúmenes y ediciones de *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl) y semejantes. Se pueden consultar muchos métodos generales para la preparación de materiales de partida que comprenden anillos hetereoarilo y arilo heterocíclicos, variadamente sustituidos (los precursores de Ar, hAr^1 y/o hAr^2) en *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), cuyos distintos volúmenes y ediciones se encuentran disponibles en Georg Thieme Verlag, Stuttgart. Las divulgaciones completas de los tratados indicados precedentemente se incorporan por completo en la presente a modo de referencia en cuanto a sus enseñanzas respecto de métodos para sintetizar compuestos orgánicos y sus precursores.

El especialista también podrá apreciar fácilmente que determinadas reacciones se conducen mejor cuando se enmascaran o protegen otras funcionalidades en la molécula, evitando así cualquier reacción secundaria indeseable y/o incrementando el rendimiento de la reacción. A menudo el especialista utiliza grupos protectores para obtener tales rendimientos incrementados o para evitar las reacciones indeseadas. Estas reacciones se pueden consultar en la literatura y también se encuentran dentro del alcance del especialista. Los ejemplos de muchas de estas manipulaciones se

pueden consultar por ejemplo en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons (1999).

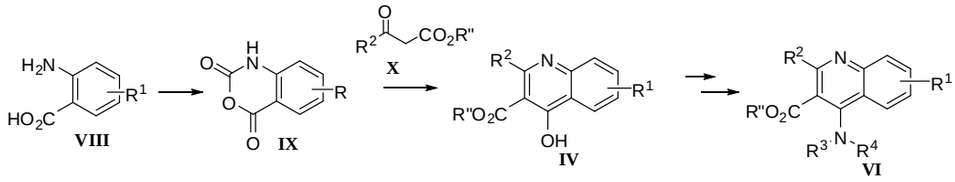
En los siguientes Esquemas 1 a 4 se ilustran algunos ejemplos de métodos de síntesis para la preparación de los compuestos de la presente.

Esquema 1: Preparación de derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (VI) a partir de anilinas sustituidas (I)



Según se muestra en el **Esquema 1**, los derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (**VI**) se pueden preparar por reacción de las correspondientes anilinas **I** con 2-(alcoximetilen)malonatos **II** seguido por ciclación de los intermediarios **III** bajo una temperatura elevada para proveer los intermediarios hidroxilo **IV** que se pueden tratar con $POCl_3$ o SO_2Cl_2 para proveer los correspondientes derivados cloruro **V** que se pueden tratar luego con amoníaco o aminas para dar las amino-quinolinas **VI** deseadas. (Kamal, A. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2021-2029; Fryer, R. I. et al. *J. Med. Chem*. **1993**, *36*, 1669-1673; Bi, Y. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1577-1580; Li, S. Y. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7370-7376. Koga, H. et al. *J. Med. Chem*. **1980**, *23*, 1358-1363.).

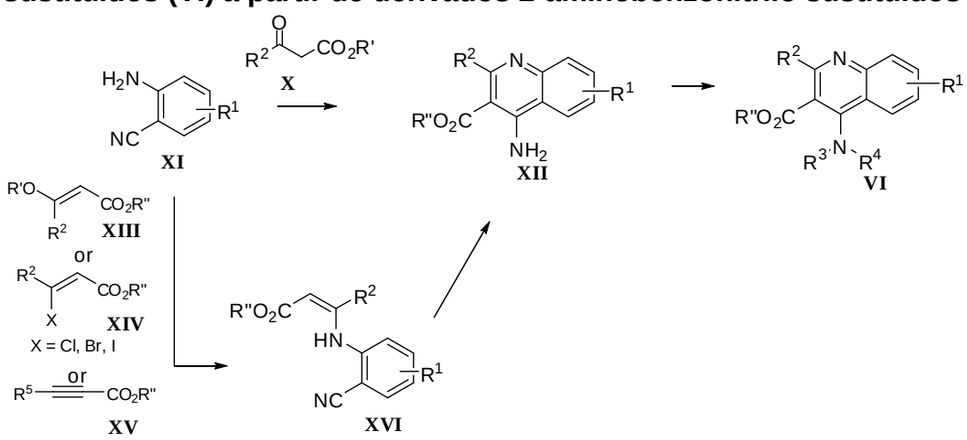
Esquema 2: Preparación de derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (VI) a partir de derivados de ácido 2-aminobenzoico sustituidos (VIII)



Los derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (**VI**) también se pueden preparar por reacción de los correspondientes ácidos 2-aminobenzoico **VIII** con

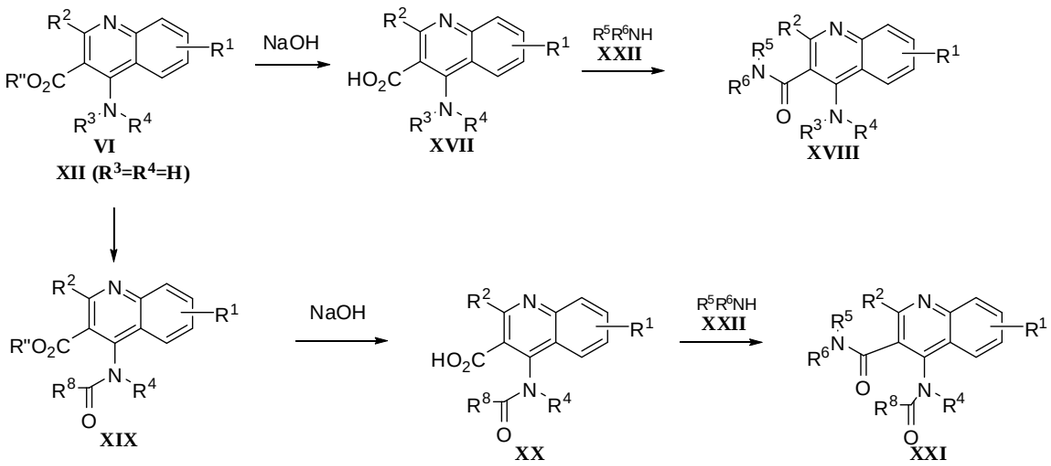
fosgeno o su equivalente para proveer los anhídridos isatoicos **IX** que además se pueden hacer reaccionar con **X** para dar los derivados **IV** (Mai, A. et al. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6897-6907. Beutner, G. L. et al. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 7058-7061, y las referencias allí citadas.), que se pueden convertir en **VI** como se describe en el **Esquema 1**.

Esquema 3: Preparación de derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (VI) a partir de derivados 2-aminobenzonitrilo sustituidos (XI)



Como alternativa, los derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituidos (**VI**) se pueden preparar por reacción de los correspondientes aminobenzonitrilos **XI** con **X** para proveer los derivados amino **XII** (Sestili, I. et al. *Eur. J. Med. Chem*. **2004**, *39*, 1047-1057. Doucet-Personeni, C. et al. *J. Med. Chem*. **2001**, *44*, 3203-3215. Veronese, A. C. et al., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12277-12284, y las referencias allí citadas); que luego se pueden alquilar para dar las aminoquinolinas sustituidas **VI** según se muestra en el **Esquema 3**. Las aminoquinolinas **XII** también se pueden preparar mediante una adición de Michael de los 2-aminobenzonitrilos **XI** a diversos derivados carboxilato α,β-insaturados **XIII**, **XIV** o **XV** para proveer los aductos **XVI** (MacNab, H. et al., *Synthesis* **2009**, 2171-2174. Vicario, J. L. *Synthesis* **2007**, 2065-2092, y las referencias allí citadas) que luego se pueden ciclar para dar las amino quinolinas **XII** (Han, G. F. et al. *Synth. Commun*. **2009**, **39**, 2492-2505. Tabarrini, O. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921-2928. Shutske, G. M. et al. *J. Med. Chem*. **1989**, *32*, 1805-1813, y las referencias allí citadas.).

Esquema 4: Preparación de ácidos 4-aminoquinolin-3-carboxílicos (XVII, XX) y amidas (XVIII y XXI) sustituidos

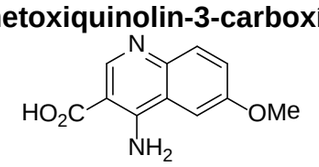


Según se describió en el **Esquema 4**, la hidrólisis de los derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato **VI** o **XII** en la presencia de NaOH proveen los ácidos 4-aminoquinolin-3-carboxílicos **XVII** (Zhao, Y. L. et al. *Eur. J. Med. Chem*. **2005**, *40*, 792-797) que luego se pueden acoplar con las aminas **XXII** bajo condiciones estándar para dar los derivados 4-aminoquinolin-3-carboxamida **XVIII**. Cuando R^3 y/o R^4 = H, los 4-aminoquinolin-3-carboxilatos **VI** o **XII** también se pueden funcionalizar por acoplamiento con los ácidos **XXIII** para dar los 4-carboxamidoquinolin-3-carboxilatos **XIX**. El compuesto **XIX** se puede hidrolizar luego en los ácidos **XX** que además se pueden acoplar a las aminas **XXII** para proveer los derivados amida **XXI**.

Ejemplos

Habiéndose descrito la invención en general, se comprenderá rápidamente la misma con referencia a los siguientes ejemplos que se proveen a modo ilustrativo y no en un sentido limitativo. Se comprenderá que es posible efectuar diversas modificaciones y cambios en las formas de realización ejemplares divulgadas en la presente sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1: ácido 4-amino-6-metoxiquinolin-3-carboxílico



A una solución agitada de 4-amino-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 1a, 1,23 g, 5,0 mmol) en EtOH (20,0 ml) se agregó NaOH acuoso (2,0 N, 5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se sometió a reflujo durante 3 hs. La solución luego se filtró y se lavó con agua. El material filtrado se enfrió a 0 °C y se neutralizó cuidadosamente con HCl 1 N hasta pH 7. La mayor parte del EtOH se

retiró bajo presión reducida, y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría, y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (1,01 g, 93%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (s, 3H), 7,40 (dd, J = 2,8, 9,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H). MS 219 (MH^+).

Ejemplo 1a: 4-amino-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-cloro-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 1b, 796 mg, 3,0 mmol) y amoníaco (solución acuosa 25%, 10 ml) en isopropanol (40 ml) se agitó a 110 °C en un reactor de presión durante la noche. La mayor parte del solvente luego se eliminó bajo presión reducida, y la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría, y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (680 mg, 92%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,23 (s ancho, 2H), 8,77 (s, 1H). MS 247 (MH^+).

Ejemplo 1b: 4-cloro-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

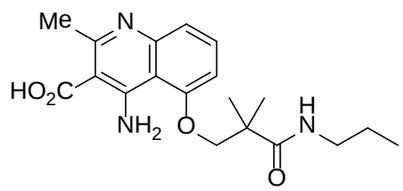
Una solución de 4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 1c, 1,24 g, 5,0 mmol) en $POCl_3$ se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 3 hs. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se detuvo cuidadosamente con hielo, y se neutralizó con NaOH 2,0 N hasta pH 7. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría, y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,29 g, 97%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H). MS 266, 268 (MH^+).

Ejemplo 1c: 4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-metoxianilina (12,3 g, 100 mmol) y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (21,6 g, 100 mmol) se agitó a 120 °C bajo nitrógeno durante 4 hs. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó Ph_2O (100 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 260 °C bajo nitrógeno durante 8 hs. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo en hexanos 25%, y se secó bajo vacío

para dar 4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (4,21 g, 17%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 3,2, 9,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,27 (s, 1H). MS 248 (MH^+).

Ejemplo 2: ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico



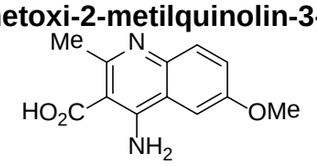
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 2a) como un sólido blanco opaco (41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,73 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,33-1,42 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,00-3,05 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,85 (s ancho, 1H), 12,28 (s ancho, 1H), 12,78 (s ancho, 1H). MS 360 (MH^+).

Ejemplo 2a: 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropan-amida (Tachdjian, C. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221, 1,38 g, 5,0 mmol) y acetoacetato de etilo (0,66 g, 5,0 mmol) en tolueno seco (150 ml) se agregó $SnCl_4$ (2,61 g, 10,0 mmol) por goteo mediante una jeringa a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de 1 hr a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante otras 5 hs. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, y se agregó NaOH acuoso (2N) a temperatura ambiente hasta pH >8. La solución se filtró y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. Luego de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH en EtOAc 0,5%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (1,63 g, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,73 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,32 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,35-1,42 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,00-3,05 (m, 2H), 4,12 (s,

2H), 4,31 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H). MS 388 (MH^+).

Ejemplo 3: ácido 4-amino-6-metoxi-2-metilquinolin-3-carboxílico

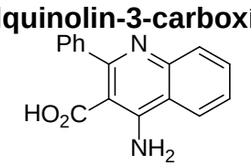


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-metoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 3a) como un sólido blanco (87%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,83 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,57 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,67 (s, 1H). MS 233 (MH^+).

Ejemplo 3a: 4-amino-6-metoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-5-metoxibenzonitrilo (Campbell, J. B. et al. *Synth. Commun*. **1989**, *19*, 2255-2263.) y acetoacetato de etilo como un sólido blanco opaco (92%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,33 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (s ancho, 2H), 7,63 (d, J = 2,8 Hz, 1H). MS 261 (MH^+).

Ejemplo 4: ácido 4-amino-2-fenilquinolin-3-carboxílico

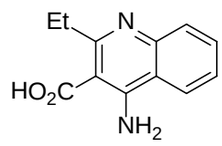


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 4a) como un sólido blanco opaco (33%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39-7,52 (m, 7H), 7,79 (m, 3H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 12,63 (s ancho, 1H). MS 265 (MH^+).

Ejemplo 4a: 4-amino-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-aminobenzonitrilo y 3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo como un sólido amarillo (45%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,72 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 3,92 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (m, 5H), 7,50 (m, 1H), 7,61 (s ancho, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 293 (MH^+).

Ejemplo 5: ácido 4-amino-2-etilquinolin-3-carboxílico

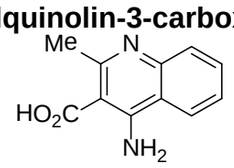


Se preparó como en el Ejemplo 2 a partir de 4-amino-2-etilquinolin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 5a) como un sólido blanco (26%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + 1 gota de D_2O) δ 1,24 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 3,28 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H).). MS 217 (MH^+).

Ejemplo 5a: 4-amino-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-aminobenzonitrilo y 3-oxopentanoato de metilo como un sólido (27%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,88 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,44 (s ancho, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 231 (MH^+).

Ejemplo 6: ácido 4-amino-2-metilquinolin-3-carboxílico

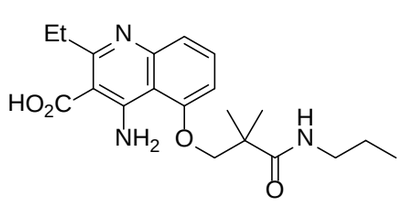


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 6a) como un sólido blanco opaco (41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,84 (s, 3H), 7,56 (s ancho, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,82 (s ancho, 1H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 12,00 (s ancho, 1H), 12,98 (s ancho, 1H). MS 203 (MH^+).

Ejemplo 6a: 4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-aminobenzonitrilo y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo (32%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,34 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,74 (s ancho, 2H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 231 (MH^+).

Ejemplo 7: ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-etil-quinolin-3-carboxílico



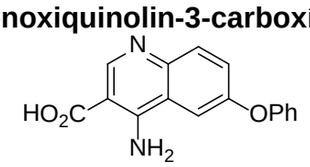
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-

(propilamino)propoxi)-2-etilquinolin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 7a) como un sólido (75%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,75 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,39 (m, 2H), 3,04 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 3,45 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 8,89 (s ancho, 1H), 12,75 (s ancho, 1H). MS 374 (MH^+).

Ejemplo 7a: 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-etilquinolin-3-carboxilato de metilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropan-amida (Tachdjian, C. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221) y 3-oxopentanoato de metilo como un sólido amarillo (17%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,75 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,40 (m, 2H), 2,84 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 3,04 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (m, 3H). MS 388 (MH^+).

Ejemplo 8: ácido 4-amino-6-fenoxiquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 8a) como un sólido blanco opaco (50%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H). MS 281 (MH^+).

Ejemplo 8a: 4-amino-6-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1a a partir de 4-cloro-6-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 8b) y amoníaco como un sólido blanco opaco (82%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 4,35 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (m, d, 2H), 7,46 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,27 (s ancho, 2H), 8,87 (s, 1H). MS 309 (MH^+).

Ejemplo 8b: 4-cloro-6-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

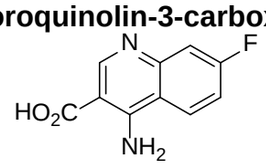
Se preparó como en el Ejemplo 1b a partir de 4-hidroxi-6-fenoxiquinolin-3-

carboxilato de etilo (Ejemplo 8c) y $POCl_3$ como un sólido color tostado (96%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 4,40 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H). MS 328, 330 (MH^+).

Ejemplo 8c: 4-hidroxi-6-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1c a partir de 4-fenoxianilina y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo como un sólido blanco (41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 4,18 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,69 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 12,39 (s ancho, 1H). MS 310 (MH^+).

Ejemplo 9: ácido 4-amino-7-fluoroquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-7-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 9a) como un sólido blanco opaco (66%). ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,49 (m, 2H), 8,50 (dd, J = 10,0, 5,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H). MS 207 (MH^+).

Ejemplo 9a: 4-amino-7-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1a a partir de 4-cloro-7-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 9b) y amoníaco como un sólido blanco opaco (99%). MS 235 (MH^+).

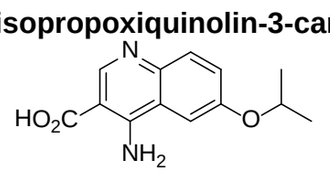
Ejemplo 9b: 4-cloro-7-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1b a partir de 7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 9c) y $POCl_3$ como un sólido blanco opaco (96%). MS 254, 256 (MH^+).

Ejemplo 9c: 7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1c a partir de 3-fluoroanilina y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo como un sólido marrón (51%). MS 236 (MH^+).

Ejemplo 10: ácido 4-amino-6-isopropoxiquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-isopropoxiquinolin-3-

carboxilato de etilo (Ejemplo 10a) como un sólido blanco opaco (94%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 4,82 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). MS 247 (MH^+).

Ejemplo 10a: 4-amino-6-isopropoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1a a partir de 4-cloro-6-isopropoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 10b) y amoníaco como un sólido blanco opaco (75%). MS 275 (MH^+).

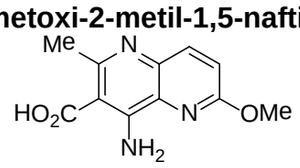
Ejemplo 10b: 4-cloro-6-isopropoxiquinolin-3-carboxilato

Se preparó como en el Ejemplo 1b a partir de etilo 4-hidroxi-6-isopropoxiquinolin-3-carboxilato de (Ejemplo 10c) y $POCl_3$ como un sólido amarillo pálido (93%). MS 294, 296 (MH^+).

Ejemplo 10c: 4-hidroxi-6-isopropoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1c a partir de 4-isopropoxianilina y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo como un sólido amarillo (20%). MS 276 (MH^+).

Ejemplo 11: ácido 4-amino-6-metoxi-2-metil-1,5-naftiridin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-metoxi-2-metil-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 11a) como un sólido blanco opaco (56%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,68 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H). MS 234 (MH^+).

Ejemplo 11a: 4-amino-6-metoxi-2-metil-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

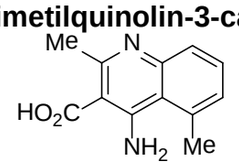
Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 3-amino-6-metoxipicolinonitrilo (Ejemplo 11b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido blanco opaco (45%). MS 262 (MH^+).

Ejemplo 11b: 3-amino-6-metoxipicolinonitrilo

A una solución de 6-metoxi-3-nitropicolinonitrilo (Piersanti, G. et al. *Org. Biomolecular Chem*. **2007**, *5*, 2567-2571.) (2,0 g, 11,1 mmol) en diglima (52 ml) se agregó por goteo una solución de $SnCl_2$ (6,35 g, 33,5 mmol) en solución concentrada de HCl (26 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 1 hr, luego la mezcla de reacción se neutralizó con solución concentrada de NaOH, y se extrajo con EtOAc (2X).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. Luego de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos 50%) para dar 3-amino-6-metoxipicolinonitrilo (966 mg, 58%) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,81 (s, 3H), 4,10 (s ancho, 2H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 150 (MH^+).

Ejemplo 12: ácido 4-amino-2,5-dimetilquinolin-3-carboxílico



Se disolvió 4-(4-metoxibencilamino)-2,5-dimetilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 12a, 0,563 g, 1,54 mmol) en TFA (8 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se eliminó el TFA bajo vacío para dar el producto crudo 4-amino-2,5-dimetilquinolin-3-carboxilato de etilo, que se disolvió en EtOH (4 ml). A esta solución se agregó NaOH (4,0 N, 3,86 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Se agregó agua (25 ml), y el solvente se decantó a partir del material insoluble y luego se acidificó con AcOH hasta pH 5,5. El precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (300 mg, 90%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,78 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,8-8,0 (ancho, 1H), 12,2-12,9 (ancho, 2H). MS 217 (MH^+).

Ejemplo 12a: 4-(4-metoxibencilamino)-2,5-dimetilquinolin-3-carboxilato de etilo

Una solución de 4-cloro-2,5-dimetilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 12b, 0,518 g, 1,96 mmol) y (4-metoxifenil)metanamina (1,15 ml, 8,86 mmol) en tolueno (10 ml) y DMF (5 ml) se agitó a 115 °C bajo nitrógeno durante 12 hs. El solvente se eliminó bajo vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar el compuesto del título como un aceite (563 mg, 79%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,2-4,3 (m, 4H), 6,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 365 (MH^+).

Ejemplo 12b: 4-cloro-2,5-dimetilquinolin-3-carboxilato de etilo

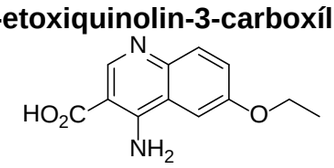
Una solución de 5-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona (Ejemplo 12c) (1,36 g, 7,68 mmol), 3-oxobutanoato de etilo (1,46 ml, 11,5 mmol), y NaOH (0,046 g, 1,15

mmol) en dioxano anhidro (10 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 15 hs. El solvente luego se eliminó bajo vacío, y el residuo se redisolvió en DMF (15 ml). A esta solución se agregó $POCl_3$ (1,41 ml, 15,4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se detuvo cuidadosamente con agua helada (150 ml), y se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. Luego de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos 50% para dar el compuesto del título como un aceite color rojo (520 mg, 26%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,46 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H). MS 264, 266 (MH^+)

Ejemplo 12c: 5-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona

Se agregó carbonocloridato de triclorometilo (2,04 ml, 16,9 mmol) a ácido 2-amino-6-metilbenzoico (2,13 g, 14,1 mmol) en dioxano anhidro (32 ml) bajo nitrógeno, luego se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se agregó éter dietílico (100 ml), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar 5-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona (1,4 g, 56%) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 13: ácido 4-amino-6-etoxiquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-etoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 13a) como un sólido blanco opaco (76%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,26 (s ancho, 1H), 9,86 (s ancho, 1H). MS 233 (MH^+).

Ejemplo 13a: 4-amino-6-etoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1a a partir de 4-cloro-6-etoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 13b) y amoníaco como un sólido blanco opaco (77%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31-1,40 (m, 6H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,34 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,21 (s ancho, 2H), 8,77 (s, 1H). MS 261 (MH^+).

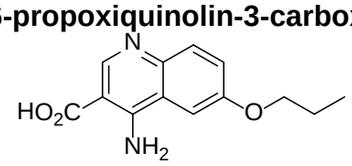
Ejemplo 13b: 4-cloro-6-etoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1b a partir de 6-etoxi-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 13c) y $POCl_3$ como un sólido amarillo pálido (100%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34-1,42 (m, 6H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H). MS 280, 282 (MH^+).

Ejemplo 13c: 6-etoxi-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1c a partir de 4-etoxianilina y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo como un sólido blanco (26%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24-1,37 (m, 6H), 4,09 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 12,27 (s, 1H). MS 262 (MH^+).

Ejemplo 14: ácido 4-amino-6-propoxiquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-propoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 14a) como un sólido blanco (56%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,77-1,82 (m, 2H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71-7,78 (m, 2H), 8,77 (s, 1H). MS 247 (MH^+).

Ejemplo 14a: 4-amino-6-propoxiquinolin-3-carboxilato

Se preparó como en el Ejemplo 1a a partir de 4-cloro-6-propoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 14b) y amoníaco como un sólido blanco. MS 275 (MH^+).

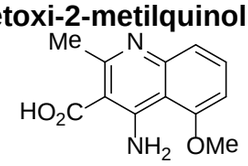
Ejemplo 14b: 4-cloro-6-propoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1b a partir de 4-hidroxi-6-propoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 14c) y $POCl_3$ como un sólido amarillo pálido. MS 294, 296 (MH^+).

Ejemplo 14c: 4-hidroxi-6-propoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 1c a partir de 4-propoxianilina y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo como un sólido blanco (65%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,72-1,77 (m, 2H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,16-4,21 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). MS 276 (MH^+).

Ejemplo 15: ácido 4-amino-5-metoxi-2-metilquinolin-3-carboxílico

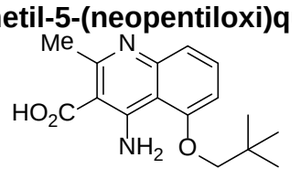


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-metoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 15a) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,49 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,85 (s, 1H). MS 233 (MH^+).

Ejemplo 15a: 4-amino-5-metoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-metoxibenzonitrilo y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H). MS 261 (MH^+).

Ejemplo 16: ácido 4-amino-2-metil-5-(neopentiloxi)quinolin-3-carboxílico

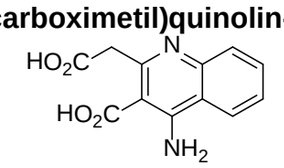


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metil-5-(neopentiloxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 16a) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,06 (s, 9H), 2,76 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 289 (MH^+).

Ejemplo 16a: 4-amino-2-metil-5-(neopentiloxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(neopentiloxi)benzonitrilo (Tachdjian, C. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido blanco (64%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,06 (s, 9H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,31 (q, J = 6,8 Hz, 2H). 6,88-6,91 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H). MS 317 (MH^+).

Ejemplo 17: ácido 4-amino-2-(carboximetil)quinolin-3-carboxílico

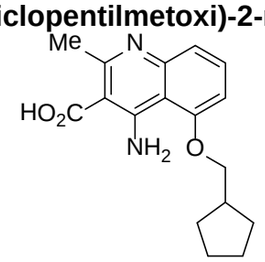


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-(2-etoxi-2-oxoetil)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 17a) como un sólido blanco (26%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,76 (s, 2H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,87 (s ancho, 2H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 188 (MH^+ - CH_2CO_2H).

Ejemplo 17a: 4-amino-2-(2-etoxi-2-oxoetil)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-aminobenzonitrilo y 3-oxopentandioato de dietilo como un sólido amarillo pálido (25%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 8,0 Hz, 3H),4,08 (m, 4H), 4,28 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,10 (s ancho, 2H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 303 (MH^+).

Ejemplo 18: ácido 4-amino-5-(ciclopentilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



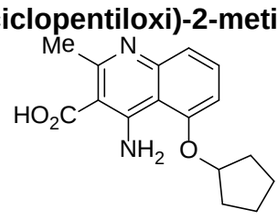
A una solución de 4-amino-5-(ciclopentilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 18a, 16,8 g, 51,2 mmol) en EtOH (100 ml) se agregó NaOH (2 N, 64 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución de la reacción se filtró para eliminar todo residuo sólido posible. El material filtrado se neutralizó cuidadosamente con HCl 2N hasta pH 7 a 0 °C. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se redisolvió en EtOH (500 ml) y agua (30 ml), y se trató con carbón activado (650 mg) a 70 °C durante 0,5 h. El carbón se retiró mediante filtración, y el material filtrado se concentró y se almacenó a 4 °C durante la noche. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH en H_2O 25% frío, y se secó bajo vacío a 60°C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (7,5 g, 49%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31-1,37 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 4H), 1,79-1,85 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 4,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,77 (s ancho, 1H), 12,26 (s ancho, 1H), 12,75 (s ancho, 1H). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,39-1,49 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 4H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,78 (s, 3H),

4,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 301 (MH^+).

Ejemplo 18a: 4-amino-5-(ciclopentilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-amino-6-(ciclopentilmetoxi)benzonitrilo (Tachdjian, C. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221) (21,63 g, 100,0 mmol) y acetoacetato de etilo (12,6 ml, 100,0 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se agregó $SnCl_4$ (23,1 ml, 200,0 mmol) durante un periodo de 25 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción en agitación luego se sometió a reflujo durante 5 h bajo nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución de la reacción se concentró para eliminar la mayor parte del solvente bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en EtOAc (3,5 L) y se neutralizó cuidadosamente hasta pH 8 con solución acuosa de NaOH (6,0 N, ~130 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se retiró por filtración, y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos 30% para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (24,6 g, 75%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30-1,36 (m, 5H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,81-1,86 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 4,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H). MS 329 (MH^+).

Ejemplo 19: ácido 4-amino-5-(ciclopentiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



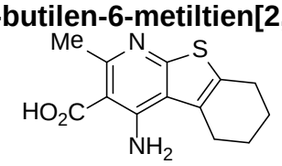
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(ciclopentiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 19a) como un sólido blancuzco (83%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56-1,60 (m, 2H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 5,05-5,07 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 287 (MH^+).

Ejemplo 19a: 4-amino-5-(ciclopentiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-

(ciclopentiloxi)benzonitrilo (Tachdjian, C. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo (40%). MS 315 (MH^+).

Ejemplo 20: ácido 4-amino-2,3-butilen-6-metiltien[2,3-b]piridin-5-carboxílico

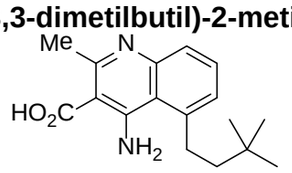


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-2,3-butilen-6-metiltien[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 20a) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,78-1,79 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,71-2,72 (m, 2H), 2,94-2,96 (m, 2H), 6,86 (s, 2H). MS 263 (MH^+).

Ejemplo 20a: 4-amino-2,3-butilen-6-metiltien[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carbonitrilo (Tachdjian, C. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo. MS 291 (MH^+).

Ejemplo 21: ácido 4-amino-5-(3,3-dimetilbutil)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3,3-dimetilbutil)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 21a) como un sólido blanco (88%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (s, 9H), 1,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,17 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 12,78 (s,1H). MS 287 (MH^+).

Ejemplo 21a: 4-amino-5-(3,3-dimetilbutil)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(3,3-dimetilbutil)benzonitrilo (Ejemplo 21b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido blanco (95%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (s, 9H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42-1,46 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,11-3,15 (m, 2H), 4,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,12 (s, 2H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H). MS 315 (MH^+).

Ejemplo 21b: 2-amino-6-(3,3-dimetilbutil)benzonitrilo

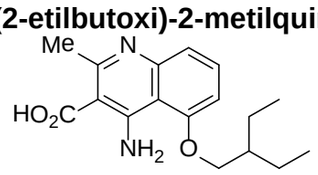
Una suspensión de 2-amino-6-(3,3-dimetilbut-1-inil)benzonitrilo (Ejemplo 21c, 690 mg, 3,48 mmol) y Pd/C al 10% (100 mg) en EtOAc/EtOH (1:1, 20 ml) se agitó bajo una atmósfera de H_2 con un globo a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se

retiró mediante filtración, el material filtrado se concentró, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos 20% para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo claro (620 mg, 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (s, 9H), 1,36-1,40 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 6,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 203 (MH^+).

Ejemplo 21c: 2-amino-6-(3,3-dimetilbut-1-inil)benzonitrilo

A una solución de 2-amino-6-bromobenzonitrilo (1,97 g, 10,0 mmol), 3,3-dimetilbut-1-ino (2,46 g, 30 mmol), K_2CO_3 (2,76 g, 20,0 mmol), y CuI (191 mg, 0,1 mmol) en DME/H_2O (4:1, 50 ml) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,16 g, 0,1 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se detuvo con salmuera, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos 20% para dar el compuesto del título como un aceite marrón claro (1,84 g, 93%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (s, 9H), 6,10 (s, 2H), 6,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H). MS 199 (MH^+).

Ejemplo 22: ácido 4-amino-5-(2-etilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-etilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 22a) como un sólido blanco (45%). P.f.: 145-151 ^{o}C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 (t, J = 8 Hz, 6H), 1,48-1,41, (m, 4H), 1,84-1,78 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 4,11 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 11,09 (s ancho, 1H), 13,91 (s ancho, 1H). MS 303 (MH^+).

Ejemplo 22a: 4-amino-5-(2-etilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

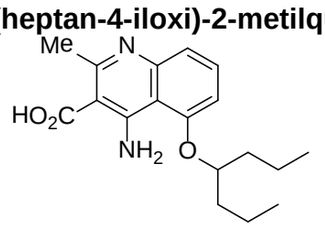
Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(2-etilbutoxi)benzonitrilo (Ejemplo 22b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido blanco (89%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 (t, J = 8 Hz, 6H), 1,32 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,48-1,41 (m, 4H), 1,79-1,73 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 4,08 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 8 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 2,

8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 2, 8 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,04 (s ancho, 1H). MS 331 (MH^+).

Ejemplo 22b: 2-amino-6-(2-etilbutoxi)benzonitrilo

A una solución de 2-etilbutan-1-ol (1,02 g, 10,0 mmol) en THF seco (60 ml) se agregó cuidadosamente NaH (60% en aceite mineral, 480 mg, 12,0 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C bajo nitrógeno durante 2 hs. A esta solución se agregó 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (1,36 g, 10,0 mmol), y la solución de la reacción se agitó a 0 °C – temperatura ambiente durante 2 hs, y luego a 65 °C durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se detuvo con salmuera, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. Se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc en hexanos 20%) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,29 g, 59%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (t, *J* = 8 Hz, 6H), 1,55-1,43 (m, 4H), 1,73- 1,65 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4,10 (s ancho, 2H), 6,25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 23: ácido 4-amino-5-(heptan-4-iloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(heptan-4-iloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 23a) como un sólido blanco (59%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,49-1,25 (m, 4H), 1,84-1,60 (m 4H), 2,74 (s, 3H), 4,74-4,71 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,82 (s ancho, 1H). MS 317(MH^+).

Ejemplo 23a: 4-amino-5-(heptan-4-iloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

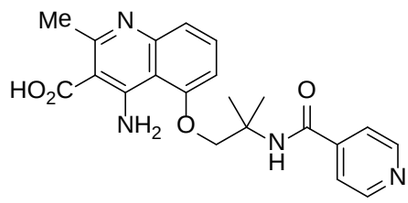
Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(heptan-4-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 23b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo pálido (65%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47-1,33 (m, 4H), 1,77-1,59 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 4,30 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,67-4,64 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H),

8,13 (s ancho, 2H). MS 345 (MH^+).

Ejemplo 23b: 2-amino-6-(heptan-4-iloxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de heptan-4-ol y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco (24%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,55-1,31 (m, 8H), 3,88 (s, ancho, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 6,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 24: ácido 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24a) como un sólido blanco (67%). P.f.: 195-198 ^{o}C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1, 8 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 1, 8 Hz, 2H), 8,76 (s ancho, 1H), 12,19 (s ancho, 1H), 12,85 (s ancho, 1H). MS 395 (MH^+).

Ejemplo 24a: 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b, 1,0 g, 3,15 mmol) en DMF seco (20 ml) se agregó ácido isonicotínico (504 mg, 4,10 mmol), seguido por EDCI (783 mg, 4,10 mmol), HOBt (554 mg, 4,10 mmol), y trietilamina (414 mg, 4,10 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 12 hs, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3X). La capa acuosa se basificó con NaOH 2N hasta pH 8 y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en diclorometano 10% para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,1 g, 83%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (t, J = 4 Hz, 3H), 1,51 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 4,28 (q, J = 4 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H), 7,24

(dd, *J* = 1, 8 Hz, 2H), 7,52 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2, 4 Hz, 2H), 8,14 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 2, 4 Hz, 2H). MS 423 (MH^+).

Ejemplo 24b: 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de bencilo (Ejemplo 24c) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido color marrón amarillento (91%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (s, 6H), 1,31 (t, *J* = 4 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 4,31 (q, *J* = 4 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,38 (s ancho, 2H). MS 318 (MH^+).

Ejemplo 24c: 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de bencilo

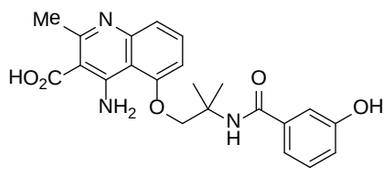
A una solución de 2-amino-6-(2-amino-2-metilpropoxi)benzonitrilo (Ejemplo 24d, 30,5 g, 148,6 mmol) en THF/H_2O (1:1, 400 ml) se agregó $NaHCO_3$ (24,7 g, 294 mmol), seguido por (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de bencilo (44,0 g, 176 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Luego de la filtración, el solvente se evaporó y el aceite crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 0-EtOAc en hexano 60%) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (44,8 g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (s, 6H), 4,02 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,21 (m, 6H). MS 340 (MH^+).

Ejemplo 24d: 2-amino-6-(2-amino-2-metilpropoxi)benzonitrilo

A una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (14,4 g, 161 mmol) en THF anhidro (150 ml) se agregó NaH (6,8 g, 161 mmol, 60% en aceite mineral) en pequeñas porciones a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La solución se enfrió hasta 0 °C nuevamente, y a esta solución se agregó por goteo una solución de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (20,0 g, 147 mmol) en THF anhidro (50 ml). La mezcla de reacción luego se sometió a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM 10% para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (23,4 g 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (s, 6H), 3,15 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 236 (MH^+).

Ejemplo 25: ácido 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

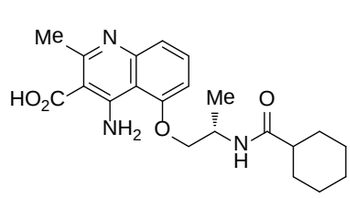


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)-2-metil-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 25a) como un sólido blanco (65%). P.f.: 195-198 ^{o}C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,48 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,87 (dt, J = 8, 4 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,84 (s ancho, 1H), 9,69 (s, 1H), 12,12 (s ancho, 1H), 12,78 (s ancho, 1H). MS 410 (MH^+).

Ejemplo 25a: 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-hidroxibenzoico como un sólido color marrón amarillento (64%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (t, J = 4 Hz, 3H), 1,48 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 4,30 (q, J = 4 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,85-6,88 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 7,52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 9,59 (s, 1H). MS 438 (MH^+).

Ejemplo 26: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)- 4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 26a)

como un sólido blanco (53%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25–1,10 (m, 5H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 5H), 2,11-2,05 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,93 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 4, 9,6 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 386 (MH^+).

Ejemplo 26a: (*S*)- 4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)propoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)- 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 26b) y ácido ciclohexancarboxílico como un sólido marrón (28%). MS 414 (MH^+).

Ejemplo 26b: (*S*)- 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de (*S*)- (1-(3-amino-2-cianofenoxi)propan-2-il)-carbamato de bencilo (Ejemplo 26c) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido marrón. MS 304 (MH^+).

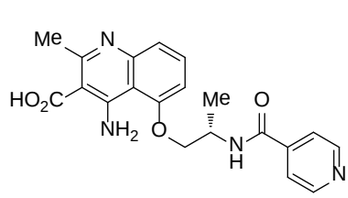
Ejemplo 26c: (*S*)- (1-(3-amino-2-cianofenoxi)propan-2-il)carbamato de bencilo

Se preparó como en el Ejemplo 24c a partir de (*S*)-2-amino-6-(2-aminopropoxi)benzonitrilo (Ejemplo 26d) como un sólido marrón (86%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 5H). MS 326 (MH^+).

Ejemplo 26d: (*S*)-2-amino-6-(2-aminopropoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 24d a partir de (*S*)-2-aminopropan-1-ol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo como un sólido marrón (73%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,71 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,2 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,3 Hz, 1H). MS 192 (MH^+).

Ejemplo 27: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(isonicotinamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



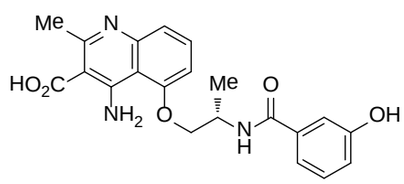
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)- 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 27a) como un

sólido blanco opaco (42%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,14 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 4,70- 4,55 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,2, 6,0 Hz, 2H), 8,71 (dd, J = 1,2, 6,0 Hz, 2H), 8,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 409 (MH^+).

Ejemplo 27a: (*S*)- 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)- 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 26b) y ácido isonicotínico como un sólido marrón (36%). MS 409 (MH^+).

Ejemplo 28: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

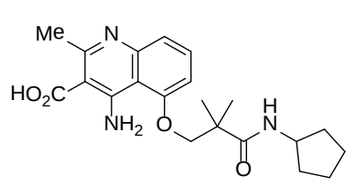


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)- 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 28a) como un sólido blanco (58%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,11 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 4,0, 10 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,0, 2H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,0, 1H), 9,93 (s ancho, 1H). MS 396 (MH^+).

Ejemplo 28a: (*S*)- 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)propoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)- 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 26b) y ácido 3-hidroxibenzoico como un sólido marrón (41%). MS 424 (MH^+).

Ejemplo 29: ácido 4-amino-5-(3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 29a) como un polvo

blanco (74%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (s, 6H), 1,36-1,46 (m, 4H), 1,57-1,59 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 8,83 (s ancho, 1H), 12,25 (s ancho, 1H), 12,93 (s ancho, 1H). MS 386 (MH^+).

Ejemplo 29a: 4-amino-5-(3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-ciclopentil-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 29b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo brillante (62%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 (s, 6H), 1,34 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,40-1,46 (m, 4H), 1,57-1,59 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 4,09 (q, J = 4,0 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,33 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,09 (s ancho, 2H). MS 414 (MH^+).

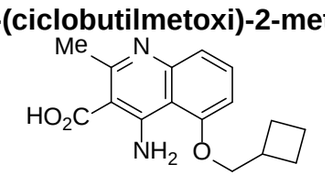
Ejemplo 29b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-ciclopentil-2,2-dimetilpropanamida

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de *N*-ciclopentil-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 29c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco (45%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (s, 6H), 1,40-1,49 (m, 4H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,74-1,79 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 302 (MH^+).

Ejemplo 29c: *N*-ciclopentil-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido hidroxipiválico y ciclopentilamina como un aceite anaranjado (32%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (s, 6H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,43-1,49 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 3,34 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,87 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 4,0 Hz, 1H). MS 186 (MH^+).

Ejemplo 30: ácido 4-Amino-5-(ciclobutilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



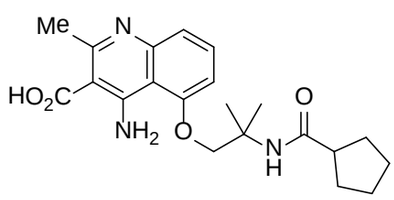
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(ciclobutilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 30a) como un polvo blanco (51%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,84-1,99 (m, 4H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,92 (m, 1H),

4,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,71 (s ancho, 1H), 12,23 (s ancho, 1H), 12,81 (s ancho, 1H). MS 287 (MH^+).

Ejemplo 30a: 4-amino-5-(ciclobutilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(ciclobutilmetoxi)benzonitrilo (Tachdjian, C. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido anaranjado (26%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,83-1,90 (m, 4H), 2,10- 2,13 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 4,16 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (s ancho, 2H). MS 315 (MH^+).

Ejemplo 31: ácido 4-amino-5-(2-(ciclopentancarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico

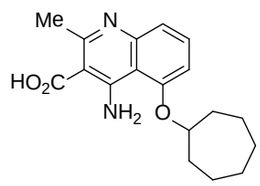


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(ciclopentancarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 31a) como un sólido blanco opaco (68%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (s, 6H), 1,43-1,51 (m, 6H), 1,65-1,69 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,84 (s ancho, 1H), 12,42 (s ancho, 1H), 12,73 (s ancho, 1H). MS 386 (MH^+).

Ejemplo 31a: 4-amino-5-(2-(ciclopentancarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido ciclopentancarboxílico como un sólido amarillo (33%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (t, J = 4,0 Hz, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,42-1,53 (m, 6H), 1,64-1,69 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,41 (d, 2H). MS 414 (MH^+).

Ejemplo 32: ácido 4-Amino-5-(cicloheptiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(cicloheptiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 32a) como un sólido amarillo claro (34%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49-1,65 (m, 8H), 1,83-1,89 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 4,85 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,82 (s ancho, 1H), 12,24 (s ancho, 1H), 12,64 (s ancho, 1H). MS 315 (MH^+).

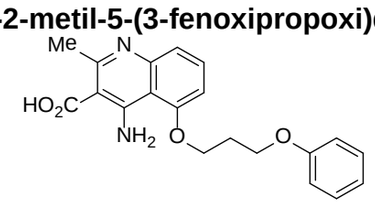
Ejemplo 32a: 4-amino-5-(cicloheptiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(cicloheptiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 32b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo brillante (72%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,49-1,65 (m, 8H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,53 (s, 3H). 4,31 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 4,79 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s ancho, 2H). MS 343 (MH^+).

Ejemplo 32b: 2-amino-6-(cicloheptiloxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de cicloheptanol y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un aceite amarillo (11%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42-1,71 (m, 10H), 1,88-1,93 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 231 (MH^+).

Ejemplo 33: ácido 4-Amino-2-metil-5-(3-fenoxipropoxi)quinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metil-5-(3-fenoxipropoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 33a) como un sólido amarillo (90%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 4,19 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 6,91-6,96 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,96 (s ancho, 1H), 12,24 (s ancho, 1H), 12,75 (s ancho, 1H). MS 353 (MH^+).

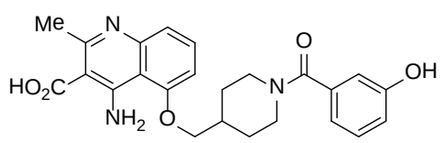
Ejemplo 33a: 4-amino-2-metil-5-(3-fenoxipropoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(3-fenoxipropoxi)benzonitrilo (Ejemplo 33b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo (47%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 4,19 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,33 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 6,91-6,97 (m, 4H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H). MS 381 (MH^+).

Ejemplo 33b: 2-amino-6-(3-fenoxipropoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de 3-fenoxi-1-propanol y 2-amino-6-fluorobenzo-nitrilo como un aceite amarillo (93%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,14 (m, 2H), 4,10-4,16 (m, 4H), 5,98 (s, 2H), 6,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 5H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 34: ácido 44-Amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)metoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 34a) como un polvo anaranjado (23%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (s ancho, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,07 (s ancho, 2H), 3,65 (s ancho, 1H), 4,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,50 (s ancho, 1H), 6,74-6,83 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,74 (s ancho, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,25 (s ancho, 1H), 12,71 (s ancho, 1H). MS 436 (MH^+).

Ejemplo 34a: 4-amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 34b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo (49%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (m, 2H), 1,31 (t, J = 4,0 Hz, 3H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,22 (s ancho, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,79 (s ancho, 1H), 3,04 (s ancho, 1H), 3,64 (s ancho, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 4,49 (s ancho, 1H), 6,71-6,82 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (s ancho, 2H), 9,64 (s, 1H). MS 464 (MH^+).

Ejemplo 34b: 2-amino-6-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 2-amino-6-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 34c) y ácido 3-hidroxibenzoico como un vidrio anaranjado (66%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (m, 2H), 1,66-1,92 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,80 (s ancho, 1H), 3,05 (s ancho, 1H), 3,62 (s ancho, 1H), 3,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,49 (s ancho, 1H), 5,99 (s, 2H), 6,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,83 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 9,65 (s, 1H). MS 352 (MH^+).

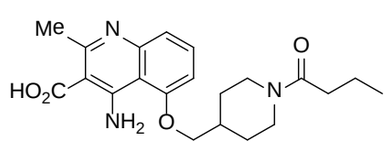
Ejemplo 34c: 2-amino-6-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo

A una solución de 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 34d, 1,33 g, 4,0 mmol) en EtOAc (20 ml) se agregó por goteo solución acuosa de HCl (12 N, 6,6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (100%) como un sólido marrón, que resultó suficientemente puro y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. MS 232 (MH^+).

Ejemplo 34d: 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 2-*tert*-butilo

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de *N*-Boc-4-piperidinmetanol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo como un sólido blanco opaco (37%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15-1,21 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 1,99 (s ancho, 1H), 2,74 (s ancho, 2H), 3,87 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,96 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 232 (MH^+-Boc).

Ejemplo 35: ácido 4-Amino-5-((1-butirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-butirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 35a) como un sólido blanco (61%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,05-1,22 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,02 (2H), 3,88-3,92 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 12,33 (s ancho, 1H), 12,65 (s ancho, 1H). MS 386 (MH^+).

Ejemplo 35a: 4-amino-5-((1-butirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 35b) y ácido butírico como un aceite amarillo (50%). MS 414 (MH^+).

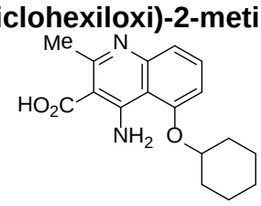
Ejemplo 35b: 4-amino-2-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 35c) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido anaranjado (25%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29-1,37 (m, 5H), 1,77-1,80 (m, 2H), 2,07 (s ancho, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 3H), 3,06-3,09 (m, 2H), 4,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H). MS 344 (MH^+).

Ejemplo 35c: 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de 1-*N*-Cbz-4-(hidroximetil)piperidina y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo como un aceite amarillo (18%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20-1,25 (m, 2H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,96 (s ancho, 1H), 3,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,99-4,04 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H). MS 366 (MH^+).

Ejemplo 36: ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



A una solución de 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 36a, 110 g, 0,335 mol) en EtOH (450 ml) se agregó una solución de NaOH (33,5 g, 0,837 mol) en agua (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se sometió a reflujo durante la noche. La solución de la reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó cuidadosamente con HCl 4N hasta pH 7. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH. El precipitado se recogió mediante filtración, y se disolvió nuevamente en EtOH (4 L) a 65 °C y se trató con carbón activado (5 g) durante 0,5 h. El carbón se retiró mediante filtración sobre celite, y el material filtrado se concentró. El precipitado se recogió mediante

filtración, se lavó con agua fría, y se secó bajo vacío a 60 °C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 g, 99%). P.f.: 220,0-221,5 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28-1,72 (m, 8H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 4,69-4,71 (m, 1H), 7,10-7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 12,80 (s ancho, 1H). MS 301 (MH^+). Análisis elemental calculado (Encontrado) para $C_{17}H_{20}N_2O_3$: C, 67,98% (67,74%); H, 6,71% (7,01%); N, 9,33% (9,40%).

Ejemplo 36a: 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Una solución de 3-oxobutanoato de etilo (29,9 g, 0,230 mol) en tolueno anhidro (200 ml) se agregó a una solución de 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 36b**,** 49,8 g, 0,230 mol) en tolueno anhidro (1000 ml) bajo nitrógeno en un balón de 3 L en un baño de aceite a temperatura ambiente. Se agregó $SnCl_4$ (53,9 ml, 0,461 mol) lentamente durante un periodo de aproximadamente 1 h. La temperatura del baño de aceite luego se elevó a 110 °C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2,5 h. Luego se enfrió hasta 5 °C, aún bajo nitrógeno, y el tolueno se decantó a partir del aceite viscoso inmiscible en el fondo del recipiente. El aceite viscoso se concentró adicionalmente bajo vacío a 60 °C, se redisolvió en acetato de etilo en ebullición (1 L), y se transfirió a un recipiente Erlenmeyer de 4 litros. La solución se diluyó con más EtOAc (1,5 L), se enfrió hasta -15 °C, y se neutralizó con NaOH (3 N, 500 ml). La capa orgánica se separó, y la emulsión acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las sales de estaño insolubles se filtraron a partir de la capa acuosa, luego las sales y el filtrado acuoso se lavaron una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se concentró, y se pasó a través de una columna de sílice usando acetato de etilo en hexanos 0% a 60%. El producto se purificó mediante recristalización a partir de EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (64,3 g, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28-1,34 (m, 1H), 1,32 (t, 3H), 1,37-1,45 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 3H), 1,67-1,71 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 4,28-4,33(q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,64 (m, 1H), 6,95-6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s ancho, 2H). MS 329 (MH^+).

Ejemplo 36b: 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo

A una solución de ciclohexanol (19,1 g, 0,191 mol) en THF anhidro (500 ml) se

agregó NaH (7,6 g, 40% en aceite mineral, 0,191 mol) en pequeñas porciones a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se agregó una solución de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (20,0 g, 0,15 mol) en THF anhidro (150 ml) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente y la mayor parte del THF se eliminó bajo presión reducida. Se agregó agua helada (100 ml) a la mezcla de reacción concentrada seguida por EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó y se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos 25-30% para dar 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo como un aceite color amarillo claro (17,9 g, 56%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32-1,43 (m, 3H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 4H), 4,31-4,36 (m, 3H), 6,23-6,27 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 329 (MH^+).

Ejemplo 36b: 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo

Método Alternativo a): a una solución de 2-(ciclohexiloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 36c, 50,0 g, 0,20 mol) en THF/AcOH (1:1 en volumen, 500 ml) se agregó polvo de hierro (34,0 g, 0,61 mol) en una porción a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 40 min bajo nitrógeno y se enfrió a temperatura ambiente y se agregó EtOAc (2 L). El precipitado que se había formado se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó en forma sucesiva con agua (2 X 300 ml), NaOH acuoso (1,0 N, 2 X 300 ml), solución saturada de Na_2CO_3 (300 ml), salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos 25% para dar 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo como un aceite amarillo pálido (45,0 g, 94%), que solidificó después de almacenarse durante la noche a temperatura ambiente.

Método alternativo b): Un balón de tres bocas de 3 L se purgó con nitrógeno. Luego se agregó Pd/C al 10% (2,81 g) bajo nitrógeno, seguido en forma sucesiva por 2-(ciclohexiloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 36c, 43,2 g, 0,175 mol), metanol anhidro (389 ml), y ácido acético (80,4 ml). Se conectó un condensador de reflujo, un embudo de goteo que contenía una solución de formato de amonio (49,8 g, 0,790 mol) en metanol

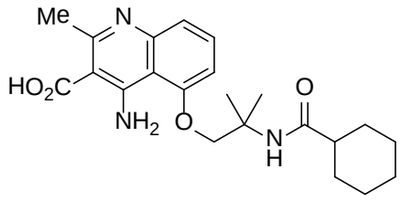
anhidro (498 ml), termómetro, entrada de nitrógeno y salida de nitrógeno. Se agregó solución de formato de amonio (75 ml) a temperatura ambiente, luego la reacción se calentó lentamente a un máximo de 42 °C. La mezcla se monitoreó cuidadosamente hasta observarse el inicio de la reacción (ocurrió evolución de gas en una reacción exotérmica de aproximadamente 10°C). El inicio de la reacción usualmente tomó hasta 40 minutos. Luego se agregó el resto de la solución de formato de amonio a una velocidad tal de mantener una temperatura interna de reacción de 40 °C a 48 °C. Luego de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos a 45 °C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El Pd/C se separó por filtración usando un filtro de Teflon, y el solvente se evaporó. Se agregó agua helada (1 L) al residuo, luego el agua se decantó y se descartó. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua, luego solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El producto luego se purificó sobre gel de sílice usando DCM isocrático para dar el producto como un aceite amarillo (31,5 g, 83%).

Ejemplo 36c: 2-(ciclohexiloxi)-6-nitrobenzonitrilo

A una solución de ciclohexanol (46,8 gramos, 0,467 mol) en THF anhidro (1 L) se agregó hidruro de sodio (20,3 gramos, 0,508 mol) a -40 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Luego se enfrió hasta -55 °C y se agregó 2,6-dinitrobenzonitrilo (78,4 g, 0,406 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se enfrió hasta -20 °C, y se agregó ácido cítrico (23,4 gramos, 0,122 mol). La mezcla luego se volcó sobre agua helada (5 L) que contenía ácido cítrico (7,8 g, 0,041 mol), se agitó durante 15 minutos, y el producto precipitado se recogió mediante filtración. El producto crudo se recristalizó a partir de isopropanol (750 ml, calentado a ebullición, luego enfriado hasta 0 °C), se filtró, se lavó con isopropanol (300 ml), luego se secó al aire para dar 84,4 g sólido amarillo. El sólido se disolvió en diclorometano (169 ml) y se filtró a través de un tapón de alumina para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (83,2 g, 83,2%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,4 (m, 4H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H).

Ejemplo 37: ácido 4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-

quinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 37a) como un polvo blanco (78%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11-1,22 (m, 5H), 1,33 (s, 6H), 1,56-1,62 (m, 5H), 2,14 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H). MS 400 (MH^+).

Ejemplo 37a: 4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de *N*-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 37b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo brillante (55%). MS 428 (MH^+).

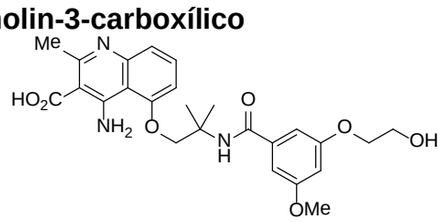
Ejemplo 37b: *N*-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)ciclohexano-carboxamida

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de *N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)ciclohexano-carboxamida (Ejemplo 37c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco opaco (29%). MS 316 (MH^+).

Ejemplo 37c: *N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)ciclohexanocarboxamida

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido ciclohexancarboxílico y 2-amino-2-metilpropan-1-ol como un sólido incoloro (15%). MS 200 (MH^+).

Ejemplo 38: ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



A una solución de ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 38a, 237 mg, 0,5 mmol) en EtOH/EtOAc (1:1, 20 ml) se agregó Pd/C al 10% (húmedo, 50 mg). La suspensión luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El

Pd/C se retiró por filtración, y el material filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (eluyente: 10-100% MeOH en H_2O) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (152 mg, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,68 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,99 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H). MS 484 (MH^+).

Ejemplo 38a: ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-metoxibenzamido)-2-metil-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 38b) como un polvo blanco (95%). MS 574 (MH^+).

Ejemplo 38b: 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-metoxibenzoico (Ejemplo 39c) como un sólido color marrón pálido (90%). MS 602 (MH^+).

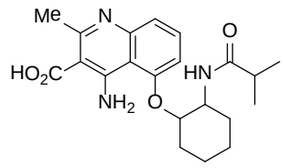
Ejemplo 38c: ácido 3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-metoxibenzoico

Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-metoxibenzoato de metilo (Ejemplo 38d) como un sólido blanco (64%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,83 (s, 3H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,25 – 7,37 (m, 7H).

Ejemplo 38d: 3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-metoxibenzoato de metilo

A una solución de 3-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo (Chakraporty, T. K. y Reddy, G. V. *J. Org. Chem*, *57*, **1992**, 5462.) (3,3 g, 18,1 mmol) en DMF seco (30 ml) se agregó K_2CO_3 (6,3 g, 45,3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se agregó ((2-bromoetoxi)metil)benceno (3,4 ml, 21,7 mmol) y la mezcla se agitó a 160 °C durante 2 hs. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (90%) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 39: ácido 4-amino-5-((2-isobutiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((2-isobutiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 39a) como un polvo blanco (90%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,42 (m, 3H), 1,65 (m, 4H), 1,96 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8 hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H). MS 386 (MH^+).

Ejemplo 39a: 4-amino-5-((2-isobutiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de *N*-(2-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)isobutiramida (Ejemplo 39b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo (63%). MS 414 (MH^+).

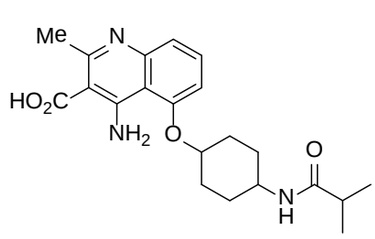
Ejemplo 39b: *N*-(2-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)isobutiramida

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de *N*-(2-hidroxiciclohexil)isobutiramida (Ejemplo 39c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido marrón (70%). MS 302 (MH^+).

Ejemplo 39c: *N*-(2-hidroxiciclohexil)isobutiramida

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido isobutírico y 2-aminociclohexanol como un sólido incoloro (53%). MS 186 (MH^+).

Ejemplo 40: ácido 4-amino-5-((4-isobutiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((4-isobutiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 40a) como un polvo blanco (87%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,34-1,37

(m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 2,13-2,16 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H). MS 386 (MH^+).

Ejemplo 40a: 4-amino-5-((4-isobutiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de *N*-(4-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)isobutiramida (Ejemplo 40b) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido amarillo (57%). MS 414 (MH^+).

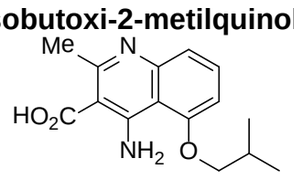
Ejemplo 40b: *N*-(4-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)isobutiramida

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de *N*-(4-hidroxiciclohexil)isobutiramida (Ejemplo 40c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco opaco (99%). MS 302 (MH^+).

Ejemplo 40c: *N*-(4-hidroxiciclohexil)isobutiramida

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido isobutírico y 4-aminociclohexanol como un sólido incoloro (44%). MS 186 (MH^+).

Ejemplo 41: ácido 4-amino-5-isobutoxi-2-metilquinolin-3-carboxílico



A una solución de 4-amino-5-isobutoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo de (Ejemplo 41a, 18,0 g, 59,53 mmol) en EtOH (150 ml) se agregó solución acuosa de NaOH (3 N, 50 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y la solución se filtró para eliminar todo residuo sólido. El material filtrado se neutralizó cuidadosamente con HCl 6N hasta pH 7 a 0 °C. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se disolvió nuevamente en EtOH (700 ml) y agua (20 ml), y se trató con carbón activado (650 mg) a 70 °C por 0,5 h. El carbón se retiró mediante filtración, y el material filtrado se concentró y se conservó a 4 °C durante la noche. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con H_2O frío, y se secó bajo vacío a 60 °C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,24 g, 26%). Punto de fusión: 203,7 °C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01-1,02 (m, 6H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71

(t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,9 (s ancho, 1H), 11,45 (s ancho, 1H), 13,2 (s ancho, 1H). MS 275 (MH^+). Análisis elemental calculado (encontrado) para $C_{15}H_{18}N_2O_3$,^{0},75H_2O: C, 62,59% (62,23%); H, 6,83% (7,25%); N, 9,76% (9,73%).

Ejemplo 41a: 4-amino-5-isobutoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo (Ejemplo 41b, 16,4 g, 86,32 mmol) y acetoacetato de etilo (10,9 ml, 86,32 mmol) en tolueno anhidro (200 ml) se agregó $SnCl_4$ (19,9 ml, 172,63 mmol) durante un periodo de 15 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción en agitación luego se sometió a reflujo durante 3,5 h bajo nitrógeno. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución de la reacción se concentró para eliminar la mayor parte del solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en EtOAc (3 L) y se neutralizó cuidadosamente hasta pH 8 con solución acuosa de NaOH (6,0 N, ~110 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se retiró por filtración, y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con 50% EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (18,0 g, 69%). MS 303 (MH^+).

Ejemplo 41b: 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo

A una solución de 2-isobutoxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 41c, 34,3 g, 0,156 mol) en AcOH/THF (1:1 by volumen, 250 ml) se agregó polvo de hierro (17,36 g, 0,311 mol) en una porción. La suspensión agitada se calentó a reflujo por 30 minutos. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución de la reacción se diluyó con EtOAc (1 L). El sólido se retiró mediante filtración, y el material filtrado se lavó subsiguientemente con agua (300 ml X 2), NaOH 1N (300 ml), solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (300 ml), salmuera (300 ml), y se secó sobre Na_2SO_4. Luego de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (16,4 g, 83%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,96-2,02 (m, 1H), 3,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 1H). MS 191 (MH^+).

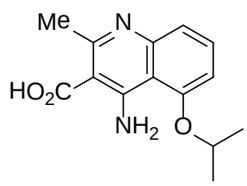
Ejemplo 41b procedimiento alternativo: 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo

Se suspendió hidruro de sodio (60% suspensión en aceite, 25,0 g, 0,625 mol) en THF anhidro (1000 ml) bajo nitrógeno y se calentó a una temperatura interna de entre 40°C y 45°C. Luego se agregó 2-metilpropan-1-ol (61,2 ml, 0,661 mol) lentamente y por porciones. La mezcla se calentó a entre 40°C y 45°C por 1 hora, luego se enfrió a 35°C. Se agregó 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (50,0 g, 0,367 mol) y se sometió a reflujo por 21 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se agregó hielo (250 g), agua helada (750 ml), y hexanos (1000 ml). Los sólidos insolubles se filtraron y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo otra vez con una mezcla de éter dietílico (250 ml) y hexanos (250 ml). La capa orgánica combinada se lavó dos veces con una solución de ácido cítrico (53 g) en agua (500 ml), luego se lavó con salmuera 80% (300 ml), luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (500 ml), y el aceite inmiscible acarreado por la suspensión de hidruro de sodio se separó en un embudo de separación. El solvente se evaporó bajo vacío, y el residuo se lavó con hexanos (250 ml), luego de lo cual el producto 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo se obtuvo como un aceite viscoso (46 gramos, rendimiento: 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,75 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6H) ppm. MS 191 (MH^+).

Ejemplo 41c: 2-isobutoxi-6-nitrobenzonitrilo

A una solución de 2-metilpropan-1-ol (9,6 ml, 0,104 mol) en THF anhidro (200 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 4,565 g, 0,114 mol) en pequeñas porciones a 0 °C bajo N_2. Luego de agitar a temperatura ambiente por 30 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta los -70 °C y se agregó 2,6-dinitrobenzonitrilo (20,0 g, 0,104 mol) por porciones. Luego de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a -70 °C – temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua helada (600 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se enjuagó con agua, hexano, y se secó con aire para dar 2-isobutoxi-6-nitrobenzonitrilo como un sólido amarillo claro (34,3g, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,0 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,04-2,11 (m, 1H), 4,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H). MS 221 (MH^+).

Ejemplo 42: ácido 4-amino-5-isopropoxi-2-metilquinolin-3-carboxílico

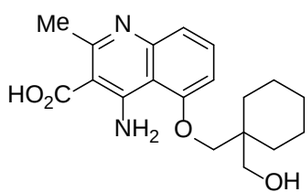


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-isopropoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 42a) como un sólido blanco (71%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,4 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,73 (s, 3H), 4,87-4,93 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 261 (MH^+).

Ejemplo 42a: 4-amino-5-isopropoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-isopropoxibenzonitrilo (Tachdjian, C. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo como un sólido blanco opaco (32%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32(t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,38(d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,54 (s, 3H), 4,3 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,83-4,89 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H). MS 289 (MH^+).

Ejemplo 43: ácido 4-amino-5-((1-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

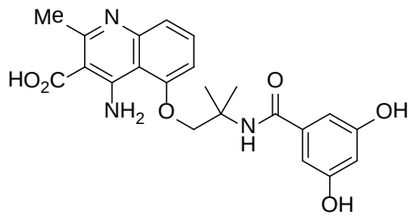


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(hidroximetil)ciclohexil)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 43a) como un sólido blanco opaco (49%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37-1,48 (m, 10H), 2,75 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 5,08 (s ancho, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,39 (s ancho, 1H), 12,17 (s ancho, 1H), 12,74 (s ancho, 1H). MS 345 (MH^+).

Ejemplo 43a: 4-amino-5-((1-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de (1-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)ciclohexil)-acetato de metilo (Tachdjian, C. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido blanco opaco (60%). MS 373 (MH^+).

Ejemplo 44: ácido 4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico

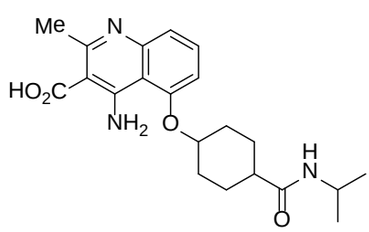


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 44a) como un sólido blanco (73%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,46 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,3-6,31 (m, 1H), 6,61 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,79 (s ancho, 1H), 9,48 (s, 2H). MS 426 (MH^+).

Ejemplo 44a: 4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (Ejemplo 24b) y ácido 3,5-dihidroxibenzoico como un sólido amarillo-marrón (15%). MS 454 (MH^+).

Ejemplo 45: ácido 4-amino-5-((4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)-oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 45a) como un polvo blanco (71%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01(d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,59-1,68 (m, 6H), 2,06-2,09 (m, 2H), 2,2-2,22 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,77-3,83 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,79 (s ancho, 1H), 12,84 (s ancho, 2H). MS 386 (MH^+).

Ejemplo 45a: 4-amino-5-((4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)oxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 4-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-

isopropilciclohexano-carboxamida (Ejemplo 45b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo (56%). MS 414 (MH^+).

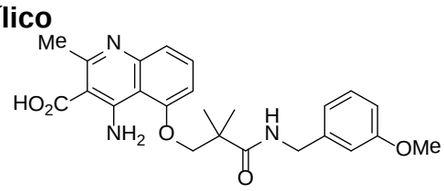
Ejemplo 45b: 4-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-isopropilciclohexanocarboxamida

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de 4-hidroxi-*N*-isopropilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 45c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco opaco (17%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01(d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,47-1,57 (m, 4H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,89-1,93 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 1H), 4,57 (s ancho, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 302 (MH^+).

Ejemplo 45c: 4-hidroxi-*N*-isopropilciclohexanocarboxamida

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico y propan-2-amina como un sólido incoloro (68%). MS 186 (MH^+).

Ejemplo 46: ácido 4-amino-5-(3-((3-metoxibencil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-((3-metoxibencil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 46a) como un polvo blanco (58%). punto de fusión: 172~174 °C . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,27 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,64 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,77 (s ancho, 1H), 12,26 (s ancho, 1H), 12,79 (s ancho, 1H). MS 438 (MH^+).

Ejemplo 46a: 4-amino-5-(3-((3-metoxibencil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-(3-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 46b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo (42%). MS 466 (MH^+).

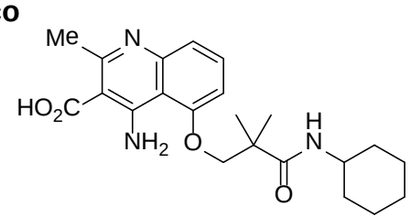
Ejemplo 46b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-(3-metoxibencil)-2,2-dimetilpropan-amida

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de 3-hidroxi-*N*-(3-metoxibencil)-2,2-dimetil-propanamida (Ejemplo 46c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco (41%). MS 354 (MH^+).

Ejemplo 46c: 3-hidroxi-*N*-(3-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico y (3-metoxifenil)metanamina como un aceite anaranjado (41%). MS 238 (MH^+).

Ejemplo 47: ácido 4-amino-5-(3-(ciclohexilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-(ciclohexilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 47a) como un sólido blanco opaco (13%). MS 400 (MH^+).

Ejemplo 47a: 4-amino-5-(3-(ciclohexilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y ciclohexanamina como un sólido amarillo-marrón (46%). MS 428 (MH^+).

Ejemplo 47b: ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetil-propanoico

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-propanoato de bencilo (Ejemplo 47c) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido marrón (80%). MS 192 (MH^+).

Ejemplo 47c: propanoato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilo

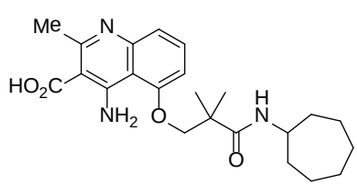
A una solución de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (Ejemplo 47d, 200 mg, 0,56 mmol) en AcOH (5 ml) se agregó polvo de hierro (158 mg, 2,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 90 °C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se diluyó con AcOEt. El precipitado se retiró por filtración y el material filtrado se lavó en forma sucesiva con

NaOH 1 N y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 40% EtOAc en hexanos) para dar un compuesto del título como un sólido incoloro (187 mg, 100%). MS 325 (MH^+).

Ejemplo 47d: 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo

A una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (Yang, D. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9966. 6,68 g, 32,1 mmol) en THF seco (200 ml) se agregó cuidadosamente NaH (60% en aceite mineral, 3,5 g, 87,5 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C bajo nitrógeno por 2 hs. A esta solución se agregó 2,6-dinitrobenzonitrilo (6,19 g, 32,1 mmol), y la solución de la reacción se agitó a 0 °C – temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con salmuera, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. Luego de la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo (eluyente: EtOAc al 20% en hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (10,0 g, 87%). MS 355 (MH^+).

Ejemplo 48: ácido 4-amino-5-(3-(cicloheptilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

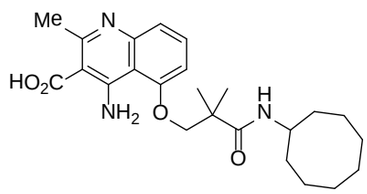


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-(cicloheptilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 48a) como un sólido blanco opaco (12%). MS 414 (MH^+).

Ejemplo 48a: 4-amino-5-(3-(cicloheptilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y cicloheptanamina como un sólido marrón (43%). MS 456 (MH^+).

Ejemplo 49: ácido 4-amino-5-(3-(ciclooctilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

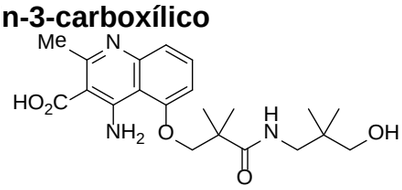


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-(ciclooctilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 49a) como un sólido blanco opaco (11%). MS 428 (MH^+).

Ejemplo 49a: 4-amino-5-(3-(ciclooctilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y ciclooctanamina como un sólido marrón (46%). MS 456 (MH^+).

Ejemplo 50: ácido 4-amino-5-(3-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

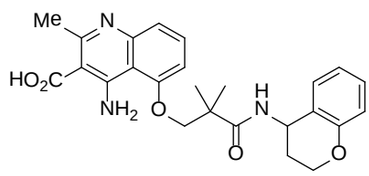


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 50a) como un sólido blanco opaco (87%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,71 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 2,97 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,0 (s, 2H), 4,57 (s ancho, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,78 (s ancho, 1H), 12,04 (s ancho, 1H), 12,82 (s ancho, 1H). MS 404 (MH^+).

Ejemplo 50a: 4-amino-5-(3-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol como un sólido marrón (40%). MS 432 (MH^+).

Ejemplo 51: ácido 4-amino-5-(3-(croman-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico

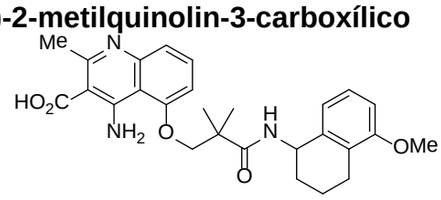


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-(croman-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 51a) como un sólido blanco opaco (80%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 4,05-4,19 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 5,10 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 15,0, 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,77 (s ancho, 1H), 12,31 (s ancho, 1H), 12,86 (s ancho, 1H). MS 450 (MH^+).

Ejemplo 51a: 4-amino-5-(3-(croman-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y croman-4-amina (Lu, Y. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008043019) como un sólido marrón (37%). MS 478 (MH^+).

Ejemplo 52: ácido 4-amino-5-(3-((5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



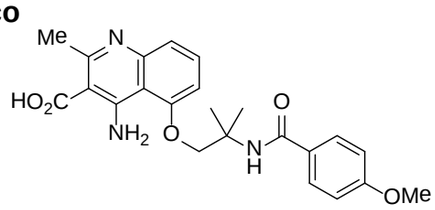
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-((5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 52a) como un sólido blanco opaco (69%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,52-1,87 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,95-5,05 (m, 1H), 6,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,67-6,75 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,74 (s ancho, 1H), 12,22 (s ancho, 1H), 12,80 (s ancho, 1H). MS 478 (MH^+).

Ejemplo 52a: 4-amino-5-(3-((5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino) -2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y 5-metoxi-

1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina como un sólido marrón (40%). MS 506 (MH^+).

Ejemplo 53: ácido 4-amino-5-(2-(4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

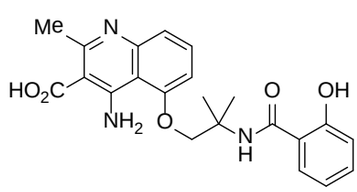


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 53a) como un sólido blanco. MS 424 (MH^+).

Ejemplo 53a: 4-amino-5-(2-(4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 4-metoxibenzoico como un sólido marrón. MS 452 (MH^+).

Ejemplo 54: ácido 4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

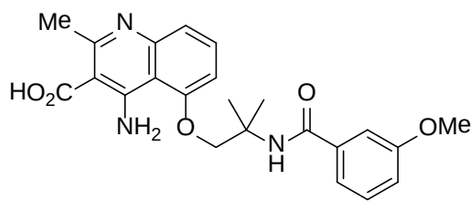


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)-2-metil-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 54a) como un sólido blanco opaco. MS 410 (MH^+).

Ejemplo 54a: 4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 2-hidroxibenzoico como un sólido marrón. MS 438 (MH^+).

Ejemplo 55: ácido 4-amino-5-(2-(3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

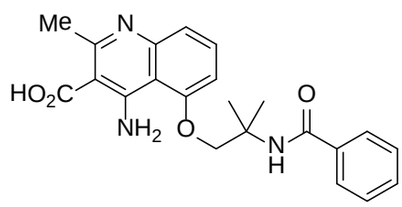


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 55a) como un sólido blanco. MS 424 (MH^+).

Ejemplo 55a: 4-amino-5-(2-(3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 3-metoxibenzoico como un sólido marrón. MS 452 (MH^+).

Ejemplo 56: ácido 4-amino-5-(2-benzamido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

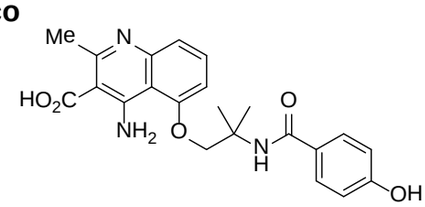


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-benzamido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 56a) como un sólido blanco. MS 394 (MH^+).

Ejemplo 56a: 4-amino-5-(2-benzamido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido benzoico como un sólido marrón. MS 422 (MH^+).

Ejemplo 57: ácido 4-amino-5-(2-(4-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



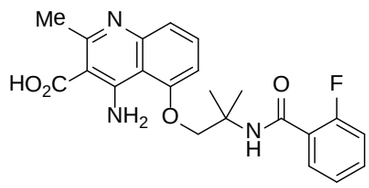
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 57a) como un sólido

blanco opaco. MS 410 (MH^+).

Ejemplo 57a: 4-amino-5-(2-(4-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 4-hidroxibenzoico como un sólido marrón. MS 438 (MH^+).

Ejemplo 58: ácido 4-amino-5-(2-(2-fluorobenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

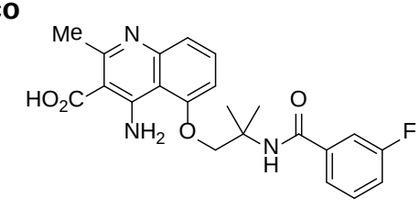


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-fluorobenzamido)-2-metil-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 58a) como un sólido blanco opaco. MS 412 (MH^+).

Ejemplo 58a: 4-amino-5-(2-(2-fluorobenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 2-fluorobenzoico como un sólido marrón. MS 440 (MH^+).

Ejemplo 59: ácido 4-amino-5-(2-(3-fluorobenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



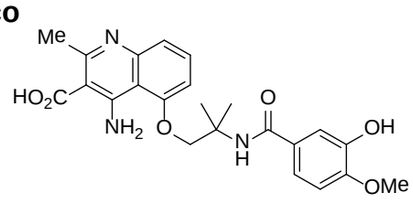
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-fluorobenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 59a) como un sólido blanco opaco. MS 412 (MH^+).

Ejemplo 59a: 4-amino-5-(2-(3-fluorobenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 3-

fluorobenzoico como un sólido marrón. MS 440 (MH^+).

Ejemplo 60: ácido 4-amino-5-(2-(3-hidroxi-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico

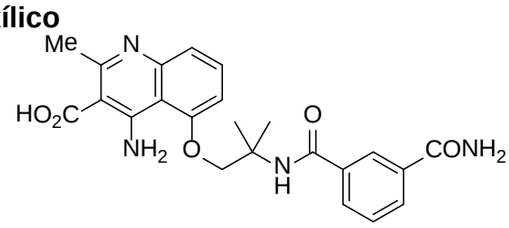


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-hidroxi-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 60a) como un sólido blanco opaco. MS 440 (MH^+).

<u>Ejemplo 60a:</u> 4-amino-5-(2-(3-hidroxi-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico como un sólido marrón. MS 468 (MH^+).

Ejemplo 61: ácido 4-amino-5-(2-(3-carbamoilbenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

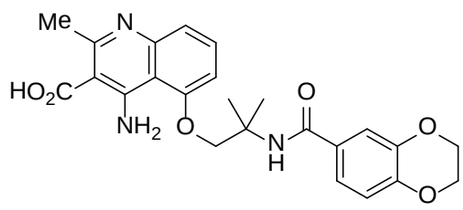


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-carbamoilbenzamido)-2-metil-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 61a) como un sólido blanco opaco. MS 437 (MH^+).

<u>Ejemplo 61a:</u> 4-amino-5-(2-(3-carbamoilbenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 3-carbamoilbenzoico como un sólido marrón. MS 465 (MH^+).

Ejemplo 62: ácido 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

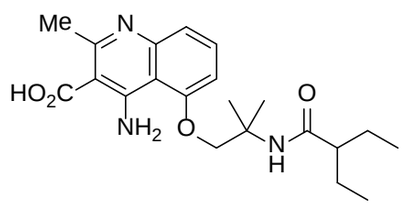


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 62a) como un sólido amarillo pálido (18%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 4,25 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,67 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,83 (s ancho, 1H), 12,31 (s ancho, 1H), 12,71 (s ancho, 1H). MS 452 (MH^+).

Ejemplo 62a: 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico como un sólido marrón (60%). MS 480 (MH^+).

Ejemplo 63: ácido 4-amino-5-(2-(2-etilbutanamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

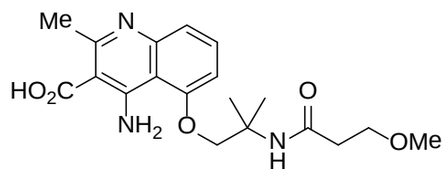


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-etilbutanamido)-2-metil-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 63a) como un sólido blanco opaco. MS 388 (MH^+).

Ejemplo 63a: 4-amino-5-(2-(2-etilbutanamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 2-etilbutanoico como un sólido marrón. MS 416 (MH^+).

Ejemplo 64: ácido 4-amino-5-(2-(3-metoxipropanamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

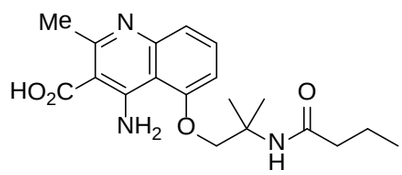


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-metoxipropanamido)-2-metil-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 64a) como un sólido blanco opaco. MS 376 (MH^+).

Ejemplo 64a: 4-amino-5-(2-(3-metoxipropanamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 3-metoxipropanoico como un sólido marrón. MS 404 (MH^+).

Ejemplo 65: ácido 4-amino-5-(2-butiramido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

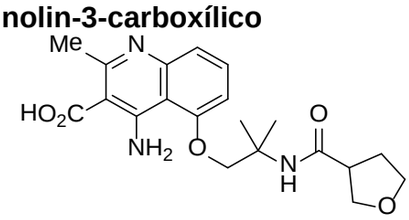


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-butiramido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 65a) como un sólido blanco opaco. MS 360 (MH^+).

Ejemplo 65a: 4-amino-5-(2-butiramido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido butírico como un sólido marrón. MS 388 (MH^+).

Ejemplo 66: ácido 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(tetrahidrofurano-3-carboxamido)propoxi)-quinolin-3-carboxílico

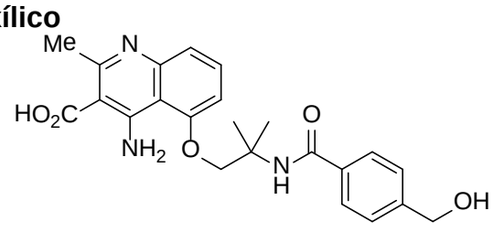


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(tetrahidrofurano-3-carboxamido)propoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 66a) como un sólido blanco opaco. MS 388 (MH^+).

Ejemplo 66a: 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(tetrahidrofurano-3-carboxamido)-propoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico como un sólido marrón. MS 416 (MH^+).

Ejemplo 67: ácido 4-amino-5-(2-(4-(hidroximetil)benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico

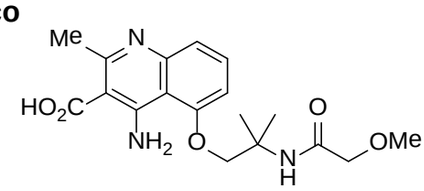


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(hidroximetil)benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 67a) como un sólido blanco opaco. MS 424 (MH^+).

Ejemplo 67a: 4-amino-5-(2-(4-(hidroximetil)benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 4-(hidroximetil)benzoico como un sólido marrón. MS 452 (MH^+).

Ejemplo 68: ácido 4-amino-5-(2-(2-metoxiacetamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

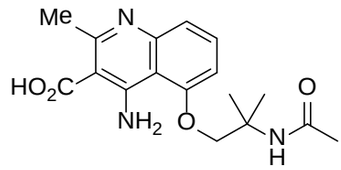


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-metoxiacetamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 68a) como un sólido blanco opaco. MS 362 (MH^+).

Ejemplo 68a: 4-amino-5-(2-(2-metoxiacetamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 2-metoxiacético como un sólido marrón. MS 390 (MH^+).

Ejemplo 69: ácido 5-(2-acetamido-2-metilpropoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxílico

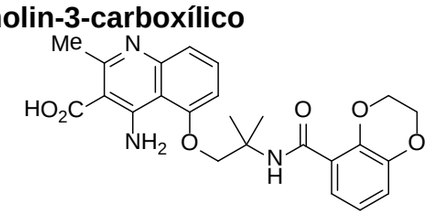


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 5-(2-acetamido-2-metilpropoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 69a) como un sólido blanco opaco. MS 332 (MH^+).

<u>Ejemplo 69a:</u> 5-(2-acetamido-2-metilpropoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido acético como un sólido marrón. MS 390 (MH^+).

Ejemplo 70: ácido 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

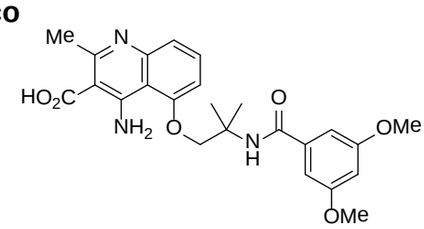


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 70a) como un sólido blanco opaco. MS 452 (MH^+).

<u>Ejemplo 70a:</u> 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxílico como un sólido marrón. MS 480 (MH^+).

Ejemplo 71: ácido 4-amino-5-(2-(3,5-dimetoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

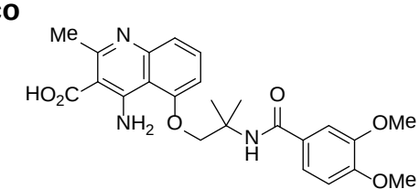


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3,5-dimetoxibenzamido)-2-metil-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 71a) como un sólido blanco opaco. MS 454 (MH^+).

Ejemplo 71a: 4-amino-5-(2-(3,5-dimetoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 3,5-dimetoxibenzoico como un sólido marrón. MS 482 (MH^+).

Ejemplo 72: ácido 4-amino-5-(2-(3,4-dimetoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

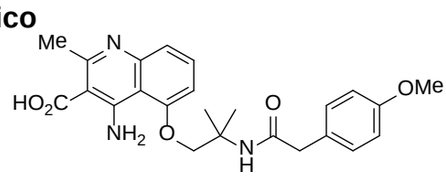


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3,4-dimetoxibenzamido)-2-metil-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 72a) como un sólido blanco opaco. MS 454 (MH^+).

Ejemplo 72a: 4-amino-5-(2-(3,4-dimetoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 3,4-dimetoxibenzoico como un sólido marrón. MS 482 (MH^+).

Ejemplo 73: ácido 4-amino-5-(2-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico



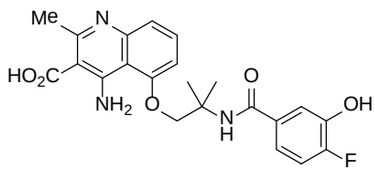
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 73a) como un sólido blanco opaco. MS 438 (MH^+).

Ejemplo 73a: 4-amino-5-(2-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-

metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético como un sólido marrón. MS 466 (MH^+).

Ejemplo 74: ácido 4-amino-5-(2-(4-fluoro-3-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico

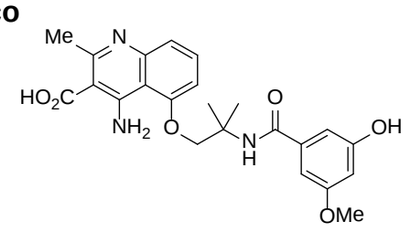


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-fluoro-3-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 74a) como un sólido blanco opaco. MS 428 (MH^+).

<u>Ejemplo 74a:</u> 4-amino-5-(2-(4-fluoro-3-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico como un sólido marrón. MS 456 (MH^+).

Ejemplo 75: ácido 4-amino-5-(2-(3-hidroxi-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico

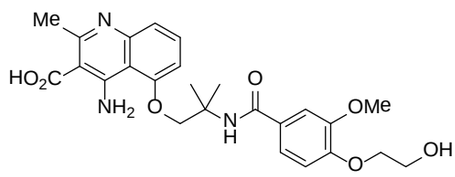


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-hidroxi-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 75a) como un sólido blanco opaco. MS 440 (MH^+).

<u>Ejemplo 75a:</u> 4-amino-5-(2-(3-hidroxi-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzoico como un sólido marrón. MS 468 (MH^+).

Ejemplo 76: ácido 4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

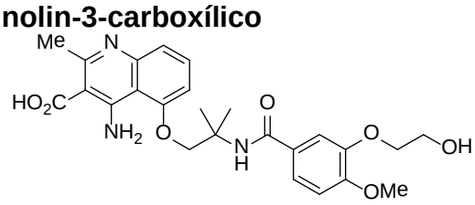


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 76a) como un sólido blanco opaco. MS 484 (MH^+).

Ejemplo 76a: 4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamido)-2-metilo -propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzoico (Uto, Y. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2009**, *19*, 4151.) como un sólido marrón. MS 512 (MH^+).

Ejemplo 77: ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

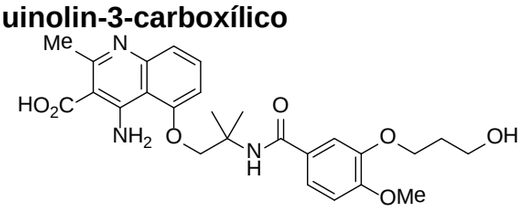


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 77a) como un sólido blanco opaco. MS 484 (MH^+).

Ejemplo 77a: 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzoico como un sólido marrón. MS 512 (MH^+).

Ejemplo 78: ácido 4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



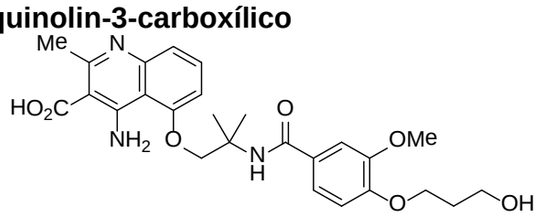
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 78a)

como un sólido blanco opaco. MS 498 (MH^+).

Ejemplo 78a: 4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibenzoico como un sólido marrón. MS 526 (MH^+).

Ejemplo 79: ácido 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

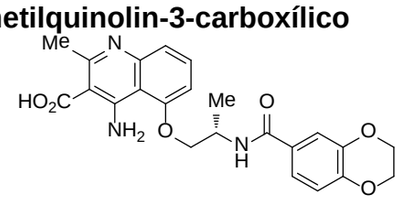


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 79a) como un sólido blanco opaco. MS 498 (MH^+).

Ejemplo 79a: 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido 4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzoico (Baraldi, P. G. et al. *J. Med. Chem*. **1999**, *42*, 5131.) como un sólido marrón. MS 526 (MH^+).

Ejemplo 80: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



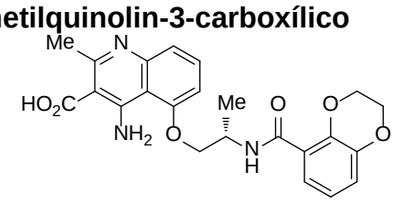
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 80a) como un sólido blanco opaco. MS 438 (MH^+).

Ejemplo 80a: (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminopropoxi)-

2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 26b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico como un sólido marrón. MS 466 (MH^+).

Ejemplo 81: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

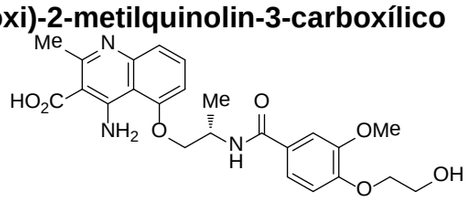


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 81a) como un sólido blanco opaco. MS 438 (MH^+).

<u>Ejemplo 81a:</u> (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 26b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxílico como un sólido marrón. MS 466 (MH^+).

Ejemplo 82: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

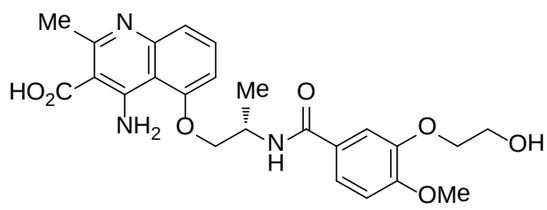


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 82a) como un sólido blanco opaco. MS 470 (MH^+).

<u>Ejemplo 82a:</u> (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 26b) y ácido 4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzoico (Uto, Y. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2009**, *19*, 4151.) como un sólido marrón. MS 498 (MH^+).

Ejemplo 83: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

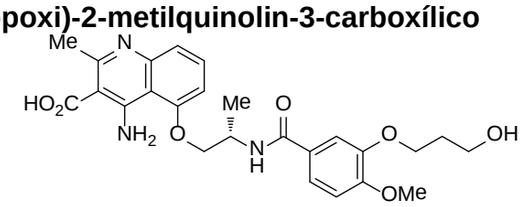


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 83a) como un sólido blanco opaco. MS 470 (MH^+).

Ejemplo 83a: (*S*)-4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 26b) y ácido 3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzoico como un sólido marrón. MS 498 (MH^+).

Ejemplo 84: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

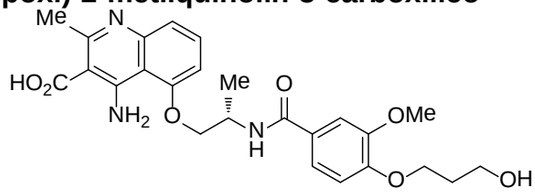


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 84a) como un sólido blanco opaco. MS 484 (MH^+).

Ejemplo 84a: (*S*)-4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 26b) y ácido 3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxibenzoico como un sólido marrón. MS 512 (MH^+).

Ejemplo 85: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



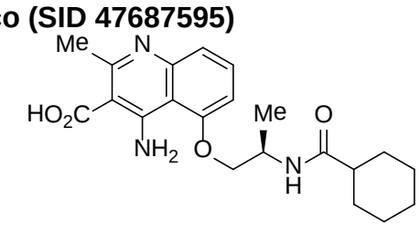
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

(Ejemplo 85a) como un sólido blanco opaco. MS 484 (MH^+).

Ejemplo 85a: (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 26b) y ácido 4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzoico (Baraldi, P. G. et al. *J. Med. Chem*. **1999**, *42*, 5131.) como un sólido marrón. MS 512 (MH^+).

Ejemplo 86: ácido (*R*)-4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (SID 47687595)



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*R*)-4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 86a) como un sólido blanco (43%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25–1,10 (m, 5H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 5H), 2,11-2,05 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,93 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 4, 9,6 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). MS 386 (MH^+).

Ejemplo 86a: (*R*)-4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)propoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*R*)-4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 86b) y ácido ciclohexanocarboxílico como un sólido marrón (31%). MS 414 (MH^+).

Ejemplo 86b: (*R*)-4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de (*R*)-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)propan-2-il)-carbamato de bencilo (Ejemplo 86c) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido marrón. MS 304 (MH^+).

Ejemplo 86c: (*R*)-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)propan-2-il)carbamato de bencilo

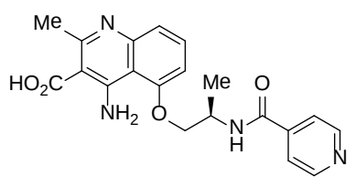
Se preparó como en el Ejemplo 24c a partir de (*R*)-2-amino-6-(2-aminopropoxi)benzonitrilo (Ejemplo 86d) como un sólido marrón (79%). ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 5H). MS 326 (MH^+).

Ejemplo 86d: (*R*)-2-amino-6-(2-aminopropoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 24d a partir de (*R*)-2-aminopropan-1-ol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo como un sólido marrón (81%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,71 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,2 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,3 Hz, 1H). MS 192 (MH^+).

Ejemplo 87: ácido (*R*)-4-amino-5-(2-(isonicotinamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

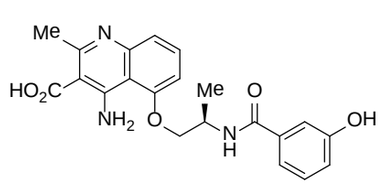


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*R*)-4-amino-5-(2-(isonicotinamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 87a) como un sólido blanco opaco (32%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,14 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 4,70- 4,55 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,2, 6,0 Hz, 2H), 8,71 (dd, J = 1,2, 6,0 Hz, 2H), 8,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 409 (MH^+).

Ejemplo 87a: (*R*)-4-amino-5-(2-(isonicotinamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*R*)-4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 86b) y ácido isonicotínico como un sólido marrón (41%). MS 409 (MH^+).

Ejemplo 88: ácido (*R*)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



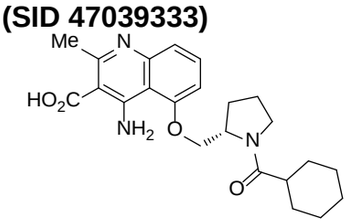
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*R*)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 88a) como un sólido blanco (51%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,65 (s,

3H), 4,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 4,0, 10 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,0, 1H), 9,93 (s ancho, 1H). MS 396 (MH^+).

Ejemplo 88a: (*R*)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*R*)-4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 86b) y ácido 3-hidroxibenzoico como un sólido marrón (36%). MS 424 (MH^+).

Ejemplo 89: ácido (*S*)-4-amino-5-((1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico (SID 47039333)



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-((1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 89a) como un sólido blanco opaco (31%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34-1,11 (m, 5H), 1,72-1,51 (m, 5H), 2,08-1,79 (m, 5H), 2,44-2,35 (m 1H), 2,52 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,2 Hz), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). MS 412 (MH^+).

Ejemplo 89a: (*S*)-4-amino-5-((1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi) -quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 89b) y ácido ciclohexanocarboxílico como un sólido marrón (46%). MS 440 (MH^+).

Ejemplo 89b: (*S*)-4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de (*S*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 89c) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido marrón. MS 330 (MH^+).

Ejemplo 89c: (*S*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de

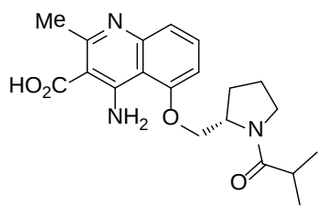
bencilo

Se preparó como en el Ejemplo 24c a partir de (*S*)-2-amino-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 89d) como un sólido marrón (79%). MS 351 (MH^+).

Ejemplo 89d: (*S*)-2-amino-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 24d a partir de (*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo como un sólido marrón (51%). MS 218 (MH^+).

Ejemplo 90: ácido (*S*)-4-amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

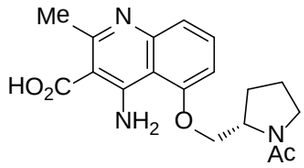


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 90a) como un sólido blanco opaco (39%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 6H), 2,05-1,83 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (dd, J = 6,8, 10,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz , 1H). MS 344 (MH^+).

Ejemplo 90a: (*S*)-4-amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)-metoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi) -quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 89b) y ácido isobutírico como un sólido marrón (46%). MS 400 (MH^+).

Ejemplo 91: ácido (*S*)-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxílico



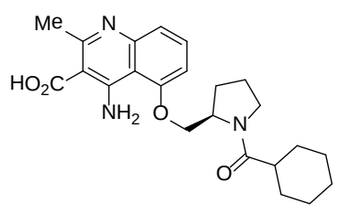
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 91a) como un sólido blanco opaco (23%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,98 (s, 3H), 2,03-1,82 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 6,8, 10,0 Hz,

1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H). MS 344 (MH^+).

Ejemplo 91a: (*S*)-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi) -quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 89b) y anhídrido acético como un sólido marrón (31%). MS 372 (MH^+).

Ejemplo 92: ácido (*R*)-4-amino-5-((1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*R*)-4-amino-5-((1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin -2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 92a) como un sólido blanco opaco (37%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34-1,11 (m, 5H), 1,72-1,51 (m, 5H), 2,08-1,79 (m, 5H), 2,44-2,35 (m 1H), 2,52 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,2 Hz), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). MS 412 (MH^+).

Ejemplo 92a: (*R*)-4-amino-5-((1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*R*)-4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 92b) y ácido ciclohexanocarboxílico como un sólido marrón (39%). MS 440 (MH^+).

Ejemplo 92b: (*R*)-4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 92c) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido marrón. MS 330 (MH^+).

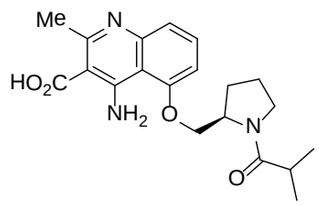
Ejemplo 92c: (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

Se preparó como en el Ejemplo 24c a partir de (*R*)-2-amino-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 92d) como un sólido marrón (71%). MS 351 (MH^+).

Ejemplo 92d: (*R*)-2-amino-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 24d a partir de (*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo como un sólido marrón (57%). MS 218 (MH^+).

Ejemplo 93: ácido (*R*)-4-amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

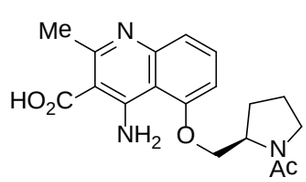


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*R*)-4-amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 93a) como un sólido blanco opaco (44%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 6H), 2,05-1,83 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (dd, J = 6,8, 10,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz , 1H). MS 344 (MH^+).

Ejemplo 93a: (*R*)-4-amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)-metoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*R*)-4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 92b) y ácido isobutírico como un sólido marrón (39%). MS 400 (MH^+).

Ejemplo 94: ácido (*R*)-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxílico



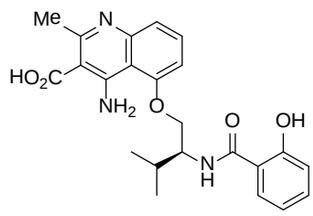
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*R*)-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 94a) como un sólido blanco opaco (19%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,98 (s, 3H), 2,03-1,82 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 6,8, 10,0 Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J =

10,0 Hz, 1H). MS 344 (MH^+).

Ejemplo 94a: (*R*)-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*R*)-4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 92b) y anhídrido acético como un sólido marrón (28%). MS 372 (MH^+).

Ejemplo 95: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)-3-metil-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 95a) como un sólido blanco (82%). MS 424 (MH^+).

Ejemplo 95a: (*S*)-4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 95b) y ácido 2-hidroxibenzoico como un sólido marrón (56%). MS 452 (MH^+).

Ejemplo 95b: (*S*)-4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de (*S*)-1-(3-amino-2-cianofenoxi)-3-metilbutan-2-ilcarbamato de bencilo (Ejemplo 95c) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido marrón (79%). MS 332 (MH^+).

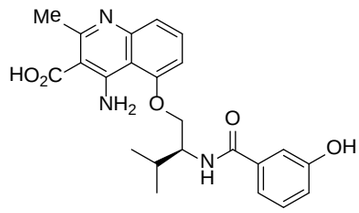
Ejemplo 95c: (*S*)-1-(3-amino-2-cianofenoxi)-3-metilbutan-2-ilcarbamato de bencilo

Se preparó como en el Ejemplo 24c a partir de (*S*)-2-amino-6-(2-amino-3-metilbutoxi)benzonitrilo (Ejemplo 95d) como un sólido marrón (82%). MS 354 (MH^+).

Ejemplo 95d: (*S*)-2-amino-6-(2-amino-3-metilbutoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 24d a partir de (*S*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo como un sólido marrón (71%). MS 220 (MH^+).

Ejemplo 96: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

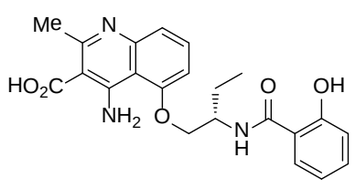


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)-3-metil-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 96a) como un sólido blanco (83%). MS 424 (MH^+).

<u>Ejemplo 96a:</u> (*S*)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 95b) y ácido 3-hidroxibenzoico como un sólido marrón (35%). MS 452 (MH^+).

Ejemplo 97: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 97a) como un sólido blanco opaco (78%). MS 410 (MH^+).

<u>Ejemplo 97a:</u> (*S*)-4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 97b) y ácido 2-hidroxibenzoico como un sólido marrón (46%). MS 438 (MH^+).

<u>Ejemplo 97b:</u> (*S*)-4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de (*S*)-1-(3-amino-2-cianofenoxi)butan-2-ilcarbamato de bencilo (Ejemplo 97c) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido marrón (75%). MS 318 (MH^+).

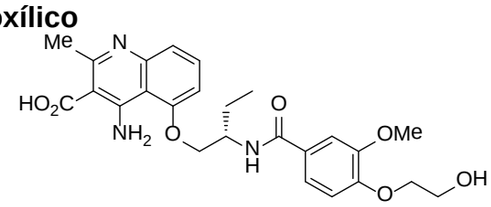
<u>Ejemplo 97c:</u> (*S*)-1-(3-amino-2-cianofenoxi)butan-2-ilcarbamato de bencilo

Se preparó como en el Ejemplo 24c a partir de (*S*)-2-amino-6-(2-aminobutoxi)benzonitrilo (Ejemplo 97d) como un sólido marrón (87%). MS 340 (MH^+).

Ejemplo 97d: (*S*)-2-amino-6-(2-aminobutoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 24d a partir de (*S*)-2-aminobutan-1-ol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo como un sólido marrón (73%). MS 206 (MH^+).

Ejemplo 98: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

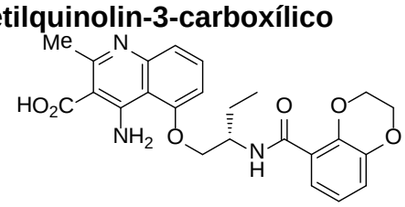


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-benzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 98a) como un sólido blanco opaco (83%). MS 484 (MH^+).

Ejemplo 98a: (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamido)-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 97b) y ácido 4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzoico (Uto, Y. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2009**, *19*, 4151.) como un sólido marrón (38%). MS 512 (MH^+).

Ejemplo 99: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

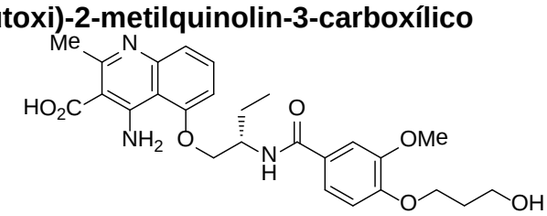


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 99a) como un sólido blanco opaco (78%). MS 452 (MH^+).

Ejemplo 99a: (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 97b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxílico como un sólido marrón (40%). MS 480 (MH^+).

Ejemplo 100: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

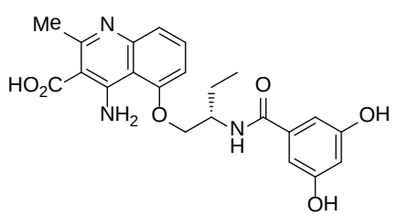


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 100a) como un sólido blanco opaco (79%). MS 498 (MH^+).

<u>Ejemplo 100a:</u> (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 97b) y ácido 4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzoico (Baraldi, P. G. et al. *J. Med. Chem*. **1999**, *42*, 5131.) como un sólido marrón (41%). MS 526 (MH^+).

Ejemplo 101: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

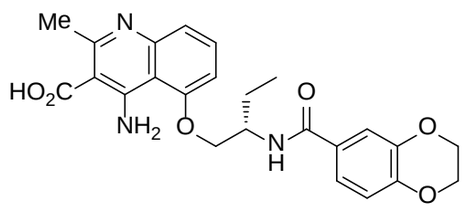


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxibenzamido)butoxi) -2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 101a) como un sólido blanco opaco (69%). MS 426 (MH^+).

<u>Ejemplo 101a:</u> (*S*)-4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxibenzamido)butoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 97b) y ácido 3,5-dihidroxibenzoico como un sólido marrón (37%). MS 454 (MH^+).

Ejemplo 102: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

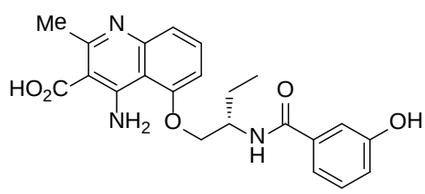


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 102a) como un sólido blanco opaco (71%). MS 452 (MH^+).

<u>Ejemplo 102a:</u> (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido) butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 97b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico como un sólido marrón (46%). MS 480 (MH^+).

Ejemplo 103: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

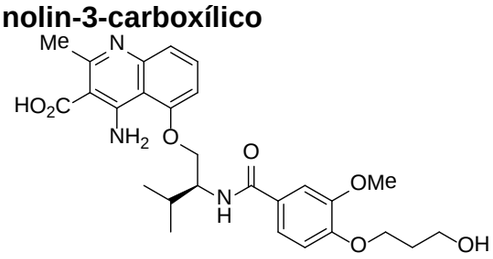


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 103a) como un sólido blanco opaco (72%). MS 410 (MH^+).

<u>Ejemplo 103a:</u> (*S*)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 97b) y ácido 3-hidroxibenzoico como un sólido marrón (49%). MS 438 (MH^+).

Ejemplo 104: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)-3-metil-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



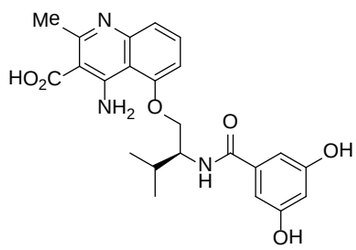
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(3-

hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 104a) como un sólido blanco opaco (69%). MS 512 (MH^+).

Ejemplo 104a: (*S*)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo ácido (Ejemplo 95b) y 4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzoico (Baraldi, P. G. et al. *J. Med. Chem*. **1999**, *42*, 5131.) como un sólido marrón (29%). MS 540 (MH^+).

Ejemplo 105: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico

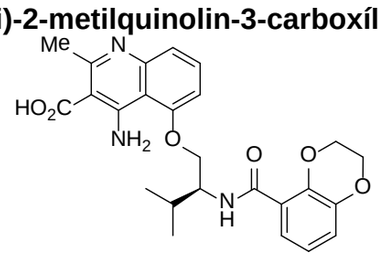


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 105a) como un sólido blanco (72%). MS 440 (MH^+).

Ejemplo 105a: (*S*)-4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 95b) y ácido 3,5-dhidroxibenzoico como un sólido marrón (29%). MS 468 (MH^+).

Ejemplo 106: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



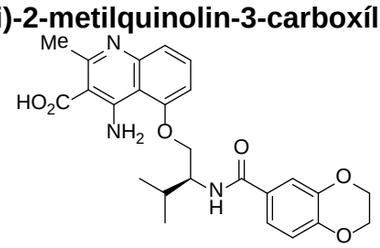
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 106a) como un sólido blanco (81%). MS 466 (MH^+).

Ejemplo 106a: (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido) -

3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 95b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxílico como un sólido marrón (36%). MS 494 (MH^+).

Ejemplo 107: ácido (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

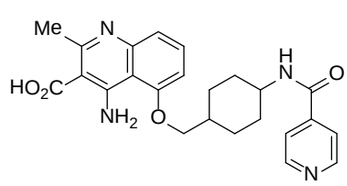


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 107a) como un sólido blanco opaco (76%). MS 466 (MH^+).

<u>Ejemplo 107a:</u> (*S*)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido) -3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (*S*)-4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 95b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico como un sólido marrón (29%). MS 494 (MH^+).

Ejemplo 108: ácido 4-amino-5-((4-(isonicotinamido)ciclohexil)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((4-(isonicotinamido)ciclohexil)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 108a) como un sólido blanco opaco (43%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,52 – 2,01 (m, 8H), 2,13 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 12,70 (s ancho, 1H). MS 435 (MH^+).

<u>Ejemplo 108a:</u> 4-amino-5-((4-(isonicotinamido)ciclohexil)-metoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de *N*-(4-((3-Amino-2-

cianofenoxi)metil)ciclohexil)-isonicotinamida (Ejemplo 108b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo (25%). MS 463 (MH^+).

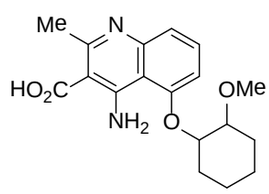
Ejemplo 108b: *N*-(4-((3-Amino-2-cianofenoxi)metil)ciclohexil)isonicotinamida

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de *N*-(4-(Hidroximetil)ciclohexil)isonicotinamida (Ejemplo 108c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido incoloro (6%). MS 351 (MH^+).

Ejemplo 108c: *N*-(4-(Hidroximetil)ciclohexil)isonicotinamida

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de (4-Aminociclohexil)metanol y ácido isonicotínico como un aceite amarillo (100%). MS 235 (MH^+).

Ejemplo 109: ácido 4-amino-5-((2-metoxiciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((2-metoxiciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 109a) como un sólido blanco (79%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20-1,68 (m, 6H), 2,16 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 12,14 (s ancho, 1H), 12,86 (s ancho, 1H). MS 331 (MH^+).

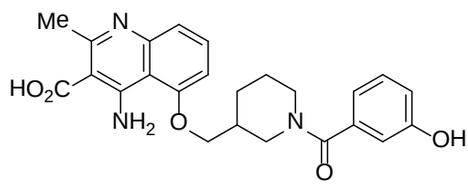
Ejemplo 109a: 4-amino-5-((2-metoxiciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-Amino-6-(2-metoxiciclohexiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 109b) y 3-oxobutanoato de etilo como un aceite amarillo pálido (16%). MS 359 (MH^+).

Ejemplo 109b: 2-Amino-6-(2-metoxiciclohexiloxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de 2-metoxiciclohexanol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo como un aceite amarillo (34%). MS 247 (MH^+).

Ejemplo 110: ácido 4-amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-3-il)metoxi)-2-metilquinolina -3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-3-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 110a) como un sólido blanco (35%). MS 436 (MH^+).

Ejemplo 110a: 4-amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-3-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 110b) y ácido 3-hidroxibenzoico como un sólido blanco (34%). MS 464 (MH^+).

Ejemplo 110b: 4-amino-2-metil-5-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 110c) y 3-oxobutanoato de etilo de como un aceite amarillo (21%). MS 344 (MH^+).

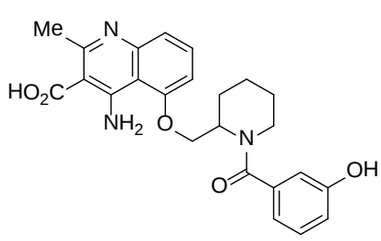
Ejemplo 110c: 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se preparó como en el Ejemplo 24c a partir de 2-amino-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 110d) como un sólido amarillo (70%).

Ejemplo 110d: 2-amino-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 24d a partir de 3-piperidinmetanol y 2-amino-6-fluoro-benzo-nitrilo como un sólido amarillo claro (27%). MS 232 (MH^+).

Ejemplo 111: ácido 4-amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 111a) como un sólido blanco opaco (35%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25-1,89 (m, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 5,29 (m, 1H), 6,64 – 6,73 (m, 2H),

6,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,87 (s ancho, 1H), 9,73 (s ancho, 1H), 11,96 (s ancho, 1H), 12,70 (s ancho, 1H). MS 436 (MH^+).

Ejemplo 111a: 4-amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(piperidin-2-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 111b) y ácido 3-hidroxibenzoico como un sólido blanco (28%). MS 464 (MH^+).

Ejemplo 111b: 4-amino-2-metil-5-(piperidin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 111c) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido incoloro (13%). MS 344 (MH^+).

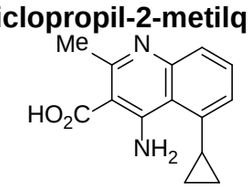
Ejemplo 111c: 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se preparó como en el Ejemplo 24c a partir de 2-amino-6-(piperidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 111d) como un sólido amarillo (100%). MS 366 (MH^+).

Ejemplo 111d: 2-Amino-6-(piperidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 24d a partir de 2-piperidinmetanol y 2-amino-6-fluoro-benzo-nitrilo como un sólido amarillo claro (64%). MS 232 (MH^+).

Ejemplo 112: ácido 4-amino-5-ciclopropil-2-metilquinolin-3-carboxílico



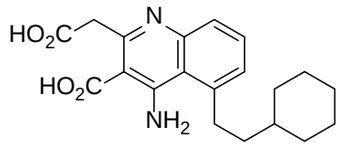
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-ciclopropil-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 112a) como un sólido blanco (85%). ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 1,03 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,73 (m, 1H). MS 243 (MH^+).

Ejemplo 112a: 4-amino-5-ciclopropil-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrilo (Tachdjian, C. *et al*. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo pálido (80%). MS 271 (MH^+).

Ejemplo 113: ácido 4-amino-2-(carboximetil)-5-(2-ciclohexiletil)quinolin-3-

carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-ciclohexiletil)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 113a) como un sólido anaranjado (69%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89-0,92 (m, 2H), 1,14-1,29 (m, 4H), 1,44-1,49 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 4H), 1,73-1,76 (m, 1H), 3,15 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H). MS 338 (MH^+-H_2O).

Ejemplo 113a: 4-amino-5-(2-ciclohexiletil)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(2-ciclohexiletil)benzonitrilo (Ejemplo 113b) y 3-oxopentandioato de dietilo como un sólido anaranjado (33%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87-0,96 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 7H), 1,27-1,32 (m, 4H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 4H), 1,74-1,77 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,09 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (s ancho, 2H). MS 413 (MH^+).

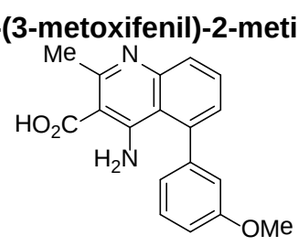
Ejemplo 113b: 2-amino-6-(2-ciclohexiletil)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 21b a partir de 2-amino-6-(ciclohexiletinil)benzonitrilo (Ejemplo 113c) como un sólido anaranjado (36%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90-0,95 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 4H), 1,41-1,46 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 5H), 2,58-2,62 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 4,0 Hz, 1H). MS 229 (MH^+).

Ejemplo 113c: 2-amino-6-(ciclohexiletinil)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 21c a partir de etinilciclohexano y 2-amino-6-bromobenzonitrilo como un aceite marrón (100%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24-1,77 (m, 10H), 2,70 (m, 1H), 6,13 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 225 (MH^+).

Ejemplo 114: ácido 4-amino-5-(3-metoxifenil)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-metoxifenil)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 114a) como un sólido blanco opaco (38%). MS 309 (MH^+).

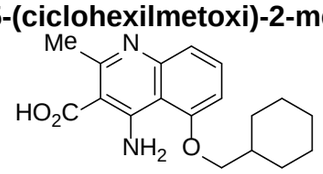
Ejemplo 114a: 4-amino-5-(3-metoxifenil)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 3-amino-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (Ejemplo 114b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo pálido (55%). MS 337 (MH^+).

Ejemplo 114b: 3-amino-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 2-amino-6-bromobenzonitrilo (195 mg, 1,0 mmol) y ácido (3-metoxifenil)borónico (300 mg, 2 mmol) en dioxano (2 ml) se agregó carbonato de potasio acuoso (2,0 mmol, 0,7 ml). La solución de la reacción se desgasificó burbujeando N_2 por 2 minutos. Se agregó paladio tetrakistrifenilfosfina (5% mol) se agregó a la mezcla de reacción y el recipiente de la reacción se colocó en un reactor de microondas y se irradió a 165 °C por 20 minutos. El precipitado se retiró mediante filtración y el material filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua; gradiente de 10-90%, 25 minutos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (180 mg, 80%). MS 225 (MH^+).

Ejemplo 115: ácido 4-amino-5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 115a) como un sólido blanco (84%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03-1,29 (m, 5H), 1,63-1,82(m, 5H), 1,94 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 4,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 315 (MH^+).

Ejemplo 115a: 4-amino-5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

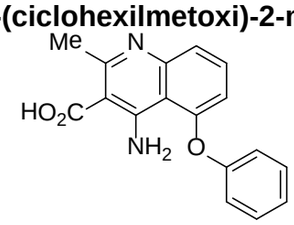
Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(ciclohexilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 115b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo pálido (47%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,12-1,37 (m, 6H), 1,42 (t, J = 4,0 Hz, 3H), 1,73-2,01 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 4,06 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,42 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 343

(MH^+).

Ejemplo 115b: 2-amino-6-(ciclohexilmetoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de ciclohexilmetanol y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido incoloro (50%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07-1,09 (m, 2H), 1,28-1,32(m, 3H), 1,75-1,90 (m, 6H), 3,79 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 231 (MH^+).

Ejemplo 116: ácido 4-amino-5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

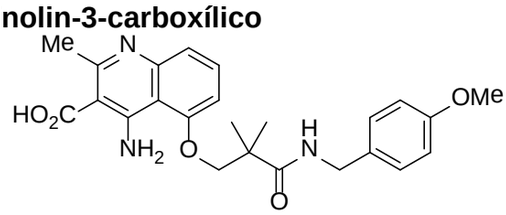


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metil-5-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 116a) como un sólido blanco opaco (47%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,77 (s, 3H), 6,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,81 (s ancho, 1H), 12,20 (s ancho, 1H), 12,81 (s ancho, 1H). MS 295 (MH^+).

Ejemplo 116a: 4-amino-2-metil-5-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-fenoxibenzonitrilo y 3-oxobutanoato de etilo de como un aceite amarillo (72%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,33 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,52 (m, 4H), 7,93 (s ancho, 2H). MS 323 (MH^+).

Ejemplo 117: ácido 4-amino-5-(3-((4-metoxibencil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

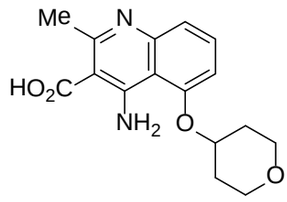


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-((4-metoxibencil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 117a) como un sólido blanco opaco (38%). MS 438 (MH^+).

Ejemplo 117a: 4-amino-5-(3-((4-metoxibencil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y (4-metoxifenil)metanamina como un sólido amarillo (100%). MS 466 (MH^+).

Ejemplo 118: ácido 4-amino-2-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 118a) como un sólido blanco opaco (80%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,81 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 303 (MH^+).

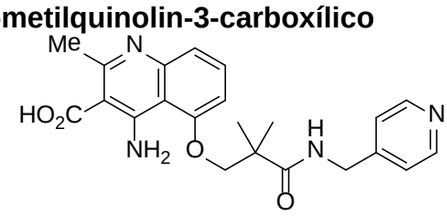
<u>Ejemplo 118a:</u> 4-amino-2-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (Ejemplo 118b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo pálido (51%). MS 331 (MH^+).

<u>Ejemplo 118b:</u> 2-amino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de tetrahidro-2H-piran-4-ol y 2-amino-6-fluorobenzo-nitrilo como un sólido incoloro (48%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,87 (m, 2H), 2,00(m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,23 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,30 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 219 (MH^+).

Ejemplo 119: ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

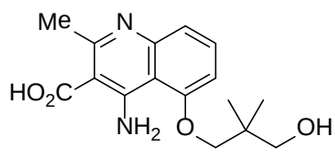


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 119a) como un sólido blanco opaco (44%). MS 409 (MH^+).

Ejemplo 119a: 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y piridin-4-ilmetanamina como un sólido marrón (43%). MS 437 (MH^+).

Ejemplo 120: ácido 4-amino-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

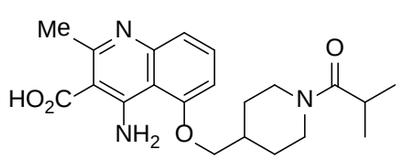


Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 120a) como un sólido blanco opaco (33%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 5,12 (s ancho, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,27 (s ancho, 1H), 12,23 (s ancho, 1H), 12,73 (s ancho, 1H). MS 305 (MH^+).

Ejemplo 120a: 4-amino-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de acetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropilo (Tachdjian, C. et al. *PCT Int. Appl*. **2008**, WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo pálido (26%). MS 333 (MH^+).

Ejemplo 121: ácido 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 121a) como un sólido blanco (38%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (m, 6H), 1,13-1,23 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 2H), 2,26 (s ancho, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,78 (s ancho, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,06 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,44 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,07 (s ancho, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 12,37 (s

ancho, 1H), 12,67 (s ancho, 1H). MS 386 (MH^+).

Ejemplo 121a: 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 121b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un aceite amarillo (36%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (m, 6H), 1,32 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,79-1,88 (m, 3H), 2,15-2,18 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,07 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s ancho, 2H). MS 414 (MH^+).

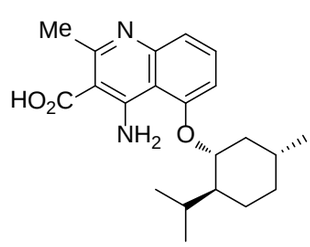
Ejemplo 121b: 2-amino-6-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de 1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Ejemplo 121c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido amarillo pálido (21%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (m, 6H), 1,13-1,24 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 6,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 302 (MH^+).

Ejemplo 121c: 1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido isobutírico y piperidin-4-ilmetanol como un sólido incoloro (36%). MS 186 (MH^+).

Ejemplo 122: ácido 4-amino-5-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 122a) como un sólido blanco (64%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,70 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 0,9-1,0 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 1,50-1,82 (m, 5H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 4,52 (t-d, J = 10,4, 4,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,68 (s ancho, 1H), 11,72 (s ancho, 1H),

12,73 (s ancho, 1H). MS 357(MH^+).

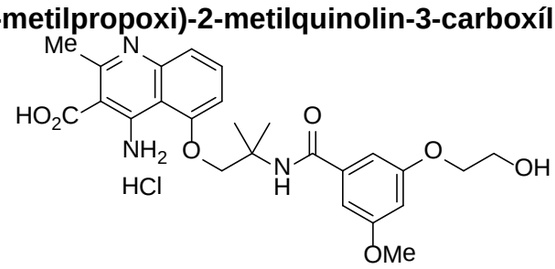
Ejemplo 122a: 4-amino-5-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)benzonitrilo (Ejemplo 122b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo pálido (43%). MS 385 (MH^+).

Ejemplo 122b: 2-amino-6-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)benzonitrilo

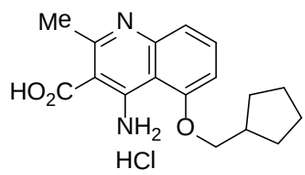
Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco (51%). MS 273 (MH^+).

Ejemplo 123: clorhidrato de ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



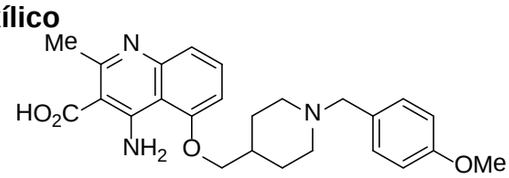
A una suspensión agitada de ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 38, 263 mg, 0,544 mmol) en EtOH (2 ml) se agregó HCl en EtOH (1,25 N, 479 uL, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta convertirse en una solución traslúcida (0,5 h). La solución se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco, el cual se purificó adicionalmente mediante re-cristalización a partir de EtOH/H_2O y se secó bajo vacío durante la noche (248 mg, 87%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,68 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,98 (s, 1H). 484 (MH^+-HCl).

Ejemplo 124: clorhidrato de ácido 4-amino-5-(ciclopentilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 123 a partir de ácido 4-amino-5-(ciclopentilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 18) como un sólido blanco (100%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29-1,37 (m, 2H), 1,51-1,66 (m, 4H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,43-2,51 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 4,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,25 (s ancho, 1H), 9,86 (s ancho, 1H). MS 301 (MH^+-HCl).

Ejemplo 125: ácido 4-amino-5-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 125a) como un sólido blanco (23%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67 (s ancho, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,31 (s ancho, 1H), 2,92 (s ancho, 2H), 3,48 (s ancho, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,15 (s ancho, 2H), 4,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 436 (MH^+).

<u>Ejemplo 125a:</u> 4-amino-5-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 125b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido blanco opaco (30%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29-1,33 (m, 5H), 1,74 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (s ancho, 2H). MS 464 (MH^+).

<u>Ejemplo 125b:</u> 2-amino-6-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo

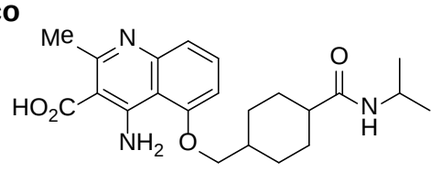
Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de (1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metanol (Ejemplo 125c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido anaranjado

(19%). MS 352 (MH^+).

Ejemplo 125c: (1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metanol

A una solución de 4-piperidinmetanol (2,28 g, 19,78 mmol) y 4-metoxibenzaldehido (2,30 ml, 19,77 mmol) en THF/DCE (1:1 en volumen, 100 ml) se agregó ácido acético (1 ml), seguido por $NaBH(OAc)_3$ (16,76 g, 79,08 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2. La reacción se diluyó con DCM y se basificó hasta pH = 10 con NaOH 2 N solución. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 60% en hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2,13 g, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,04-1,13 (m, 2H), 1,28-1,32 (m, 1H), 1,58-1,61 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 2H), 2,75-2,77 (m, 2H), 3,22 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,38 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H). MS 236 (MH^+).

Ejemplo 126: ácido 4-amino-5-((4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 126a) como un sólido amarillo (76%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,15 – 2,32 (m, 10H), 2,75 (s, 3H), 3,82 (o, J = 7,6 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,07 (d ancho, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t ancho, 1H), 8,77 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 12,66 (s, 1H). MS 400 (MH^+).

Ejemplo 126a: 4-amino-5-((4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-isopropil-ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 126b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo pálido (37%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,38-1,81 (m, 8H), 1,88 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,82 (o ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J =

7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 8,09 (s, 2H). MS 428 (MH^+).

Ejemplo 126b: 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-isopropilciclohexanocarboxamida

Se preparó como en el Ejemplo 21b a partir de 4-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-isopropilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 126c) como un sólido amarillo (81%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H), 1,22 – 1,99 (m, 9H), 2,17 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,94 (s ancho, 2H), 6,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H). MS 316 (H^+).

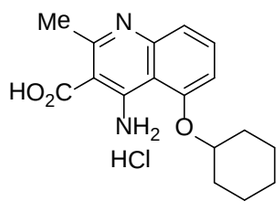
Ejemplo 126c: 4-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil-N-isopropilciclohexancarboxamida

A una solución de 4-(hidroximetil)-N-isopropilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 126d, 480 mg, 2,41 mmol) en THF seco (10 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 116 mg, 4,82 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C bajo N_2 por 2 h. A esta solución se agregó 2,6-dinitrobenzonitrilo (465 mg, 2,41 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C – temperatura ambiente por otras 2 h, y luego a 60 °C durante la noche bajo N_2 y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con salmuera, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc 50% en hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (594 mg, 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,22-2,08 (m, 9H), 2,19 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (s ancho, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H). MS 346 (H^+).

Ejemplo 126d: 4-(hidroximetil)-N-isopropilciclohexanocarboxamida

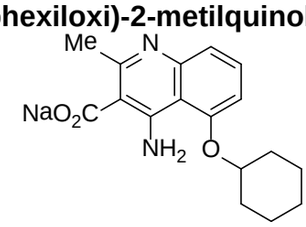
Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico y propan-2-amina como un sólido incoloro (57%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,22-2,08 (m, 9H), 2,12 (m, 1H), 3,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,79 (m,1H), 4,34 (s, 1H), 7,43 (s, 1H). MS 200 (MH^+).

Ejemplo 127: clorhidrato de ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



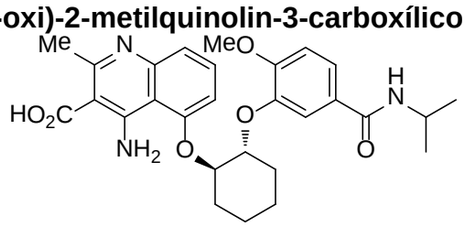
A una suspensión de ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 36, 1,0 g, 3,33 mmol) en etanol (10 ml) se agregó una solución 1,25 M de HCl en etanol (2,93 ml, 3,66 mmol). La solución traslúcida se agitó por 30 minutos y se evaporó hasta secar para dar clorhidrato de ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (1,12 g, 100%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (m, 1H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,53-1,72 (m, 5H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 4,78-4,82 (m, 1H), 7,29-7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,30 (s ancho, 1H), 9,93 (s ancho, 1H). MS 301 (MH^+-HCl).

Ejemplo 128: 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de sodio



A una solución de ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 36, 1,0 g, 3,33 mmol) en etanol (20 ml) se agregó una solución de $NaHCO_3$ (294 mg, 3,50 mmol) en agua (15 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 60 °C hasta que la solución se volvió traslúcida luego se evaporó hasta secar para dar 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de sodio (1,07 g, 100%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25-1,45 (m, 3H), 1,50-1,70 (m, 5H), 1,53-1,72 (m, 5H), 1,98-2,00 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 4,59-4,63 (m, 1H), 6,87-6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS 301 (MH^++H-Na).

Ejemplo 129: ácido (±)-4-amino-5-((2-(5-(isopropilcarbamoil)-2-metoxifenoxi)ciclohexil)-oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de **(±)-**4-amino-5-((2-(5-(isopropilcarbamoil)-2-metoxifenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 129a) como un sólido blanco (34%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (d,

J = 8,0 Hz, 6H), 1,35-1,51 (m, 3H), 1,63-1,73 (m, 3H), 2,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 1H), 4,71-4,78 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,64 (s ancho, 1H), 12,00 (s ancho, 1H), 12,61 (s ancho, 1H). MS 508 (MH^+).

Ejemplo 129a: **(±)-**4-amino-5-((2-(5-(isopropilcarbamoil)-2-metoxifenoxi)-ciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de **(±)-**3-((2-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida (Ejemplo 129b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo (78%). MS 536 (MH^+).

Ejemplo 129b: **(±)-**3-((2-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida

Se preparó como en el Ejemplo 21b a partir de **(±)-**3-((2-(2-ciano-3-nitrofenoxi)ciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida (Ejemplo 129c) como un aceite marrón (29%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13-1,19 (m, 6H), 1,42-1,66 (m, 6H), 2,02-2,07 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,93 (s ancho, 2H), 6,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 424 (MH^+).

Ejemplo 129c: **(±)-**3-((2-(2-ciano-3-nitrofenoxi)ciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida

Se preparó como en el Ejemplo 126c a partir de **(±)-**3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida (Ejemplo 129d) y 2,6-dinitrobenzonitrilo como un sólido marrón (100%). MS 454 (MH^+).

Ejemplo 129d: **(±)-**3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida

Se preparó como en el Ejemplo 24a a partir de ácido **(±)-**3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-4-metoxibenzoico (Ejemplo 129e) y propan-2-amina como un sólido blanco (80%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,25-1,30 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,03-4,12 (m, 2H), 4,81 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 308 (MH^+).

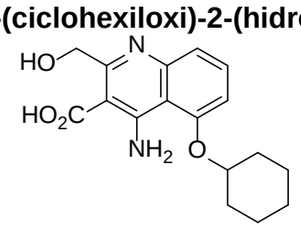
Ejemplo 129e: ácido **(±)-**3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-4-metoxibenzoico

Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de **(±)-**3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-4-metoxi-benzoato de etilo (Ejemplo 129f) como un sólido blanco (100%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23-1,25 (m, 4H), 1,59 (s ancho, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Ejemplo 129f: **(±)-**3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-4-metoxi-benzoato de etilo

A una solución de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (210 mg, 1,15 mmol) y óxido de ciclohexano (466 uL, 4,61 mmol) en etanol (11 ml) se agregó K_2CO_3 (637 mg, 4,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se sometió a reflujo durante la noche luego se enfrió a temperatura ambiente, y se evaporó bajo presión reducida hasta que quedó una pequeña cantidad de etanol. La solución se diluyó con DCM y se lavó en forma sucesiva con HCl 1N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc 0-20%/Hexanos) para dar **(±)-**3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-4-metoxi-benzoato de etilo como un sólido incoloro (307 mg, 91%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16-1,34 (m, 7H), 1,61 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,28 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H).

Ejemplo 130: ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-(hidroximetil)quinolin-3-carboxílico



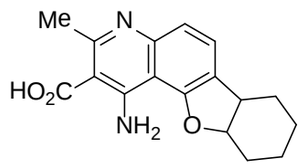
Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 9-amino-8-(ciclohexiloxi)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (Ejemplo 130a) como un polvo color tostado (44%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27-1,46 (m, 2H), 1,53-1,71 (m, 6H), 2,00-2,04 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,74 (s ancho, 1H), 11,90 (s ancho, 1H). MS 317 (MH^+).

Ejemplo 130a: 9-amino-8-(ciclohexiloxi)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 36b) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo como un sólido anaranjado (29%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30-1,72 (m, 8H), 2,04-2,08

(m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 8,14 (s ancho, 1H). MS 299 (MH^+).

Ejemplo 131: ácido 1-amino-3-metil-6b,7,8,9,10,10a-hexahidrobenzofuro[2,3-f]quinolin-2-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 1-amino-3-metil-6b,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzofuro[2,3-f]quinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 131a) como un sólido blanco opaco (28%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35-1,48 (m, 4H), 1,87-1,97 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 3,38 (m 1H), 5,03 (m 1H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H). MS 299 (MH^+).

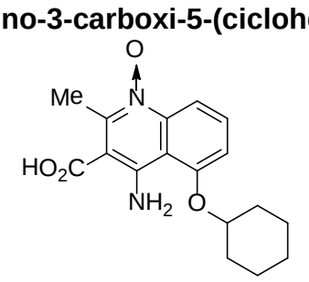
Ejemplo 131a: 1-amino-3-metil-6b,7,8,9,10,10a-hexahidrobenzofuro[2,3-f]quinolin-2-carboxilato de etilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(ciclohex-2-en-1-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 131b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo pálido (11%). MS 327 (MH^+).

Ejemplo 131b: 2-amino-6-(ciclohex-2-en-1-iloxi)benzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 22b a partir de ciclohex-2-enol y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo como un sólido incoloro (78%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,64 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 6,30 (d, 2H), 7,20 (t, 1H). MS 215 (MH^+).

Ejemplo 132: 1-óxido de 4-amino-3-carboxi-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolina



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de 1-óxido de 4-(N-acetilacetamido)-5-(ciclohexiloxi)-3-(etoxi-carbonil)-2-metilquinolina (Ejemplo 132a) como un sólido blanco (38%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31-1,68 (m, 8H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,75 (s ancho, 2H). MS 317 (MH^+).

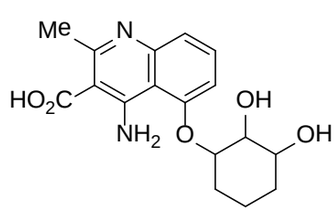
Ejemplo 132a: 1-óxido de 4-(N-acetilacetamido)-5-(ciclohexiloxi)-3-(etoxicarbonil)-2-metil-quinolina

A una solución de 4-(*N*-acetilacetamido)-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 132b, 100 mg, 0,24 mmol) en DCE (5 ml) se agregó mCPBA (163 mg, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc 0-100%/Hexanos para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado (100 mg, 97%). MS 429 (MH^+).

Ejemplo 132b: 4-(*N*-acetilacetamido)-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 36a, 700 mg, 2,13 mmol) y Et_3N (891 uL, 6,39 mmol) en DCM (20 ml) se agregó cloruro de acetilo (455 uL, 6,39 mmol) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC – temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó en forma sucesiva con ácido cítrico 10%, $NaHCO_3$ saturado, H_2O, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc 0-40%/Hexanos para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (100 mg, 11%). MS 413 (MH^+).

Ejemplo 133: ácido 4-amino-5-((2,3-dihidroxiciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de diacetato de 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)ciclohexano-1,2-diilo (Ejemplo 133a) como un sólido blanco (74%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42-1,50 (m, 3H), 1,66-1,70 (m, 2H), 2,12-2,15 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 4,71 (s ancho, 1H), 5,18 (s ancho, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H). MS 333 (MH^+).

Ejemplo 133a: diacetato de 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)ciclohexano-1,2-diilo

Se preparó como en el Ejemplo 2a a partir de diacetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexano-1,2-diilo (Ejemplo 133b) y 3-oxobutanoato de etilo de como un sólido amarillo pálido (32%). MS 445 (MH^+).

Ejemplo 133b: diacetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexano-1,2-diilo

Se preparó como en el Ejemplo 21b a partir de diacetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)ciclohexano-1,2-diilo (Ejemplo 133c) como un sólido blanco (84%). MS 333 (MH^+).

Ejemplo 133c: diacetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)ciclohexano-1,2-diilo

Se preparó como en el Ejemplo 132b a partir de 2-((2,3-dihidroxiciclohexil)oxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 133d) y cloruro de acetilo como un sólido blanco (19%). MS 363 (MH^+).

Ejemplo 133d: 2-((2,3-dihidroxiciclohexil)oxi)-6-nitrobenzonitrilo

A una solución de 2-(ciclohex-2-en-1-iloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 133e, 5,3 g, 21,7 mmol) en THF/H_2O (1:1 en volumen, 110 ml) se agregó OsO_4 (110,3 mg, 0,434 mmol) a temperatura ambiente. Luego se agitó por 30 minutos, se agregó $NaClO_3$ (2,71 g, 26,04 mmol) en porciones pequeñas durante un periodo de 1 h, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 h. La reacción se detuvo cuidadosamente con solución acuosa de bisulfito de sodio, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 80-100% en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido marrón (3,88 g, 64%). MS 279 (MH^+).

Ejemplo 133e: 2-(ciclohex-2-en-1-iloxi)-6-nitrobenzonitrilo

Se preparó como en el Ejemplo 126c a partir de ciclohex-2-enol y 2,6-dinitrobenzonitrilo como un sólido marrón (90%). MS 245 (MH^+).

Pruebas biológicas

EXPERIMENTO 1: Selección de los mejoradores del sabor dulce

Se sembraron células Ga15 hT1R2/R3-HEK293 en placas de fondo claro de 384 cavidades (Fisher) a una densidad de ~32.000 células/cavidad y se dejaron crecer

durante la noche. El día del experimento, se cargaron hT1R2/R3-HEK293 Ga15 con el indicador de calcio Fluo3AM (4 mM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) en D-PBS (Invitrogen, Carlsbad, CA) usando un Multidrop. Las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se eliminó por lavado el exceso de colorante con D-PBS usando un lavador de células EMBLA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), dejando un volumen residual de 25 ml/cavidad. Los edulcorantes y los compuestos de prueba se prepararon a una concentración final 4X y se mezclaron 1:1 en una placa Greiner de 384 cavidades (llevando las concentraciones de edulcorantes y compuestos de prueba a una concentración final 2X). Después de 30 minutos de tiempo de reposo a temperatura ambiente, las placas de células cargadas con Fluo3AM, y la placa con la mezcla de edulcorante/compuesto se cargó en un lector de placas para obtener imágenes fluorométricas (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La obtención de imágenes se efectuó usando una excitación a 480 nm y una emisión a 535 nm y se inició con la adquisición de la fluorescencia basal por un período de 7 segundos. Luego, las células fueron estimuladas en línea con la adición de 25 ml de estímulo/cavidad. Las subsiguientes imágenes se adquirieron cada segundo por medio durante un período de 2 minutos. Las cuentas de fluorescencia en crudo fueron normalizadas en cada cavidad (usando un software de importación de datos personalizado) calculando los valores delta F/f (cuenta máxima de fluorescencia obtenida después de la estimulación – cuenta de fluorescencia mínima obtenida antes de la estimulación/cuenta de fluorescencia mínima obtenida antes de la estimulación). Los valores de EC_{50} se determinaron usando un algoritmo de regresión no lineal (GraphPad PRISM, San Diego, CA), donde se permitió que variaran la pendiente de Hill, las asíntotas inferiores y las asíntotas superiores. Las propiedades de mejoramiento de los compuestos de prueba se cuantificaron determinando la magnitud del desplazamiento hacia la izquierda en los valores de EC_{50} para los edulcorantes (o una relación EC_{50}): el valor de EC_{50} medido en la ausencia del mejorador dividido por el valor de EC_{50} medido en la presencia del mejorador). Los compuestos de la presente fueron evaluados y presentaron actividades mejoradoras del sabor dulce para sacarosa, según se muestra en la siguiente Tabla A, Tabla B y Tabla C. Específicamente, la relación de EC50 de los compuestos de prueba para la mejora de sacarosa es, en todos

los casos, mayor que entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50 µM. Los compuestos enumerados en la siguiente Tabla A, Tablas B y C son los ejemplos descritos previamente. Por ejemplo, el Compuesto Q en la Tabla A es el Ejemplo 7.

Tabla A.

J	**7,5**
C	**37,5**
E	**15,5**
S	**1,8**
U	**1,6**
K	**6,9**
Q	**3,4**
I	**9,7**
N	**5,1**
O	**5**
T	**1,7**
I	**6,7**
F	**13,6**
M	**5,7**
H	**9,9**
D	**21,5**
P	**4,2**
A	**43,6 (3 µM)**
B	**37,9**
R	**2,5**
G	**10,7**

Tabla B.

Compuesto			**Compuesto**	
V	**21,5**		**E2**	**9,7**
A1	**10,2**		**E3**	**15,8**
O1	**25,2**		**H1**	**3,7**

H3	**60,4**		**W2**	**21,1**
P1	**45,9**		**U3**	**15,9**
B1	**22,8**		**L3**	**17,3**
S	**73,8**		**B3**	**9,9**
I3	**317,1**		**V1**	**21,6**
K3	**29,8**		**I1**	**4,7**
C4	**14,6**		**J1**	**13,7**
R1	**55,8**		**B2**	**7,7**
D4	**23,5**		**P2**	**24,7**
Q1	**45,2**		**C3**	**17,6**
X	**32,5**		**F4**	**23,7**
C1	**48,4**		**D3**	**173,0**
E4	**176,7**		**G4**	**49,2**
R3	**16,7**		**M3**	**13,1**
J3	**28,6**		**V2**	**20,4**
G3	**40,8**		**V3**	**51,0**
B4	**111,7**		**G2**	**6,7**
Y2	**23,3**		**W1**	**4,5**
M2	**13,4**		**K1**	**6,7**
D1	**19,7**		**F2**	**3,8**
Y	**21,7**		**X3**	**3,6**
Z	**6,4**		**N3**	**3,4**
N2	**25,7**		**W3**	**5,7**
			Q2	**4,4**
Q3	**17,1**		**L1**	**6,4**
T1	**12,9**		**H2**	**3,2**
E1	**21,1**		**U2**	**93,8**
S1	**49,0**		**I2**	**6,0**
L2	**31,7**		**Z3**	**33,6**
F3	**5,2**		**X1**	**83,1**
A3	**88,3**		**M1**	**37,0**

Z2	**34,6**		**N1**	**56,7**
F1	**27,0**		**Y3**	**24,5**
K2	**63,1**		**A4**	**86,6**
D2	**21,2**		**P3**	**9,9**
T3	**23,9**		**R2**	**22,0**
X2	**55,5**		**Z1**	**50,9**
J2	**13,7**		**A2**	**21,9**
G1	**3,9**		**Y1**	**108,9**
U1	**8,1**		**T2**	**6,2**
C2	**19,1**		**O3**	**5,9**
O2	**11,3**		**S2**	**3,8**

Tabla C.

Compuesto	
L4	**27,8**
C5	**23,8**
M4	**2,9**
I4	**0,9**
B5	**72,7**
W4	**6,0**
K4	**13,7**
N4	**3,4**
X4	**4,9**
O4	**23,0**
J4	**9,2**
V4	**27,9**
Y4	**103,2**
P4	**37,5**
R4	**9,3**
H4	**3,1**
S4	**5,6**
Q4	**17,4**

Compuesto	
T4	**23,7**

Los compuestos de la presente fueron evaluados y presentaron actividades mejoradoras del sabor dulce para sucralosa, según se muestra en la siguiente Tabla D. Específicamente, la relación de EC50 de los compuestos de prueba para la mejora de sucralosa es, en todos los casos, mayor que entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 µM.

Tabla D.

C	**2,0**	**T1**	**3,6**	**M3**	**4,3**
D	**4,0**	**E1**	**4,2**	**V2**	**3,1**
A	**17,0**	**S1**	**5,2**	**V3**	**5,9**
B	**2,5**	**L2**	**4,1**	**K1**	**2,0**
G	**2,2**	**F3**	**1,4**	**F2**	**2,2**
V	**6,7**	**A3**	**10,9**	**W3**	**2,1**
A1	**3,4**	**Z2**	**10,8**	**U2**	**5,0**
O1	**2,6**	**F1**	**4,3**	**Z3**	**3,1**
H3	**12,5**	**K2**	**7,6**	**X1**	**7,7**
P1	**12,9**	**D2**	**2,9**	**M1**	**3,1**
B1	**4,2**	**T3**	**3,4**	**N1**	**4,4**
S	**9,9**	**X2**	**9,3**	**Y3**	**2,9**
I3	**12,9**	**J2**	**3,6**	**A4**	**6,0**
K3	**8,4**	**U1**	**2,0**	**P3**	**2,2**
C4	**6,0**	**C2**	**3,7**	**R2**	**3,4**
R1	**16,5**	**O2**	**2,8**	**Z1**	**3,6**
D4	**1,4**	**E2**	**4,0**	**A2**	**2,2**
Q1	**13,4**	**E3**	**3,4**	**Y1**	**19,1**
X		**H1**	**1,6**	**T2**	**2,4**
C1		**W2**	**5,7**	**L4**	**3,4**
E4	**10,7**	**U3**	**4,5**	**I4**	**6,8**

R3	**5,1**		**L3**	**7,2**		**B5**	**6,8**
J3	**5,9**		**B3**	**2,9**		**K4**	**3,4**
G3	**23,8**		**V1**	**6,1**		**O4**	**7,6**
B4			**I1**	**6,1**		**J4**	**2,2**
Y2	**2,6**		**J1**	**4,3**		**V4**	**6,0**
M2	**5,4**		**B2**	**3,6**		**Y4**	**10,3**
D1	**8,3**		**P2**	**3,4**		**U4**	**8,3**
Y	**4,6**		**C3**	**3,2**		**P4**	**11,4**
N2	**7,2**		**F4**	**4,1**		**S4**	**1,9**
S3	**6,8**		**D3**	**11,0**		**Q4**	**2,5**
Q3	**4,0**		**G4**	**7,5**		**T4**	**3,2**

EXPERIMENTO 2: Medición del sabor dulce y de la mejora del sabor dulce usando panelistas humanos en una prueba de calificación

Se compararon las muestras de prueba que contienen los compuestos experimentales con una curva de dosis-respuesta para la intensidad de dulzor percibida de las concentraciones de los edulcorantes (sucralosa, sacarosa, fructosa y otros edulcorantes) con el fin de determinar la intensidad de dulzor equivalente.

Un grupo de ocho o más panelistas degustaron las soluciones que incluyen edulcorantes a diversas concentraciones, así como el compuesto experimental, con y sin adición de edulcorante. Los panelistas calificaron luego la intensidad de dulzor de todas las muestras sobre una escala lineal horizontal estructurada, de 0 a 15, donde 0 equivale a ningún dulzor y 15 es igual a un dulzor equivalente a una muestra de 15% de sacarosa. Los puntajes para la intensidad de dulzor se promediaron entre todos los panelistas. Luego se determinaron las concentraciones de dulzor equivalente, usando los puntajes promedio y/o la ecuación de la línea para la curva de dosis-respuesta de edulcorante, para las muestras que contienen los compuestos experimentales.

Los sujetos se habían familiarizado previamente con el atributo de gusto clave y entrenado para usar la escala lineal de 0 a 15 puntos. Los sujetos se abstuvieron de comer o beber (excepto agua) durante al menos 1 hora antes de la prueba. Los sujetos comieron una galleta y se enjuagaron varias veces con agua para limpiar la boca.

Las soluciones de edulcorante se proveen en un amplio rango de

concentraciones, tal como 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm y 500 ppm para sucralosa, o entre 0% y 12% para sacarosa o fructosa, con el fin de crear una curva de dosis-respuesta. Las muestras que contienen al compuesto experimental se prepararon ya sea solas y en una solución de sucralosa 100 ppm o una solución de sacarosa o fructosa al 6%. Todas las muestras se preparan en una solución amortiguadora pobre en sodio de pH 7,1. Para ayudar en la dispersión, las soluciones se pueden preparar en etanol 0,1%.

Las soluciones se dispusieron en volúmenes de 20 ml en copas de muestra de 1 onza y se les sirvieron a los sujetos a temperatura ambiente. Todas las muestras se presentaron en un orden contraequilibrado aleatorio para reducir las desviaciones en la respuesta. Además, se pueden usar dos sesiones de prueba para comprobar la precisión del panel.

Los sujetos degustaron cada muestra individualmente y calificaron la intensidad del dulzor sobre la escala linear antes de degustar la muestra siguiente. Todas las muestras fueron expectoradas. Los sujetos pueden volver a degustar las muestras pero solamente pueden usar el volumen de muestra que habían recibido. Los sujetos deben enjuagarse con agua entre las muestras. Puede ser necesario comer una galletita sin sal entre las muestras dependiendo de las muestras degustadas.

Se promediaron los puntajes para cada muestra entre los sujetos y se calculó el error estándar. La curva de dosis-respuesta se representó gráficamente, y ésta se puede usar para asegurar que el panel está efectuando la calificación de manera precisa; es decir, un incremento de la concentración de sucralosa debería corresponderse con una calificación promedio mayor para el dulzor. Se puede usar un ANOVA de 2 vías (donde los factores son las muestras y los panelistas) y pruebas de comparaciones múltiples (tal como la prueba de diferencia honestamente significativa de Tukey) para determinar las diferencias entre muestras y/o panelistas. Se puede usar un ANOVA de 3 vías, con las sesiones como el tercer factor, para determinar si existe alguna diferencia en las calificaciones entre sesiones.

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **J**. El Compuesto **J** es uno de los ejemplos descritos previamente. La Tabla 1 indica que el Compuesto **J** 45 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor

equivalente a sacarosa al 9-10% aproximadamente.

Tabla 1. Dulzor promedio, n = 28 (14 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,986 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DE	EE	Tukey (5%)
Sacarosa al 6%	6,6	1,1	0,2	a
Sacarosa al 8%	8,2	1,1	0,2	b
Sacarosa al 9%	9,2	0,9	0,2	bc
Sacarosa al 6% + Compuesto J 45 uM	9,4	1,9	0,4	c
Sacarosa al 10%	9,7	1,7	0,3	c
Sacarosa al 12%	10,9	1,5	0,3	d

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **C**. El Compuesto **C** es uno de los ejemplos descritos previamente. La Tabla 1_1 indica que el Compuesto **C** 25 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a sacarosa al 9-10% aproximadamente.

Tabla 1_1. Dulzor promedio, n = 24 (12 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,912 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DE	EE	Tukey (5%)
Sacarosa al 6%	6,5	1,1	0,2	a
Sacarosa al 8%	8,2	0,7	0,1	b
Sacarosa al 9%	8,4	1,8	0,4	b
Sacarosa 6% + Compuesto C 25 uM	9,1	1,0	0,2	bc
Sacarosa al 10%	9,5	0,7	0,1	c

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **O1**. El Compuesto **O1** es uno de los ejemplos descritos previamente. La Tabla 1_2 indica que el Compuesto **O1** 25 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a sacarosa al 10% aproximadamente.

Tabla 1_2. Dulzor promedio, n = 26 (13 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,733 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DE	EE	Tukey (5%)
Sacarosa al 6%	6,3	0,7	0,1	a
Sacarosa al 8%	8,2	1,0	0,2	b
Sacarosa al 9%	8,6	1,1	0,2	bc
Sacarosa al 10%	9,2	1,0	0,2	c
Sacarosa al 6% + Compuesto O1 25 uM	9,2	1,1	0,2	c

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **W**. El Compuesto **W** es uno de los ejemplos descritos previamente. La Tabla 1_3 indica que el Compuesto **W** 25 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a sacarosa al 10% aproximadamente.

Tabla 1_3. Dulzor promedio, n = 28 (14 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,619 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DE	EE	Tukey (5%)
Sacarosa al 6%	6,2	0,5	0,1	a
Sacarosa al 8%	8,1	1,0	0,2	b
Sacarosa al 9%	8,5	0,9	0,2	b
Sacarosa al 6% + Compuesto W 25 uM	9,2	0,9	0,2	c
Sacarosa al 10%	9,5	1,0	0,2	c

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **I3**. El Compuesto **I3** es uno de los ejemplos descritos previamente. La Tabla 1_4 indica que el Compuesto **I3** 21 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a sacarosa al 10% aproximadamente.

Tabla 1_4. Dulzor promedio, n = 28 (14 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,785 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DE	EE	Tukey (5%)
Sacarosa al 6%	6,1	0,4	0,1	a
Sacarosa al 8%	7,8	0,9	0,2	b
Sacarosa al 9%	8,6	1,0	0,2	c

Sacarosa al 10%	9,0	0,9	0,2	cd
Sacarosa al 6% + Compuesto I3 21 uM	9,5	1,0	0,2	d

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **C1**. El Compuesto **C1** es uno de los ejemplos descritos previamente. La Tabla 1_5 indica que el Compuesto **C1** 13 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a sacarosa al 10% aproximadamente y que el Compuesto **C1** 33 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a sacarosa al 12% aproximadamente. La Tabla 1_6 indica que el Compuesto **C1** 33 μM en 50 ppm de sucralosa tiene un dulzor equivalente a entre 100 ppm de sucralosa y 200 ppm de sucralosa aproximadamente.

Tabla 1_5. Dulzor promedio, n = 26 (13 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 1,311 (α = 0,05).

Tratamiento	**Promedio**	**DE**	**EE**	**Tukey (5%)**
Sacarosa al 6%	6,4	0,7	0,1	a
Sacarosa al 8%	7,9	1,7	0,3	b
Sacarosa al 10%	9,6	1,5	0,3	c
Sacarosa al 6% + Compuesto C1 13 uM	9,6	1,7	0,3	c
Sacarosa al 12%	10,9	1,4	0,3	cd
Sacarosa al 6% + Compuesto C1 33 uM	11,0	1,7	0,3	d

Tabla 1_6. Dulzor promedio, n = 30 (15 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,911 (α = 0,05).

Tratamiento	**Promedio**	**DE**	**EE**	**Tukey (5%)**
50 ppm de sucralosa	3,9	1,1	0,2	a
100 ppm de sucralosa	5,9	1,6	0,3	b
50 ppm de sucralosa + Compuesto C1 33 uM	7,5	2,4	0,4	c
200 ppm de sucralosa	8,7	1,8	0,3	d
300 ppm de sucralosa	10,2	1,7	0,3	e

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **B4**. El Compuesto **B4** es uno de los ejemplos descritos previamente.

La Tabla 1_7 indica que el Compuesto **B4** 36,5 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a sacarosa al 10-12% aproximadamente. La Tabla 1_8 indica que Compuesto **B4** 36,5 μM en 50 ppm de sucralosa tiene un dulzor equivalente a 100 ppm aproximadamente.

Tabla 1_7. Dulzor promedio, n = 27 (14 panelistas x 1 rep y 13 panelistas x 1 rep). Valor de Tukey = 1,138 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DE	EE	Tukey (5%)
Sacarosa al 6%	6,6	1,3	0,2	a
Sacarosa al 8%	8,4	1,5	0,3	b
Sacarosa al 10%	10,3	1,2	0,2	c
Sacarosa al 6% + Compuesto B4 36,4 uM	10,5	1,4	0,3	c
Sacarosa al 12%	10,9	1,2	0,3	c

Tabla 1_8. Dulzor promedio, n = 26 (13 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,985 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DE	EE	Tukey (5%)
50 ppm de sucralosa	3,9	0,6	0,1	a
100 ppm de sucralosa	5,5	1,1	0,2	b
50 ppm de sucralosa + Compuesto B4 36,5 uM	6,2	2,0	0,4	b
200 ppm de sucralosa	9,1	1,9	0,4	c
300 ppm de sucralosa	10,2	1,8	0,4	d

EXPERIMENTO 3: Medición del sabor dulce y de la mejora del sabor dulce usando panelistas humanos en una prueba de comparación apareada

Las muestras de prueba que contienen los compuestos experimentales se presentan en pares al panelista y se le solicita que determine cuál de las muestras es más dulce. En cada prueba participó un grupo de 10-16 o más panelistas. Los sujetos se abstuvieron de comer o beber (excepto agua) durante al menos 1 hora antes de la prueba. Los sujetos se enjuagaron con agua varias veces para limpiar la boca.

Todas las muestras se preparan con etanol para asegurar la dispersión del compuesto en la solución. Esto incluye muestras sin compuesto; todas las soluciones

se equilibraron para etanol 0,1%.

Las muestras también se preparan con solución amortiguadora pobre en sodio (pH 7,1) en lugar de agua. La solución amortiguadora contiene 0,952 g de KCl, 5,444 g de Na_2HPO_4 y 0,952 g de KH_2PO_4 en 40 l de agua DIUF. Habitualmente se usaban volúmenes de muestra de 20 ml.

En una prueba de comparación apareada, al panelista se le presentan dos muestras diferentes y se le solicita que identifique la muestra que es más dulce. Las muestras de la prueba de comparación apareada se presentan en un orden contraequilibrado aleatorio. Los panelistas tienen hasta 1 minuto de demora entre las pruebas de degustación para limpiar todo gusto de la boca.

Se usan tablas de probabilidad binomial para determinar la probabilidad del número de respuestas correctas para cada prueba con alfa = 0,05.

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **J**. La Tabla 2 indica que los panelistas percibieron la sacarosa al 6% + Compuesto **J** 45 uM como no significativamente diferente en su dulzor que una solución de sacarosa 10% ($p > 0,05$). La Tabla 3 indica que el Compuesto **J** 45 µM solo tenía poco o nada de dulzor por sí mismo.

Tabla 2. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 42 (14 panelistas x 3 rep).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 10%	17
Sacarosa al 6% + Compuesto J 45 uM	25
Total	42
Sacarosa al 6% + Compuesto J 45 uM (valor p)	0,360

Tabla 3. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 48 (16 panelistas x 3 rep).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 1%	47
LSB + Compuesto J 45 uM	1
Total	48

LSB + Compuesto J 45 uM (valor p)	<0,001

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **A**. La Tabla 2_1 indica que los panelistas percibieron la sacarosa al 6% + Compuesto **A** 25 uM como no significativamente diferente en su dulzor que una solución de sacarosa 10% (p > 0,05). La Tabla 3_1 indica que el Compuesto **A** 25 µM solo tenía poco o nada de dulzor por sí mismo.

Tabla 2_1. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 16 (16 panelistas x 3 rep).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 10%	**28**
Sacarosa al 6% + Compuesto A 25 uM	**20**
Total	**48**
Sacarosa al 10% (valor p)	**0,312**

Tabla 3_1. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n=15 (15 panelistas x 3 rep).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 1%	44
LSB + Compuesto A 25 uM	1
Total	45
Sacarosa al 1% (valor p)	<0,001

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **C1**. La Tabla 2_2 indica que los panelistas percibieron la sacarosa al 6% + Compuesto **C1** 33 uM como no significativamente diferente en su dulzor que una solución de sacarosa 12% (p > 0,05). La Tabla 3_2 indica que el Compuesto **C1** 33 µM solo tenía poco o nada de dulzor por sí mismo.

Tabla 2_2. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n =30 (15 panelistas x 2 reps).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 12%	17
Sacarosa al 6% + Compuesto C1 33	13

uM	
Total	30
Sacarosa al 12% (valor p)	0,585

Tabla 3_2. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 22 (11 panelistas x 2 reps).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 1%	18
LSB + Compuesto C1 33 uM	4
Total	22
Sacarosa 1% seleccionada (valor p)	0,004

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **I3**. La Tabla 2_3 indica que los panelistas percibieron la sacarosa al 6% + Compuesto **I3** 25 uM como no significativamente diferente en su dulzor que una solución de sacarosa 12% ($p > 0,05$). La Tabla 3_3 indica que el Compuesto **I3** 25 µM solo tenía poco o nada de dulzor por sí mismo.

Tabla 2_3. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n =42 (14 panelistas x 3 reps).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 12%	18
Sacarosa al 6% + Compuesto I3 25 uM	24
Total	42
Sacarosa al 12% (valor p)	0,441

Tabla 3_3. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 42 (14 panelistas x 3 reps).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 1%	36
LSB + Compuesto I3 25 uM	6
g Total	42

Sacarosa 1% seleccionada (valor p)	<0,001

A continuación se indican los resultados de las pruebas de gusto en humanos con el Compuesto **B4**. La Tabla 2_4 indica que los panelistas percibieron la sacarosa al 6% + Compuesto **B4** 36,5 uM como no significativamente diferente en su dulzor que una solución de sacarosa 10% (p > 0,05). La Tabla 3_4 indica que el Compuesto **B4** 36,5 µM solo tenía poco o nada de dulzor por sí mismo.

Tabla 2_4. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n =26 (13 panelistas x 2 reps).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 10%	10
Sacarosa al 6% + Compuesto B4 36,5 uM	16
Total	26
Sacarosa al 6% + Compuesto B4 36,5 uM (valor p)	0,327

Tabla 3_4. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 45 (15 panelistas x 3 reps).

Muestras	**Total**
Sacarosa al 1%	44
LSB + Compuesto B4 36,5 uM	1
g Total	45
Sacarosa 1% seleccionada (valor p)	0,001

Todas las publicaciones y las solicitudes de patente se incorporan en la presente a modo de referencia, en la misma extensión en que se indicó que se incorporaba cada publicación o solicitud de patente individual de manera específica e individual en la presente a modo de referencia.

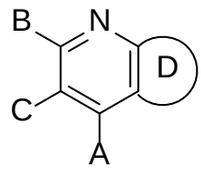
La descripción detallada anterior se ofreció a efectos de lograr una mayor claridad de comprensión solamente y no deberán interpretarse limitaciones innecesarias a partir de la misma ya que las modificaciones de la misma serán evidentes para los

especialistas en el arte. No constituye reconocimiento alguno que cualquier información provista en la presente sea arte previo o relevante para las invenciones reivindicadas en la presente, o que cualquier publicación al que específicamente o implícitamente se hace referencia sea arte anterior.

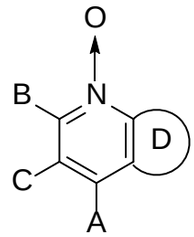
En la presente se describen las formas de realización de esta invención, incluyendo la mejor manera según los inventores para realizar la invención. Las variaciones de dichas formas de realización preferidas resultarán evidentes para los especialistas en el arte luego de la lectura de la descripción anterior. Los inventores esperan que los especialistas puedan emplear tales variaciones según necesidad, y los inventores pretenden asimismo que la invención pueda practicarse de otra manera que la descrita específicamente en la presente. Por lo tanto, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto indicado en las reivindicaciones adjuntas según la aprobación de la ley pertinente. Además, cualquier combinación de los elementos descritos en todas las variaciones posibles de los mismos está comprendida en la invención a menos que se indique de otra manera en la presente o a menos que el contexto claramente indique lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula estructural (I) o (I'):



(I) o



(I'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato, donde:

A es $-OR^1$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NHOR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^1CO_2R^2$, $-NR^1C(O)NR^2R^3$, $-NR^1C(S)NR^2R^3$ o $-NR^1C(=NH)NR^2R^3$;

B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, $-OR^4$, $-S(O)_aR^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-CO_2R^4$, $-NR^4CO_2R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4C(S)NR^5R^6$, $-NR^4C(=NH)NR^5R^6$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4SO_2NR^5R^6$, $-B(OR^4)(OR^5)$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, o $-P(O)(R^4)(OR^5)$;

C es $-OR^7$,$-S(O)_bR^7$, SO_3R^7, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(R^7)(OR^8)$, o heteroarilo;

D es un anillo arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido donde el anillo está opcionalmente fusionado a otro anillo arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido ;

a y b son en forma independiente 0, 1 o 2; y

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa, R^1 y R^2, R^2 y R^3, R^4 y R^5, R^5 y R^6, R^7 y R^8, o R^8 y R^9, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la fórmula (I)

está sujeta a las siguientes condiciones:

(a) cuando D es fenilo sustituido; B es hidrógeno; C es $-CO_2R^7$; R^7 es hidrógeno o alquilo; A es $-NR^1R^2$; y uno de R^1 y R^2 es hidrógeno; entonces el otro de R^1 y R^2 no es arilalquilo sustituido; y

(b) cuando D es fenilo o fenilo sustituido; C es $-CO_2R^7$; R^7 es alquilo; A es $-NR^1R^2$; y R^1 y R^2 son ambos hidrógeno; entonces B no es $-CO_2R^4$; donde R^4 es alquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la fórmula (I) no incluye los siguientes compuestos:

etiléster de ácido 8-Bromo-4-(4-metoxibencil)amino-5-metoxiquinolin-3-carboxílico;

etiléster de ácido 4-(4-Metoxibencil)amino-5-metoxiquinolin-3-carboxílico;

ácido 4-(4-Metoxibencil)amino-5-metoxiquinolin-3-carboxílico;

etiléster de ácido 4-(4-Metoxibencil)amino-8-metoxiquinolin-3-carboxílico;

ácido 4-(4-Metoxibencil)amino-8-metoxiquinolin-3-carboxílico;

4-Amino-3-etoxicarbonil-2-etoxicarbonilmetilquinolina; y

4-Amino-3-etoxicarbonil-2-etoxicarbonilmetil-5-metoxiquinolina.

4. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^1 y R^2 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa, R^1 y R^2, R^2 y R^3, R^4 y R^5, R^5 y R^6, R^7 y R^8, o R^8 y R^9, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 4, CARACTERIZADO PORQUE

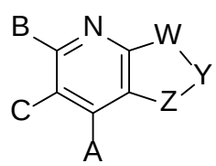
cuando B es alquilo sustituido, luego el sustituyente sobre el alquilo no es $-C(O)OR^b$; donde R^b es alquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 4, CARACTERIZADO PORQUE

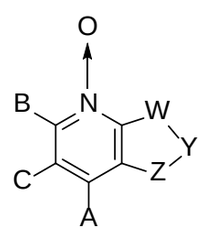
cuando B es alquilo sustituido, luego el sustituyente sobre el alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en $-R^a$, halo, $-O^-$, =O, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, =S, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, -

$P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es en forma independiente hidrógeno o R^a; y cada R^c es en forma independiente R^b o de manera alternativa, los dos R^c pueden tomarse juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente entre 1 y 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S.

7. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 6 CARACTERIZADO PORQUE tiene fórmula estructural (II) o (II'),



(II) o



(II'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato, donde:

Y forma una unión simple con W o Z y una unión doble con el otro de W o Z;

W es $-C(R^{10})-$, -S-, -N-, $-N(R^{11})-$, o -O-;

Y es $-C(R^{12})-$ o -N-;

Z es $-C(R^{13})-$, -S-, -N-, $-N(R^{14})-$, o -O-;

R^{10} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-S(O)_cR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-CO_2R^{15}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}SO_2R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ o $-P(O)(R^{15})(OR^{16})$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, -CN, $-OR^{17}$, $-S(O)_dR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-CO_2R^{17}$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}SO_2R^{18}$, $-P(O)(OR^{17})(OR^{18})$ o $-P(O)(R^{17})(OR^{18})$;

R^{13} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, -CN, , $-OR^{19}$, $-S(O)_eR^{19}$, $-OC(O)R^{19}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(O)NR^{19}R^{20}$, $-C(O)R^{19}$, $-CO_2R^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}SO_2R^{20}$, $-P(O)(OR^{19})(OR^{20})$ o $-P(O)(R^{19})(OR^{20})$; o de manera alternativa R^{10} y R^{12}, o R^{12} y R^{13}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

c, d y e son en forma independiente 0, 1, o 2;

R^{11} y R^{14} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, y R^{20} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa R^{15} y R^{16}, R^{17} y R^{18}, o R^{19} y R^{20}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y

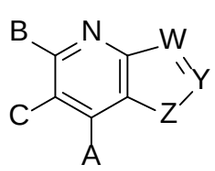
con las siguientes condiciones:

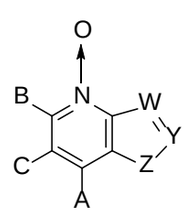
(a) cuando W es -O- o -S- o $–NR^{11}$-, luego Z es $–C(R^{13})$- o -N-;

(b) cuando Z es -O- o -S- o $-NR^{14}$-, luego W es $-C(R^{10})$- o -N-; y

(c) cuando W es $-C(R^{10})$- o -N-, luego Z no puede ser $–C(R^{13})$- o -N-.

8. El compuesto de la reivindicación 7 CARACTERIZADO PORQUE tiene fórmula estructural (IIa) o (IIa'),



(IIa) o


(IIa'),

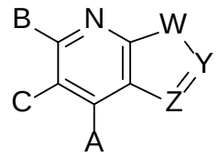
o un tautómero, una sal y/o un solvato, donde,

W es $-C(R^{10})$-, o -N-;

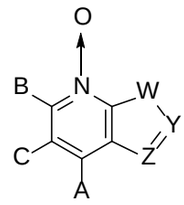
Y es $-C(R^{12})$- o -N-; y

Z es -S-, -N(R^{14})-, o -O-.

9. El compuesto de la reivindicación 7 CARACTERIZADO PORQUE tiene fórmula estructural (IIb) o (IIb'),



(IIb) o



(IIb'),

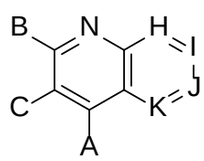
o un tautómero, una sal y/o un solvato, donde,

W es -S-, -N(R^{11})-, o -O-;

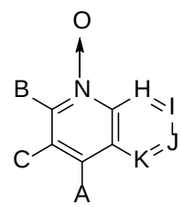
Y es -C(R^{12})- o -N-; y

Z es -C(R^{13})-, o -N-.

10. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene fórmula estructural (III) o (III'),



(III) o



(III'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato, donde:

H es -C(R^{21})- o -N-;

I es -C(R^{22}) o -N-;

J es -C(R^{23})- o -N-;

K es -C(R^{24})- o -N-;

R^{21} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, -OR^{25};

R^{22} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, -OR^{27};

R^{23} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido ,-CN, -OR^{29}, -$S(O)_fR^{29}$, -$OC(O)R^{29}$, -$NR^{29}R^{30}$, -$C(O)NR^{29}R^{30}$, -CO_2R^{29}, -$SO_2NR^{29}R^{30}$, -$NR^{29}SO_2R^{30}$, -$B(OR^{29})(OR^{30})$, -$P(O)(OR^{29})(OR^{30})$ o -$P(O)(R^{29})(OR^{30})$;

R^{24} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -

OR^{31}, $-S(O)_gR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-C(O)NR^{31}R^{32}$, $-C(O)R^{31}$, $-CO_2R^{31}$, $-SO_2NR^{31}R^{32}$, $-NR^{31}SO_2R^{32}$, $-B(OR^{31})(OR^{32})$, $-P(O)(OR^{31})(OR^{32})$ o $-P(O)(R^{31})(OR^{32})$; o de manera alternativa R^{23} y R^{24}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido;

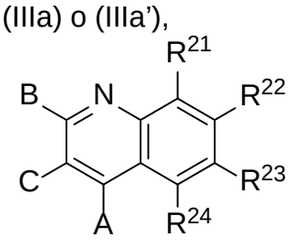
f y g son en forma independiente 0, 1 o 2; y

R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, y R^{32} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa R^{25} y R^{26}, R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, o R^{31} y R^{32}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

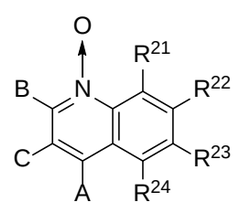
con la condición de que como máximo, dos de H, I, J y K son -N-.

11. El compuesto de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE uno o dos de H, I, J y K son -N-.

12. El compuesto de la reivindicación 10 CARACTERIZADO PORQUE tiene fórmula estructural (IIIa) o (IIIa'),



(IIIa) o



(IIIa'),

o un tautómero, una sal y/o un solvato del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE dos o tres de R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} son hidrógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE

R^{21} es hidrógeno;

R^{22} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, o $-OR^{27}$;

R^{23} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -CN, $-OR^{29}$, $-S(O)_fR^{29}$, $-OC(O)R^{29}$, $-NR^{29}R^{30}$, $-C(O)NR^{29}R^{30}$, $-C(O)R^{29}$, $-CO_2R^{29}$, $-SO_2NR^{29}R^{30}$, o $-NR^{29}SO_2R^{30}$;

R^{24} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -CN, $-OR^{31}$, $-S(O)_gR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-C(O)NR^{31}R^{32}$, $-C(O)R^{31}$, $-CO_2R^{31}$, $-SO_2NR^{31}R^{32}$, o $-NR^{31}SO_2R^{32}$; o de manera alternativa R^{23} y R^{24}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman

un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido; y

R^{27}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, y R^{32} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa R^{25} y R^{26}, R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, o R^{31} y R^{32}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

15. El compuesto de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} son todos hidrógeno.

16. El compuesto de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE R^{21} y R^{22} son todos hidrógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE R^{23} y R^{24}, tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido.

18. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE R^{23} y R^{24}, tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido que contiene uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-R^a$, halo, $-O^-$, =O, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, =S, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es en forma independiente hidrógeno o R^a; y cada R^c es en forma independiente R^b o de manera alternativa, los dos R^c pueden tomarse juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente entre 1 y 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S; o de

manera alternativa, dos de los sustituyentes en el anillo cicloheteroalquilo, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido.

19. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE

A es $-OR^1$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NHOR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^1CO_2R^2$, $-NR^1C(O)NR^2R^3$, $-NR^1CSNR^2R^3$, o $-NR^1C(=NH)NR^2R^3$.

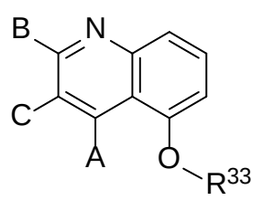
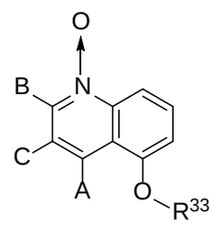
20. El compuesto de la reivindicación 19, CARACTERIZADO PORQUE

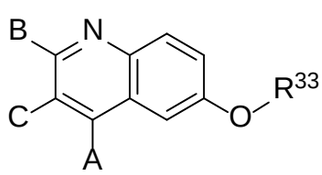
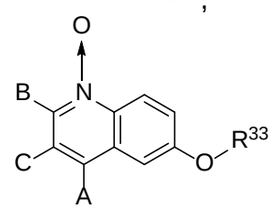
C es $-S(O)_bR^7$, SO_3R^7,$-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(S)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, o $-P(O)(R^7)(OR^8)$.

21. El compuesto de la reivindicación 20, CARACTERIZADO PORQUE

B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

22. El compuesto de la reivindicación 12 CARACTERIZADO PORQUE tiene fórmula estructural (IIIc), (IIIc'), (IIId), o (IIId'),


(IIIc) o

,


(IIId) o

,

o un tautómero, una sal y/o un solvato del mismo; donde

R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

23. El compuesto de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE

R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; heterociclilo,

heterociclo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido.

24. El compuesto de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE

A es $-OR^1$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NHOR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^1CO_2R^2$, $-NR^1C(O)NR^2R^3$, $-NR^1CSNR^2R^3$, o $-NR^1C(=NH)NR^2R^3$.

25. El compuesto de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE

C es $-S(O)_bR^7$, SO_3R^7,$-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(S)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, o $-P(O)(R^7)(OR^8)$.

26. El compuesto de la reivindicación 25, CARACTERIZADO PORQUE

B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

27. El compuesto de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE

A es $-OR^1$, $-NHOR^1$, o $-NR^1R^2$;

B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, o arilo sustituido;

C es $-SO_3R^7$,$-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, o $-P(O)(R^7)(OR^8)$;

L^1 es alquileno o alquileno sustituido;

L^2 es $–NR^{34}$-, -O-, $–NR^{34}$-C(O)-, -C(O)-NR^{34}-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, –heterciclilen–C(O)-, o –(heterciclileno sustituido)-C(O)-;

R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; y

R^{34} y R^{35} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido.

28. El compuesto de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE

A es $-OR^1$, $-NHOR^1$, o $-NR^1R^2$;

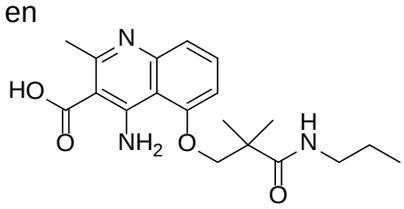
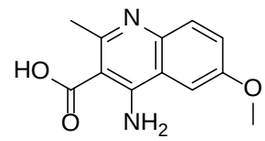
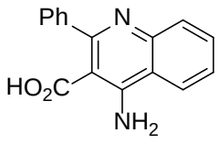
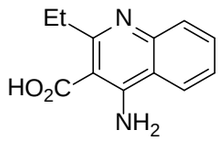
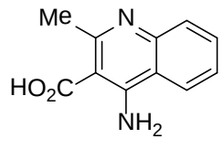
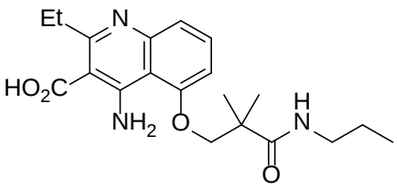
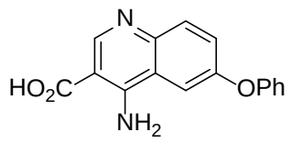
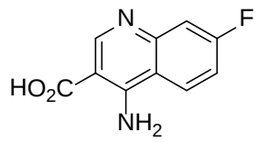
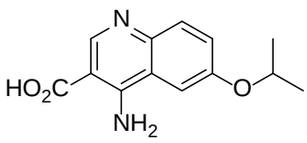
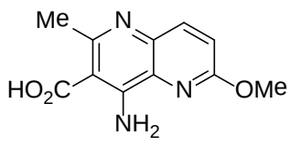
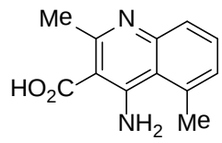
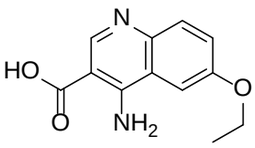
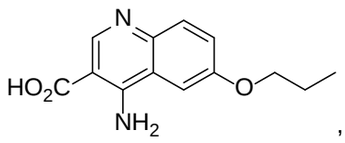
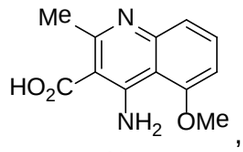
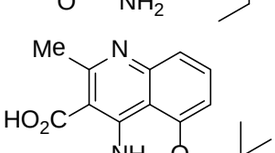
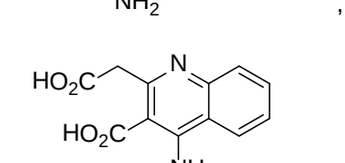
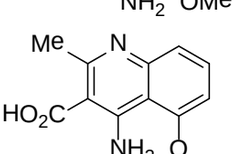
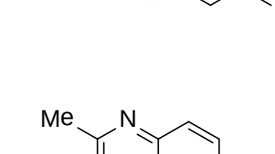
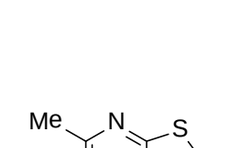
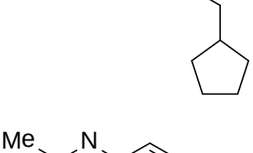
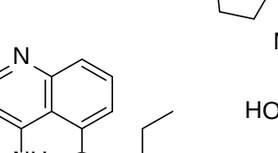
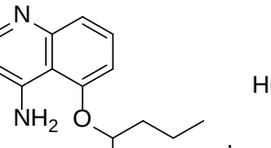
B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, o arilo sustituido;

C es $-SO_3R^7$,$-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, o $-P(O)(R^7)(OR^8)$;

R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; heterociclilo,

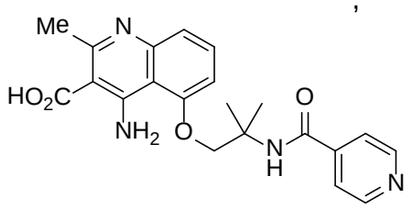
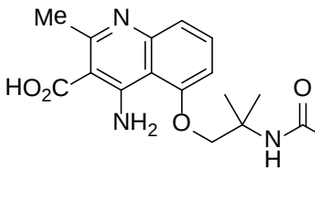
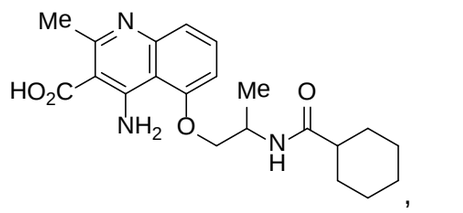
heterociclo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido.

29. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre el grupo que consiste en

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

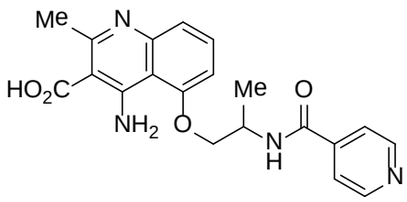
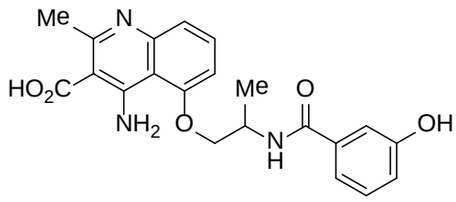
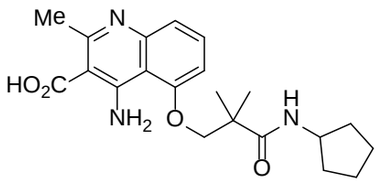
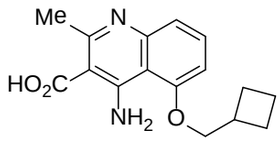
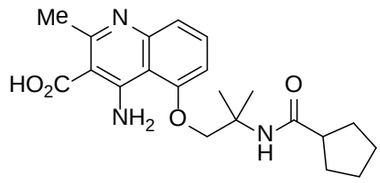
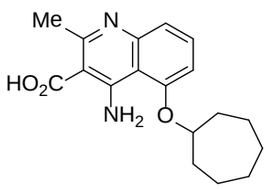
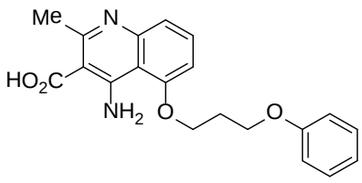
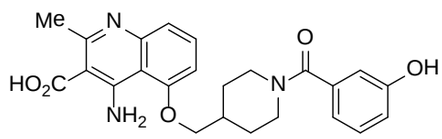
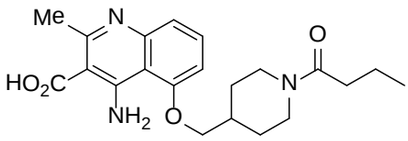
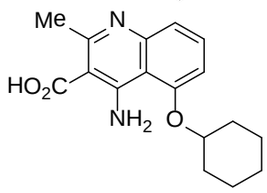
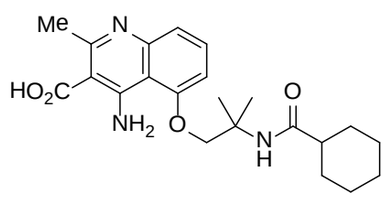
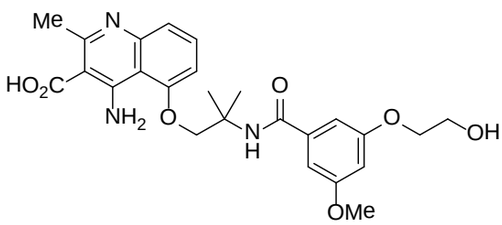
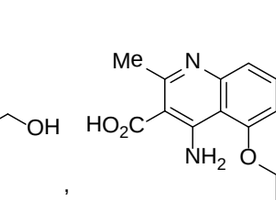
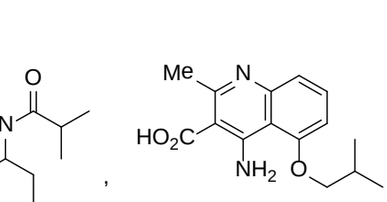
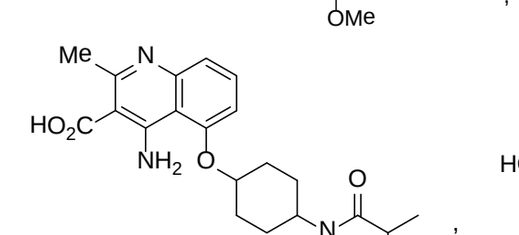
,

,

,

,

,

,

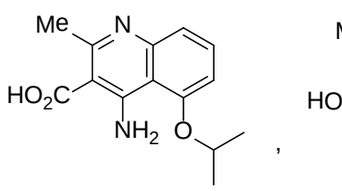
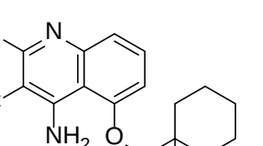
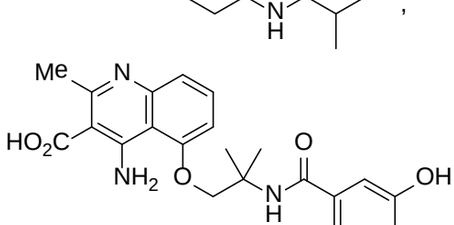
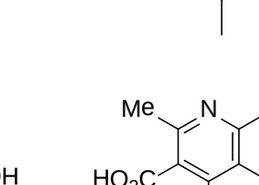
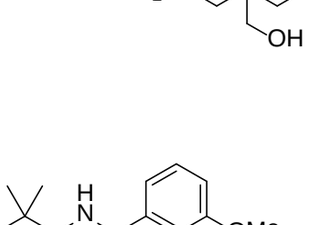
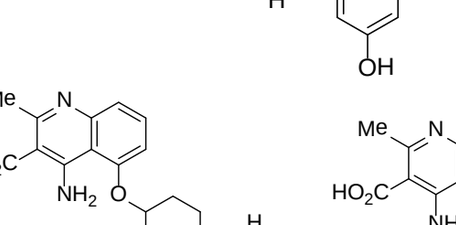
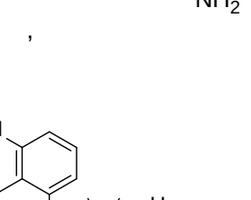
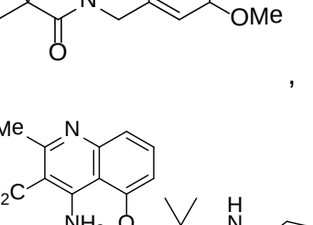
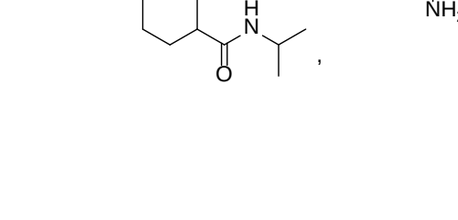
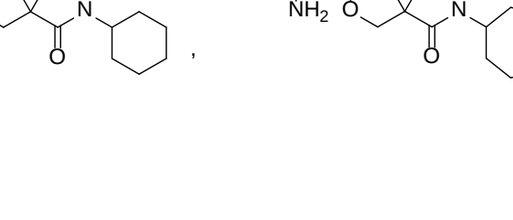
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

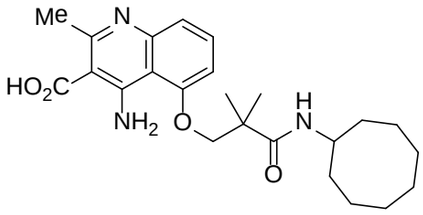
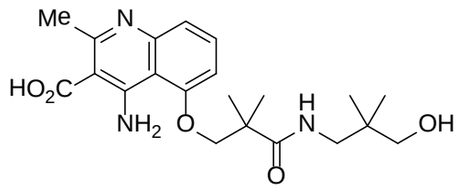
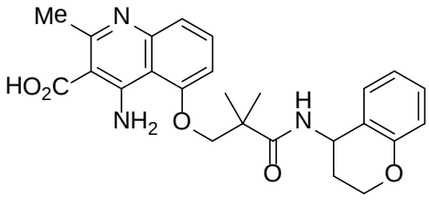
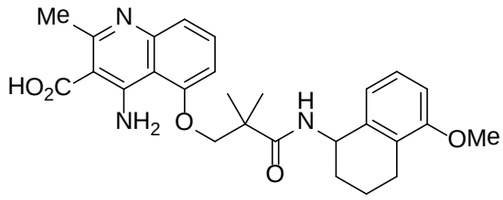
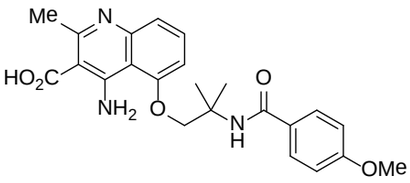
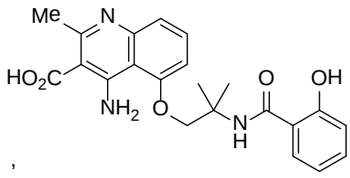
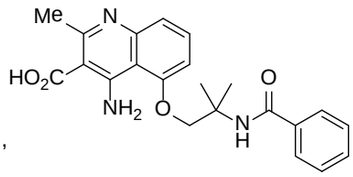
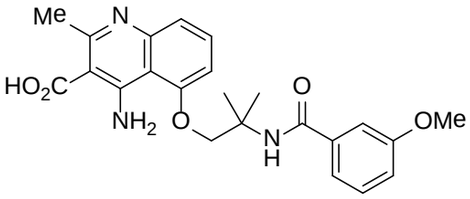
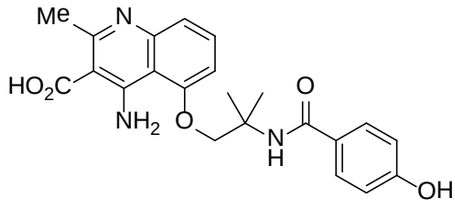
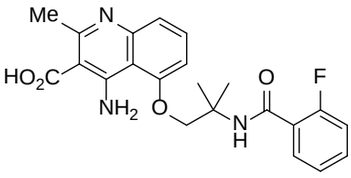
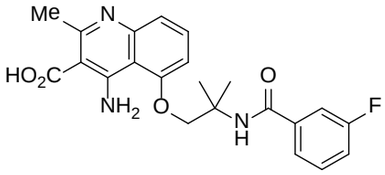
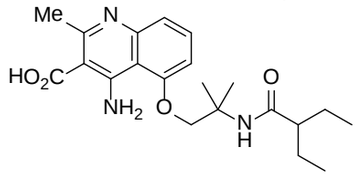
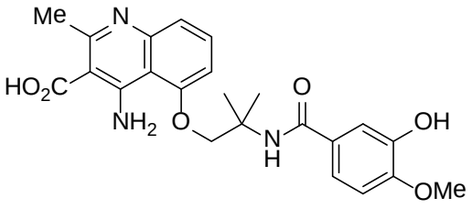
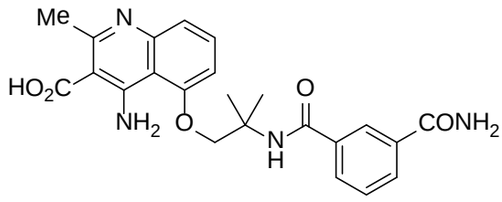
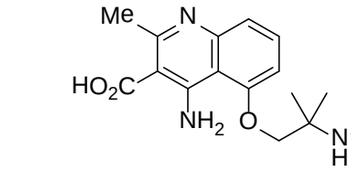
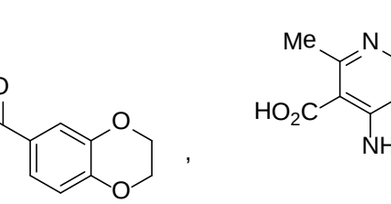
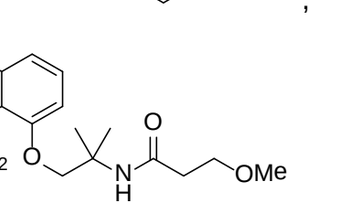
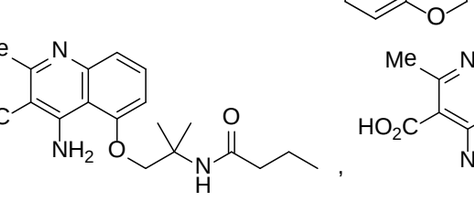
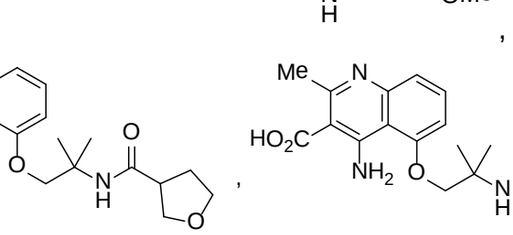
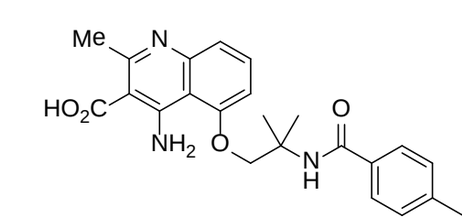
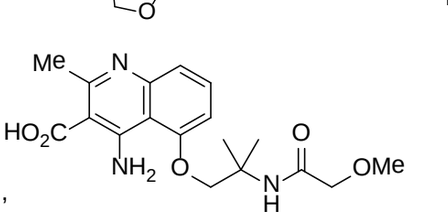
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

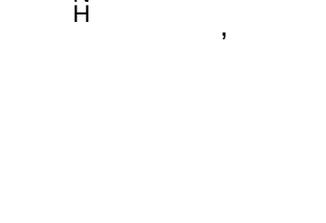
,

,

,

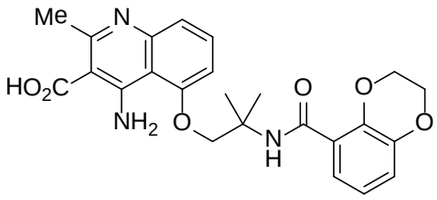
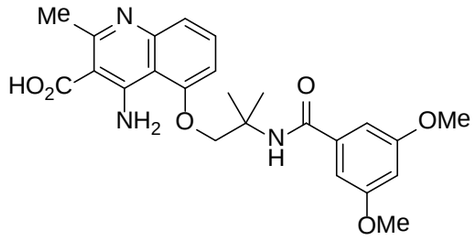
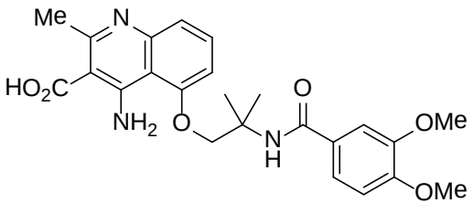
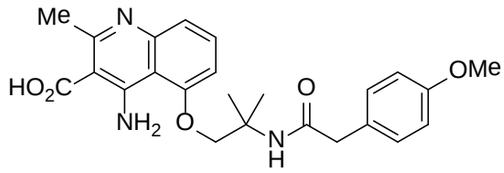
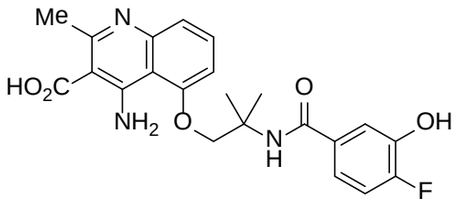
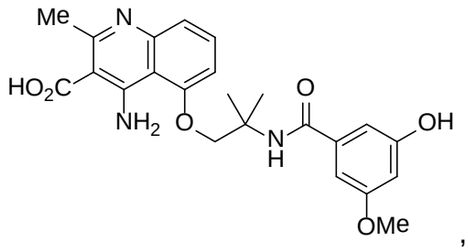
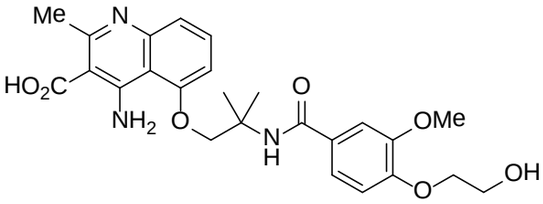
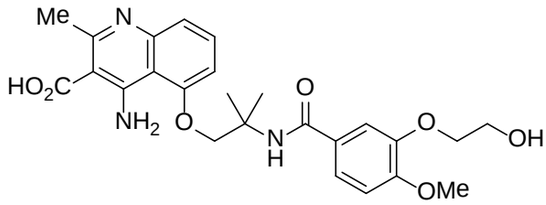
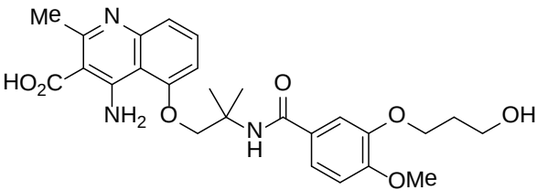
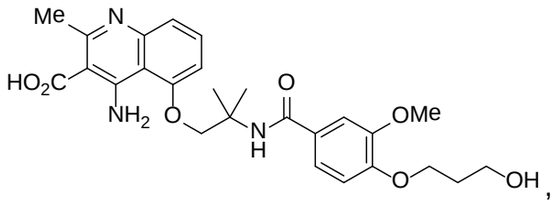
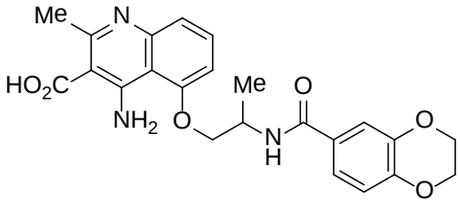

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

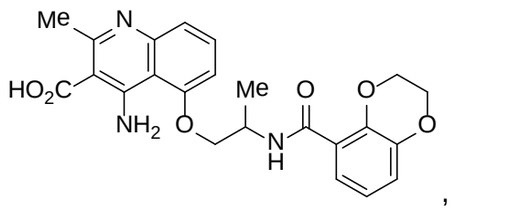
,

,

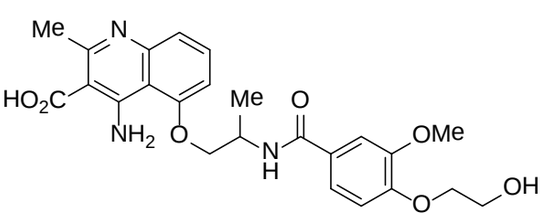
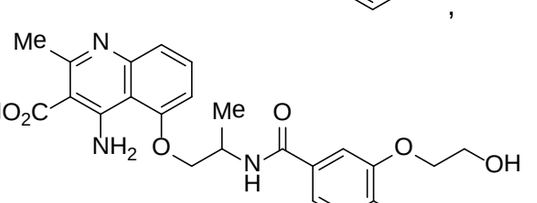
,

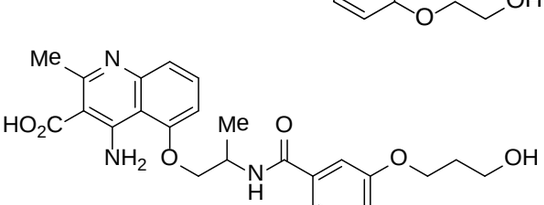
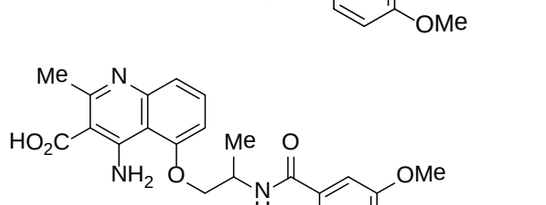
,

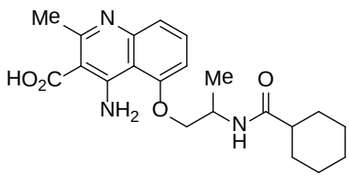
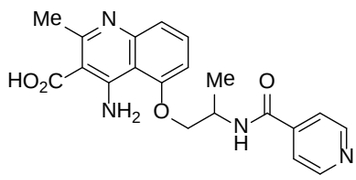
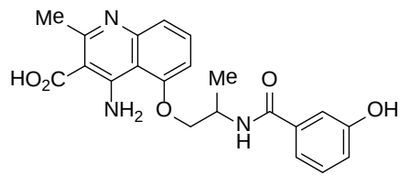
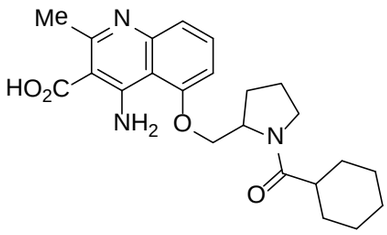
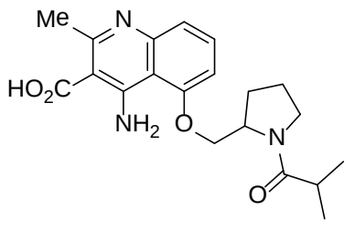
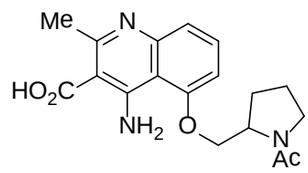
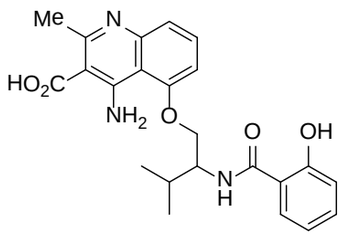
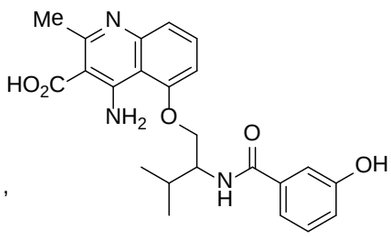
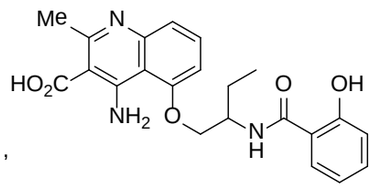
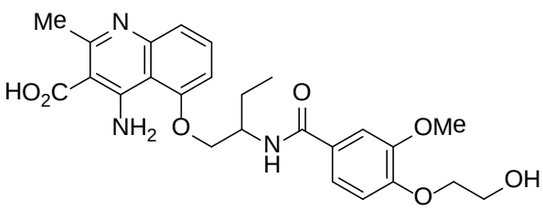
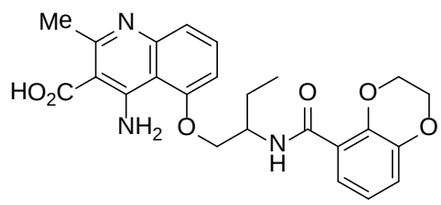
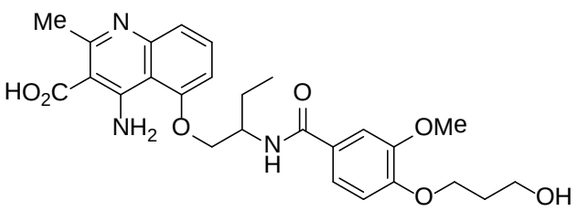

,

,

,

,


,


,


,


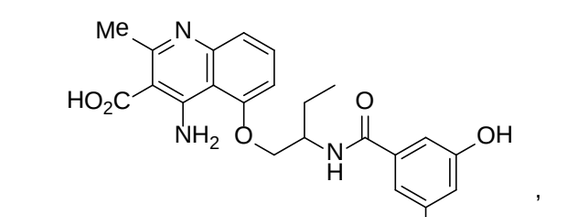
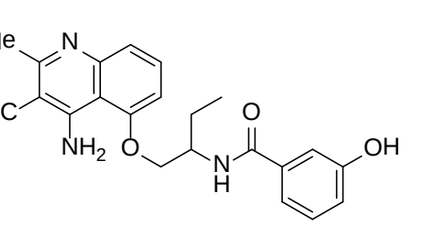
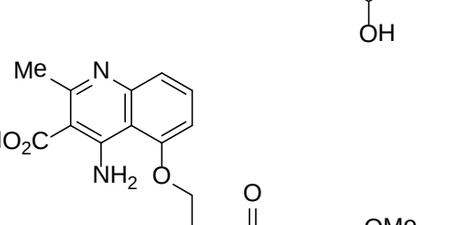
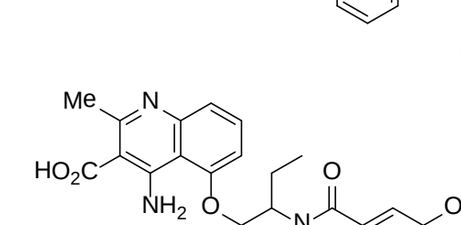
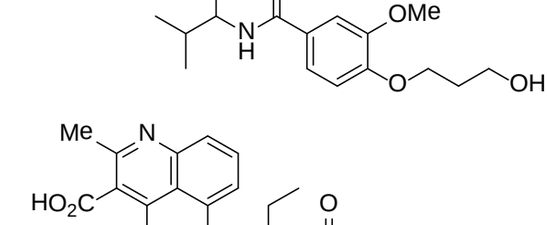
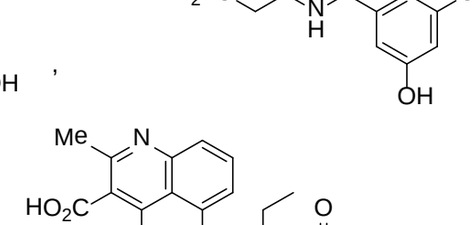
,

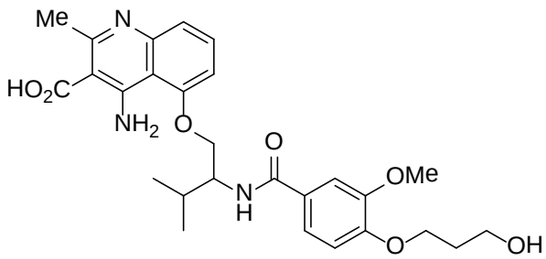
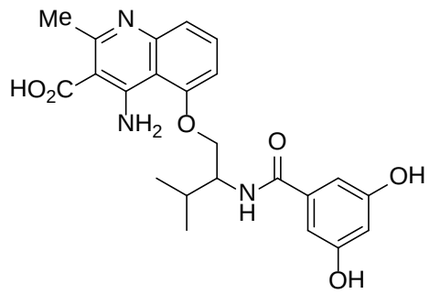
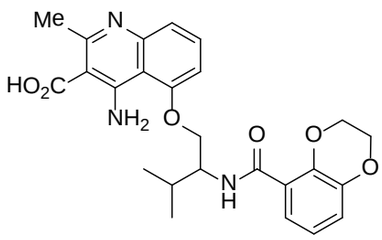
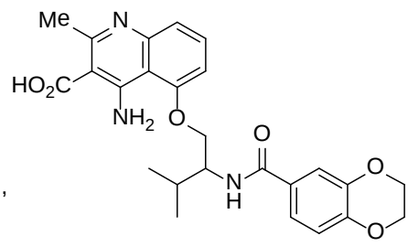
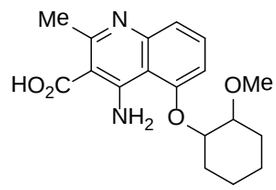
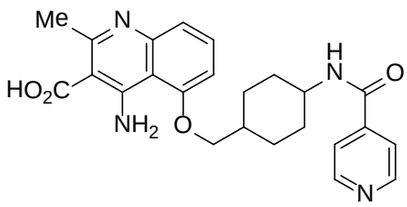
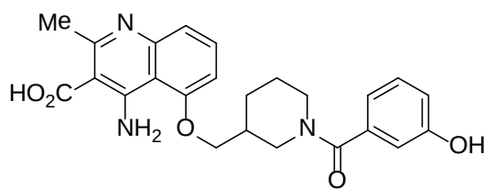
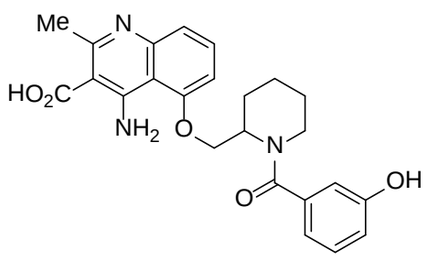
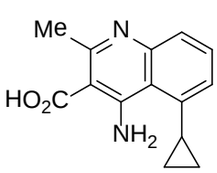
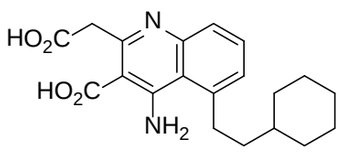
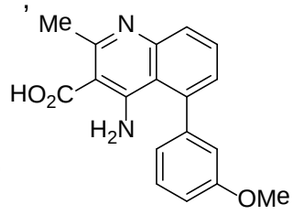
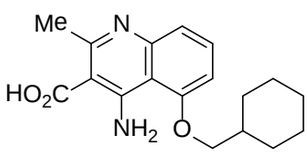
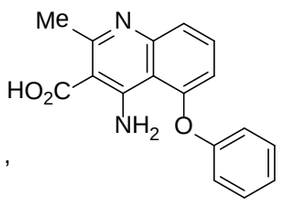
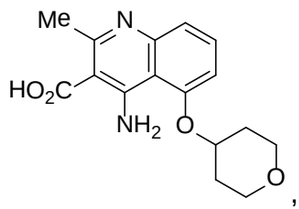
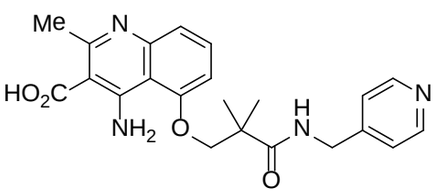
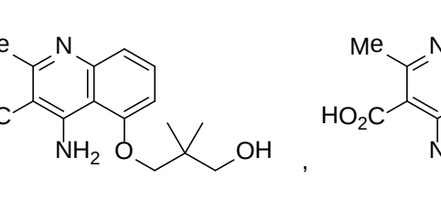
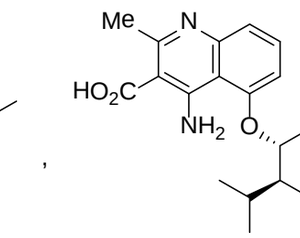

,

,


,

,


,

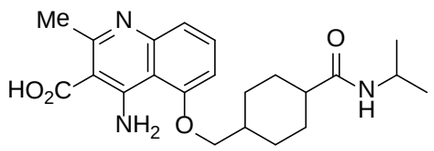







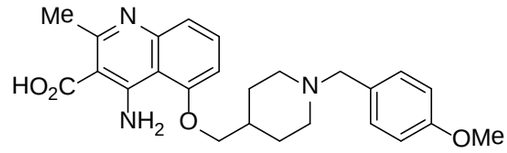

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

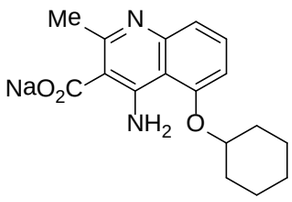
,

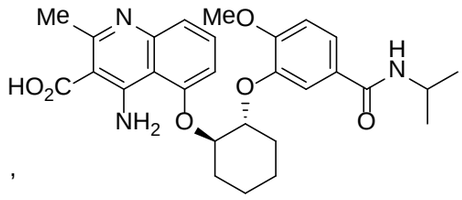
,

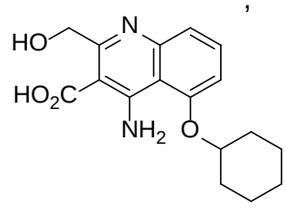
,

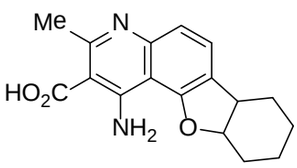


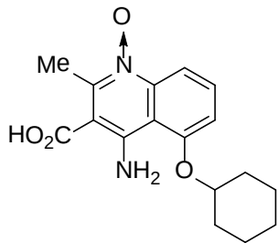
,


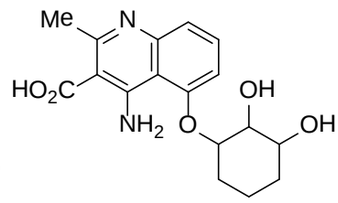
,


,


,


,


,


,


.

30. Una composición ingerible, CARACTERIZADA PORQUE comprende

un compuesto de la reivindicación 1; y

un excipiente aceptable para su ingestión.

31. La composición ingerible de la reivindicación 30, CARACTERIZADA PORQUE además comprende uno o más edulcorantes.

32. La composición ingerible de la reivindicación 31, CARACTERIZADA PORQUE el edulcorante se selecciona del grupo que consiste de sacarosa, fructosa, glucosa, galactosa, manosa, lactosa, tagatosa, maltosa, jarabe de maíz (incluyendo jarabe de maíz rica en fructosa), D-triptofano, glicina, eritritol, isomalta, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltodextrina, maltitol, isomalta, jarabe de glucosa hidrogenado (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), esteviósido, rebaudiósido A, otros glucósidos dulces basados en *Stevia*, carrelame, otros edulcorantes basados en guanidina, sacarina, acesulfame-K, ciclamato, sucralosa, alitame, mogrósido, neotame, aspartame, otros derivados de aspartame y combinaciones de los mismos.

33. La composición ingerible de la reivindicación 30, CARACTERIZADA PORQUE tienen más sabor dulce en comparación con la composición ingerible que no contiene al compuesto de la reivindicación 1, a juzgar por la mayoría de un panel de al menos ocho degustadores de sabores humanos.

34. La composición ingerible de la reivindicación 30, CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en la forma de un producto alimenticio o una bebida, como una composición farmacéutica, como un producto nutricional, como un suplemento dietético,

como una medicación de venta libre o como un producto para el cuidado oral.

35. La composición ingerible de la reivindicación 34, CARACTERIZADA PORQUE el producto alimenticio o la bebida es para consumo por humanos o animales.

36. La composición ingerible de la reivindicación 30, CARACTERIZADA PORQUE el producto alimenticio o la bebida se selecciona del grupo que consiste de la categoría de sopas; la categoría de alimentos procesados secos; la categoría de bebidas; la categoría de comidas listas; la categoría de alimentos enlatados o conservados; la categoría de alimentos procesados congelados; la categoría de alimentos procesados enfriados; la categoría de refrigerios; la categoría de productos horneados; la categoría de productos de repostería; la categoría de productos lácteos; la categoría de helados; la categoría de sustitutos de alimentos; la categoría de pastas y fideos; la categoría de salsas, aderezos, condimentos; la categoría de alimentos para bebés; la categoría de productos untables; recubrimientos, baños o glaseados dulces; y combinaciones de las mismas.

37. Un método para mejorar el sabor dulce de una composición ingerible, CARACTERIZADO PORQUE comprende poner la composición ingerible de la misma en contacto con un compuesto de la reivindicación 1 para formar una composición ingerible modificada.

38. Una composición mejoradora del sabor dulce, CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad eficaz para suministrar dulzor en combinación con una primera cantidad de edulcorante, en donde el dulzor es mayor que el dulzor provisto por la primera cantidad de edulcorante sin el compuesto.

39. Una composición ingerible, CARACTERIZADA PORQUE comprende la composición mejoradora del sabor dulce de la reivindicación 38.

40. La composición ingerible de la reivindicación 39, CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en la forma de un producto alimenticio o una bebida, como una composición farmacéutica, como un producto nutricional, como un suplemento dietético, como una medicación de venta libre o como un producto para el cuidado oral.

41. Una formulación saborizante concentrada, CARACTERIZADA PORQUE comprende

i) como ingrediente modificador del sabor, un compuesto de la reivindicación 1;

ii) un vehículo; y

iii) opcionalmente, al menos un adyuvante.

42. La formulación saborizante concentrada de la reivindicación 41, CARACTERIZADA PORQUE dicho al menos un adyuvante comprende uno o más agentes saborizantes.

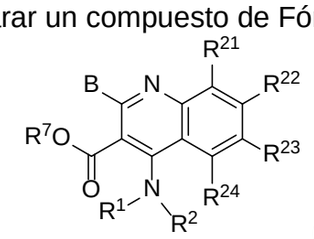
43. La formulación saborizante concentrada de la reivindicación 41 ó 42, CARACTERIZADA PORQUE dicho al menos un adyuvante comprende uno o más edulcorantes.

44. La formulación saborizante concentrada de la reivindicación 43, CARACTERIZADA PORQUE dicho al menos un adyuvante comprende uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste de un emulsionante, un estabilizante, un conservante antimicrobiano, un antioxidante, vitaminas, minerales, grasas, almidones, concentrados y formas aisladas de proteínas, sales, un depresor del punto de congelación, un agente de nucleación y combinaciones de los mismos.

45. La formulación saborizante concentrada de la reivindicación 44, CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una forma seleccionada del grupo que consiste de un líquido, un sólido, un semisólido, un material espumoso, una pasta, un gel, una crema, una loción y combinaciones de los mismos.

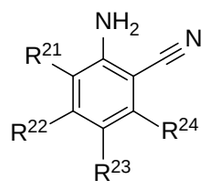
46. La formulación saborizante concentrada de la reivindicación 45, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto de la reivindicación 1 se encuentra a una concentración que es al menos 2 veces la concentración en una composición lista para usar.

47. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (IV):



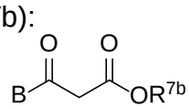
(IV),

CARACTERIZADO PORQUE comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IVa):



(IVa)

con un compuesto de Fórmula (IVb):



(IVb)

en presencia de un ácido de Lewis en un solvente anhidro no polar;

donde

B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido;

R^1, R^2, y R^7 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa, R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

R^{7b} es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

R^{21} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, $-OR^{25}$;

R^{22} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, $-OR^{27}$;

R^{23} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-OR^{29}$, $-S(O)_fR^{29}$, $-OC(O)R^{29}$, $-NR^{29}R^{30}$, $-C(O)NR^{29}R^{30}$, $-CO_2R^{29}$, $-SO_2NR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}SO_2R^{30}$, $-B(OR^{29})(OR^{30})$, $-P(O)(OR^{29})(OR^{30})$ o $-P(O)(R^{29})(OR^{30})$;

R^{24} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-OR^{31}$, $-S(O)_gR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-C(O)NR^{31}R^{32}$, $-C(O)R^{31}$, $-CO_2R^{31}$, $-SO_2NR^{31}R^{32}$, $-NR^{31}SO_2R^{32}$, $-B(OR^{31})(OR^{32})$, $-P(O)(OR^{31})(OR^{32})$ o $-P(O)(R^{31})(OR^{32})$; o de manera alternativa R^{23} y R^{24}, tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido;

f y g son en forma independiente 0, 1 o 2; y

R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, y R^{32} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; o de manera alternativa R^{25} y R^{26}, R^{27} y R^{28}, R^{29} y R^{30}, o R^{31} y R^{32}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

48. El método de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE el ácido de Lewis es un haluro metálico.

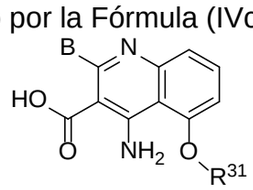
49. El método de la reivindicación 47 o 48, CARACTERIZADO PORQUE la reacción del compuesto de Fórmula (IVa) y el compuesto de Fórmula (IVb) se lleva a cabo al menos en parte a una temperatura de aproximadamente 60°C o mayor.

50. El método de la reivindicación 49, CARACTERIZADO PORQUE R^1, R^2, y R^7 son hidrógeno.

51. El método de la reivindicación 50, CARACTERIZADO PORQUE B es alquilo o alquilo sustituido.

52. El método de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE R^{24} es $-OR^{31}$, y R^{31} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

53. El método de la reivindicación 52, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de Fórmula (IV) está representado por la Fórmula (IVc):



(IVc),

donde

B es alquilo o alquilo sustituido; y

R^{31} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, y carbociclilo sustituido.

p.p. SENOMYX, INC.

MODIFICADOR DEL SABOR DULCE

RESUMEN

Compuestos con la fórmula estructural (I), o sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son de utilidad como modificadores del sabor dulce. La presente invención también incluye composiciones que comprenden los compuestos de la presente y métodos para mejorar el sabor dulce de composiciones ingeribles. Además, la presente invención provee métodos para preparar los compuestos.