



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 923**

51 Int. Cl.:

C07D 215/52 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06784189 .0**

96 Fecha de presentación : **19.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1928835**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54

Título: **Quinolinas de alquil sulfóxido como ligandos de los receptores de NK-3.**

30

Prioridad: **21.09.2005 US 719275 P**
21.09.2005 US 719286 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.07.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.07.2011

73

Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72

Inventor/es: **Albert, Jeffrey, S.;**
Koether, Gerard, M.;
Alhambra, Cristobal;
Kang, James;
Simpson, Thomas, R.;
Woods, James y
Li, Yan

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 923 T3

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

DESCRIPCIÓN

Quinolinas de alquil sulfóxido como ligandos de los receptores de NK-3

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a derivados de la quinolina, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y al uso de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades o trastornos del sistema nervioso central y periféricos. Esta invención se refiere también al uso de estos compuestos en combinación con uno o múltiples agentes adicionales del SNC, destinado a potenciar los efectos de los restantes agentes del SNC. Los compuestos de esta invención también son útiles como sondas para localizar los receptores de la superficie celular.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 Los receptores de taquinina son las dianas de una familia de péptidos relacionados estructuralmente, que incluyen la sustancia P (SP), neuroquinina A (NKA) y neuroquinina B (NKB), conjuntamente designadas como "taquininas." Las taquininas se sintetizan en el sistema nervioso central (SNC) y en los tejidos periféricos, en donde ejercen una serie de actividades biológicas. Se conocen tres taquininas, que se designan como receptores de neuroquinina-1 (NK-1), neuroquinina-2 (NK-2) y neuroquinina-3 (NK-3). Los receptores de NK-1 y NK-2 se expresan en una extensa variedad de tejidos periféricos, y los receptores de NK-1 se expresan igualmente en el SNC, en tanto que los receptores de NK-3 se expresan principalmente en el SNC.

Los receptores de neuroquinina actúan como mediadores en una serie de efectos biológicos estimulados por la taquinina, que incluyen: transmisión de señales neuronales de excitación en el SNC y en la periferia (por ejemplo, señales de dolor), modulación de la actividad contráctil de la musculatura lisa, modulación de las respuestas inmunitaria e inflamatoria, inducción de efectos hipotensivos a través de la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, y estimulación de la secreción de glándulas endocrinas y exocrinas.

En el SNC, se ha demostrado que la activación de los receptores NK-3 modula la liberación de dopamina, acetilcolina y serotonina, lo que permite sugerir una utilidad terapéutica de los ligandos de NK-3 para el tratamiento de una variedad de trastornos, incluidos la ansiedad, depresión, esquizofrenia y obesidad. Estudios en el cerebro de primates han demostrado la presencia de ARNm de NK-3 en diversas regiones importantes para estos trastornos. Estudios en la rata han demostrado que los receptores NK-3 están localizados en neuronas que contienen MCH en el hipotálamo lateral y la *zona incerta*, lo que indica nuevamente la utilidad terapéutica de los ligandos de NK-3 contra la obesidad.

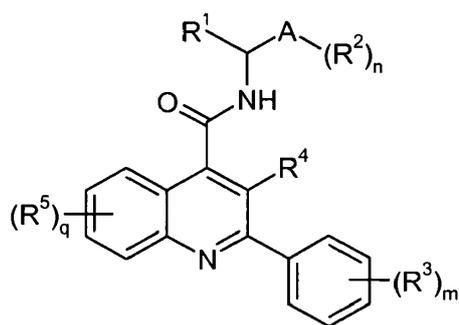
Se han desarrollado ligandos no peptídicos para cada uno de los receptores de taquinina, si bien los antagonistas no peptídicos de receptores NK-3 adolecen de una serie de problemas tales como selectividad de especie, que limita el potencial para evaluar estos compuestos en numerosos modelos de enfermedad apropiados. Por lo tanto, resultan deseables nuevos ligandos no peptídicos del receptor NK-3 para ser usados como agentes terapéuticos, y como instrumentos para investigar las consecuencias biológicas de la modulación de receptores NK-3.

El documento WO9532948 A1 describe derivados de quinolina como antagonistas del receptor NK-3 de taquinina, útiles para tratar, entre otros problemas, trastornos pulmonares, trastornos del SNC y trastornos neurodegenerativos. La publicación *Journal of Medicinal Chemistry* 1999, vol 42, páginas 1053-1065 describe el descubrimiento de una nueva clase de antagonistas no peptídicos selectivos para el receptor humano de neuroquinina-3, y la identificación de (S)-N-(1-fenilpropil)-3-hidroxi-2-fenilquinolina-4-carboxamida (SB 223412). El documento WO0238548 A1 describe derivados de quinolina-4-carboxamida como antagonistas del receptor NK-3 y NK-2 y su uso en medicina. El documento WO9719926 A1 describe derivados de quinolina-4-carboxamida, su preparación y su uso como antagonistas de los receptores de neuroquinina 3 (NK-3) y neuroquinina 2 (NK-2).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen compuestos, en particular derivados de quinolina, que muestran afinidad por los receptores NK-3 (NK-3r). Estos compuestos tienen potencial para el tratamiento de una extensa gama de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen, sin limitaciones, depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable y trastorno del intestino inflamatorio, vómitos, pre-eclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con un exceso de gonadotropinas y/o andrógenos, incluida la dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y cáncer de testículo, en los que la modulación de la actividad de los receptores NK-3 es beneficiosa.

Los ligandos de receptores NK-3 descritos y los estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sus sales farmacéuticamente aceptables son compuestos de Fórmula I,



I

seleccionado de:

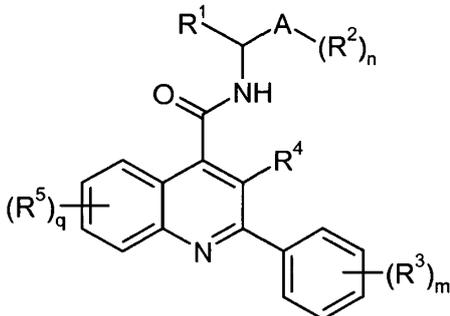
3-[(metilsulfinil)metil]-2-fenil-*N*-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o

5 3-[(metilsulfinil)metil]-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Así mismo, se describen composiciones y formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos, ya sea solos o en combinación con otros compuestos o sustancias terapéuticamente activas, procedimientos e intermedios usados para prepararlos, sus usos como medicamentos, su uso en la fabricación de medicamentos, y sus usos con fines diagnósticos y analíticos. De manera particular, se describen compuestos, composiciones que los contienen y su uso para tratar o prevenir afecciones y trastornos asociados con una amplia gama de enfermedades o trastornos en los que se considera que intervienen los receptores NK-3.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

Compuestos de la invención son los compuestos de Fórmula I.



I

seleccionado de:

20 3-[(metilsulfinil)metil]-2-fenil-*N*-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o

3-[(metilsulfinil)metil]-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los compuestos de la presente invención tienen la ventaja de que pueden ser más solubles, ser más fácilmente absorbibles y más eficaces *in vivo*, producir menos efectos secundarios, ser menos tóxicos, ser más potentes, más selectivos, tener una mayor duración de acción, sufrir un metabolismo menor y/o tener un perfil farmacocinético mejor, o disponer de otras propiedades farmacológicas o físico-químicas útiles con respecto a los compuestos conocidos. Mediante los ensayos de actividad funcional descritos en este documento, se pondrá de manifiesto que los compuestos de la invención y los compuestos de referencia tienen valores de CI50 menores que aproximadamente 1 μ M para los receptores NK-3, y se demostrará que muchos compuestos tienen una CI50 menor que aproximadamente 100 nM para los receptores NK-3.

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

35 Tal como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, alquilo C₁₋₆ incluye, sin estar limitado a ellos, restos metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *i*-propilo, *i*-butilo, *t*-butilo, *s*-butilo, ya sea solos o como parte de otro grupo, y los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Tal como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, alcoxi C₁₋₆ incluye, sin estar limitado a ellos, restos -O-metilo, -O-etilo, -O-*n*-propilo, -O-*n*-butilo, -O-*i*-propilo, -O-*i*-butilo, -O-*t*-butilo, -O-*s*-butilo, ya sea solos o como parte de otro grupo, y los grupos alcoxi pueden ser de cadena lineal o ramificada.

5 Como se usa en este documento, los grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen, sin estar limitados a ellos, los restos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, alqueno C₂₋₆ incluye, sin estar limitado a ellos, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

10 Tal como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, alquino C₂₋₆ incluye, sin estar limitado a ellos, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

15 Tal como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, halo o halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo;

Tal como se usa en este documento, arilo incluye fenilo y naftilo;

20 Tal como se usa en este documento, los anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos incluyen, sin estar limitados a ellos, furilo unido a N o C, imidazolilo, oxazolilo, pirrolidinilo, tiazolilo, tiofenilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, indanilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzo[b]tiofenilo, benzoxazolilo, o benzotiazolilo;

DCM se refiere a diclorometano;

EtOAc se refiere a acetato etílico;

EDC se refiere a 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

EDTA se refiere a ácido etilendiamino-tetraacético;

25 HEPES se refiere a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etano-sulfónico, sal monosódica, y

TEA se refiere a trietilamina.

30 En los procedimientos descritos en este documento, cuando sea necesario, los grupos hidroxilo, amino y otros grupos reactivos pueden estar protegidos usando un grupo protector, tal como se describe en la publicación "Protecting groups in Organic Synthesis", 3ª Edición (1999), de Greene y Wuts.

35 A menos que se indique lo contrario, las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte, preferentemente bajo una atmósfera de nitrógeno, y habitualmente se realizan a una presión de aproximadamente una a tres atmósferas, preferentemente a presión ambiental (aproximadamente una atmósfera).

Los compuestos de la invención y los productos intermedios se pueden aislar de sus mezclas de reacción mediante técnicas habituales.

40 Las sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula I que se pueden mencionar incluyen sales de ácidos minerales, por ejemplo, las sales hidrocloruro e hidrobromuro; y sales formadas con ácidos orgánicos tales como sales formiato, acetato, maleato, benzoato, tartrato y fumarato.

45 Las sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula I se pueden formar haciendo reaccionar la base libre o una sal, enantiómero o derivado protegido del mismo, con uno o más equivalentes del ácido adecuado. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o medio en el que la sal sea insoluble, o en un disolvente en el que la sal sea soluble, p. ej., agua, dioxano, etanol, tetrahidrofurano o éter dietílico, o una mezcla de disolventes, que se puede retirar al vacío o por liofilización. La reacción puede ser un procedimiento metatético o se puede llevar a cabo en una resina de intercambio iónico.

50 Determinados compuestos de Fórmula I pueden existir en formas tautómeras o enantiómeras, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos pueden aislarse por separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC quiral. De manera alternativa, los enantiómeros individuales se pueden preparar mediante reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones de reacción que no causarían racemización.

55 SÍNTESIS Y ESQUEMAS

Los compuestos de la Fórmula 1 y los compuestos de referencia se pueden preparar por métodos generales.

60 Método 1:

Tal como se muestra en los Esquemas A y B, se puede hacer reaccionar una (alquil)-amida del ácido 3-metil-2-fenilquinolina-4-carboxílico con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un iniciador radicalar tal como luz ultravioleta

para dar una (alquil)-amida del ácido 3-bromometil-2-fenil-quinolina-4-carboxílico. Este haluro de alquilo se puede hacer reaccionar con un tiol tal como metanotiolato sódico, para dar el correspondiente tioéter que, a continuación, se puede oxidar con un agente oxidante tal como peryodato sódico, para dar una (alquil)-amida del ácido 3-metano-sulfonilmetil-2-fenil-quinolina-4-carboxílico correspondiente. De manera alternativa, dicho tioéter se puede oxidar con un agente oxidante tal como ácido meta-cloroperoxibenzoico para dar una (alquil)-amida del ácido 3-metanosulfonilmetil-2-fenil-quinolina-4-carboxílico correspondiente.

Método 2:

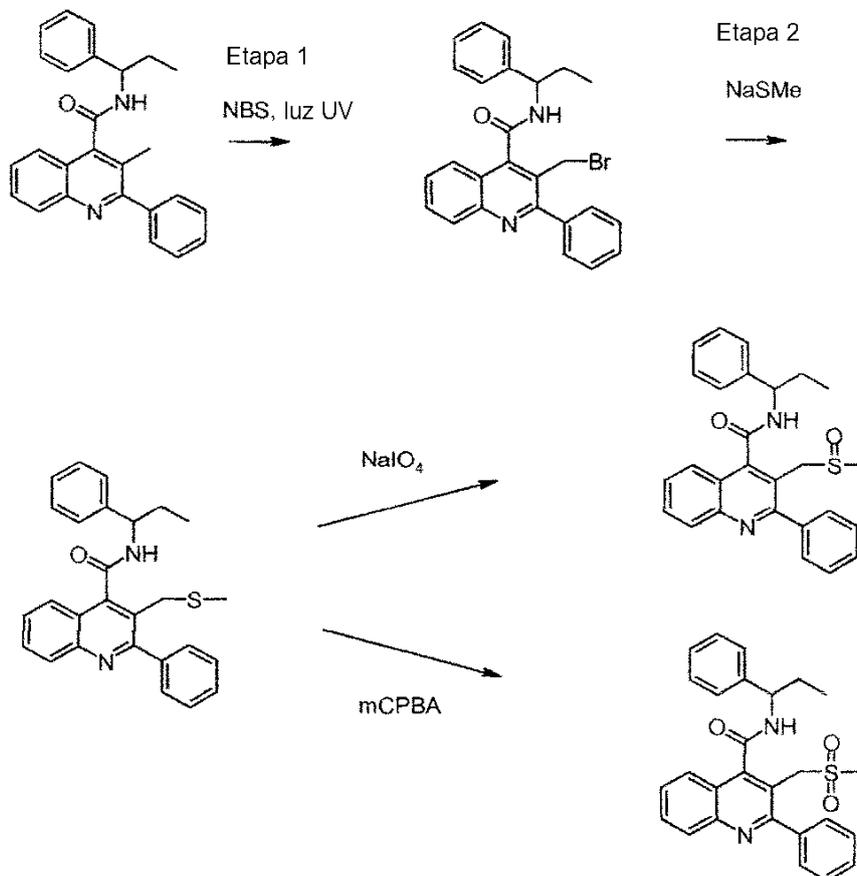
Los compuestos con tioéteres unidos a etilo u otros alquilos entre la quinolina y el átomo de azufre se pueden preparar haciendo reaccionar una (alquil)-amida del ácido 3-bromometil-2-fenil-quinolina-4-carboxílico con otro nucleófilo tal como dimetilsulfuro potásico, en lugar de metanotiolato sódico, para dar una (alquil)-amida del ácido 3-(2-metilsulfanil-etil)-2-fenil-quinolina-4-carboxílico correspondiente. A continuación, este material se puede oxidar según los procedimientos descritos en el Método 1 para dar la sulfona correspondiente.

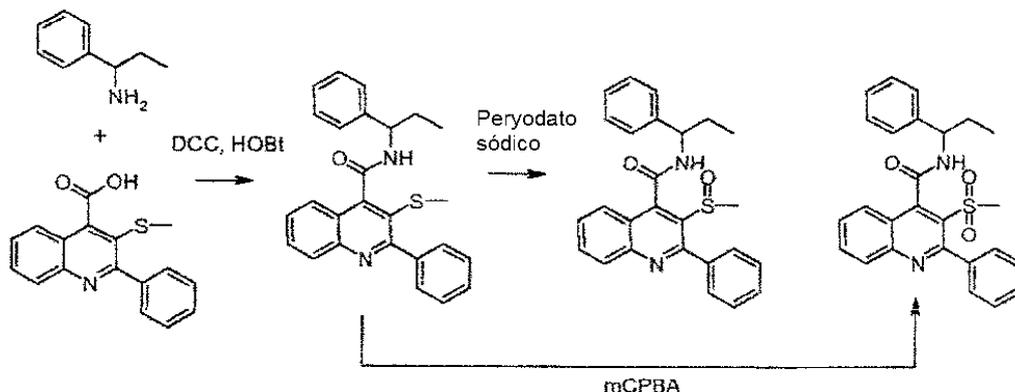
Método 3:

Tal como se muestra en el Esquema B, los compuestos en los que un azufre se encuentra unido directamente a la quinolina se pueden preparar haciendo reaccionar un ácido 3-alquilsulfanil-2-fenil-quinolina-4-carboxílico con una amina apropiada, en presencia de un sistema apropiado de agentes de acoplamiento tal como diciclohexil-carbodiimida e hidroxibenzotriazol, para dar una (alquil)-amina del ácido 3-alquilsulfanil-2-fenil-quinolina-4-carboxílico; este compuesto se puede oxidar con un agente oxidante tal como peryodato sódico para dar un sulfóxido correspondiente, o con un agente oxidante tal como ácido meta-cloroperoxibenzoico para dar una sulfona correspondiente.

En los Esquemas A y B se muestra un ejemplo de procedimiento para formar un compuesto de Fórmula I particular y compuestos de referencia.

Esquema A



Esquema B.

5 De esta forma, tal como se muestra en el Esquema A, la (1-fenilpropil)-amida del ácido 3-metil-2-fenil-quinolina-4-carboxílico se puede halogenar mediante la reacción con una fuente de halógeno tal como N-bromosuccinimida en presencia de un iniciador radicalar tal como luz ultravioleta a temperatura elevada (típicamente 50-100 °C) en un disolvente apropiado tal como tetracloruro de carbono para dar la (1-fenil-propil)-amida del ácido 3-bromometil-2-fenil-quinolina-4-carboxílico. Este material se puede hacer reaccionar con un nucleófilo apropiado tal como metanotiolato
 10 sódico para dar 3-(metiltiometil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida. Este material se puede oxidar con un agente oxidante tal como peryodato sódico para dar 3-(metilsulfinilmetil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida; o se puede oxidar con un agente oxidante tal como ácido meta-cloroperoxibenzoico para dar 3-(metilsulfonilmetil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida.

15 En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos descritos en este documento, en los que uno o más de los átomos es un radioisótopo del mismo elemento. En una forma particular de este aspecto de la invención, el compuesto está marcado con tritio. Dichos compuestos radiomarcados se sintetizan incorporando materiales de partida radiomarcados o, en el caso del tritio, mediante intercambio del hidrógeno por tritio empleando métodos conocidos. Los métodos conocidos incluyen (1) halogenación electrófila, seguida de reducción del halógeno en presencia de una fuente de tritio, por ejemplo mediante hidrogenación con gas de tritio en presencia de un catalizador de paladio, o (2)
 20 intercambio de hidrógeno por tritio efectuado en presencia de gas de tritio y un catalizador organometálico adecuado (por ejemplo, de paladio).

25 Los compuestos de la invención marcados con tritio son útiles para descubrir nuevos compuestos medicinales que se unen a un receptor NK-3 y modulan su actividad por agonismo, agonismo parcial o antagonismo. Estos compuestos marcados con tritio se pueden utilizar en ensayos que miden el desplazamiento de tales compuestos para evaluar la fijación de ligandos que se unen a receptores NK-3.

30 En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos descritos en este documento que, además, comprenden uno o más átomos de un radioisótopo. En una forma particular de este aspecto de la invención, el compuesto comprende un halógeno radioactivo. Estos compuestos radiomarcados se sintetizan incorporando materiales de partida radiomarcados por métodos conocidos. Formas de realización particulares de este aspecto de la invención son aquéllas en las que el radioisótopo se selecciona de ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{15}Br , ^{76}Br , ^{77}Br o ^{82}Br . Una forma de realización especialmente particular de este aspecto de la invención es aquella en la que el radioisótopo es ^{18}F . Estos compuestos que comprenden uno o múltiples átomos de un radioisótopo son de utilidad como ligandos en la tomografía de emisión
 35 de positrones (PET), así como para otros usos y técnicas para determinar la localización de receptores NK-3.

Usos terapéuticos de los compuestos:

40 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos según Fórmula I descritos en este documento, y al uso de tales compuestos en la terapia y en composiciones terapéuticamente útiles.

45 En un aspecto adicional, la invención comprende los compuestos descritos en este documento para su uso en la terapia de enfermedades mediadas a través de la acción de receptores NK-3. Este aspecto incluye compuestos para usar en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o alteraciones en las que modulación del receptor NK-3 resulta beneficiosa, cuyo uso comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, con acción antagonista, a un sujeto que sufre dicha enfermedad o alteración.

Una forma de realización de este aspecto de la invención comprende compuestos para uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos, en donde el trastorno es depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable y la enfermedad del intestino inflamatorio, vómitos, pre-eclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con un exceso de gonadotropinas y/o andrógenos, incluida la dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata o cáncer de testículo, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de Fórmula I a un paciente que tiene necesidad del mismo.

Un aspecto adicional de la invención es un compuesto según la invención, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o trastorno en donde la modulación del receptor NK-3 es beneficiosa. Enfermedades y trastornos particulares que se pueden tratar son depresión ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome de intestino irritable y la enfermedad del intestino inflamatorio, vómitos, pre-eclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con un exceso de gonadotropinas y/o andrógenos, incluida la dismenorrea, la hiperplasia prostática benigna, el cáncer de próstata y el cáncer de testículo. Formas de realización más particulares comprenden usos de un compuesto en el tratamiento o la profilaxis de ansiedad, depresión, esquizofrenia y obesidad.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto según la invención, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades o trastornos mencionados en este documento. Una forma de realización particular de este aspecto de la invención es el uso de un compuesto según la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable y la enfermedad del intestino inflamatorio, vómitos, pre-eclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con un exceso de gonadotropinas y/o andrógenos que incluyen la dismenorrea, la hiperplasia prostática benigna, el cáncer de próstata y el cáncer de testículo.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos según la invención, sus enantiómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como tales o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para la administración entérica o parenteral. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye preferentemente menos de 80% y, más preferentemente, menos de 50% en peso de un compuesto según la invención mezclado con un diluyente, lubricante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de diluyentes, lubricantes y vehículos son:

- para comprimidos y grageas: lactosa, almidón, talco, ácido esteárico;
- para cápsulas: ácido tartárico o lactosa;
- para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales;
- para supositorios: ceras o aceites naturales o endurecidos.

Así mismo, se ofrece un procedimiento para la preparación de dicha composición farmacéutica, el cual incluye mezclar o combinar los ingredientes entre sí y formar los ingredientes mezclados en comprimidos o supositorios, encapsular los ingredientes en cápsulas o disolver los ingredientes para formar soluciones inyectables.

Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen solvatos y sales. Por ejemplo, los compuestos según la invención pueden formar sales de adición de ácido con ácidos tales como los ácidos farmacéuticamente aceptables convencionales, por ejemplo, ácidos maleico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, acético, fumárico, salicílico, cítrico, láctico, mandélico, tartárico y metanosulfónico.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula I que se pueden mencionar incluyen sales de ácidos minerales, por ejemplo, las sales hidrocioruro e hidrobromuro; y sales formadas con ácidos orgánicos tales como sales formiato, acetato, maleato, benzoato, tartrato y fumarato. Las sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula I se pueden formar haciendo reaccionar la base libre o una sal, enantiómero o derivado protegido del mismo, con uno o más equivalentes del ácido adecuado. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o medio en el que la sal sea insoluble, o en un disolvente en el que la sal sea soluble, p. ej., agua, dioxano, etanol, tetrahydrofurano o éter dietílico, o una mezcla de disolventes, que se puede retirar al vacío o por liofilización. La reacción puede ser un procedimiento metatético o se puede llevar a cabo en una resina de intercambio iónico.

Para los usos, los medicamentos y composiciones mencionados en este documento, la cantidad de compuesto utilizado y la dosificación administrada variarán, por supuesto, en función del compuesto utilizado, la vía de administración y del tratamiento deseado. Sin embargo, en general se obtienen resultados satisfactorios cuando se administran los compuestos según la invención a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de

peso corporal del animal. Dichas dosis pueden administrarse en dosis divididas de 1 a 4 veces al día o en forma de liberación sostenida. Para el hombre, la dosis diaria total está en el intervalo de 5 mg a 1.400 mg, más preferentemente de 10 mg a 100 mg, y las formas de dosificación unitaria para la administración oral comprenden de 2 mg a 1.400 mg del compuesto mezclado con un vehículo, lubricante y diluyente farmacéuticos, sólidos o líquidos.

5

Determinados compuestos según la invención pueden existir en formas tautómeras, enantiómeras, estereoisómeras o isómeras geométricas, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos pueden aislarse por separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC quiral. De manera alternativa, los enantiómeros individuales se pueden preparar mediante reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones de reacción que no causarán racemización.

10

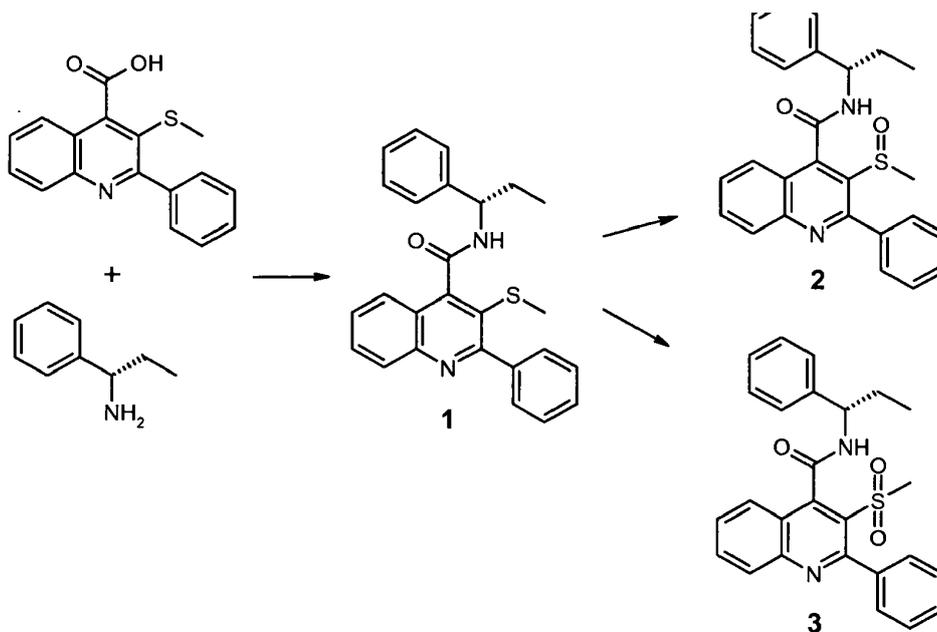
Ejemplos de los compuestos según la invención se pueden preparar por procedimientos análogos al descrito en el Esquema A. Los expertos en la técnica observarán fácilmente que se pueden usar numerosas aminas y cloruros ácidos y ácidos carboxílicos apropiados para formar los compuestos dentro del alcance del asunto al que se refiere la invención, que se describen en este documento como Fórmula I.

15

EJEMPLOS DE COMPUESTOS

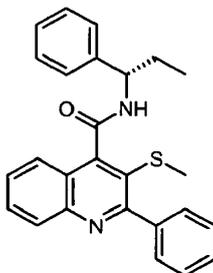
Los Ejemplos de referencia 1, 2 y 3 se prepararon de acuerdo con el Esquema 1

Esquema 1:



25

Ejemplo de referencia 1. 3-(metiltio)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (1)

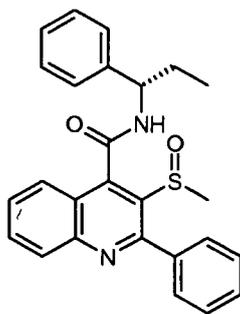


A una solución de ácido 3-(metiltio)-2-fenilquinolina-4-carboxílico (150 mg, 0,51 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,22 mmol) en EtOAc (2,5 ml) a 5 °C se agregó cloruro de tionilo (0,043 ml, 0,61 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la suspensión durante 0,5 h, se agregó, a continuación, (S)-(-)-1-fenilpropilamina (76 mg, 0,56 mmol) y se agitó la

30

reacción durante 0,5 h adicional. Se agregó, entonces, agua (2 ml) y EtOAc (2 ml), las capas se agitaron conjuntamente, a continuación se separaron, los elementos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20% EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (150 mg, rendimiento de 70 %) en forma de sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 4H), 7,55 - 7,27 (m, 9H), 6,12 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 5,30 (q, J= 7,6 Hz, 1H), 2,16 - 1,91 (m, 5H), 1,06 (t, J= 7,4 Hz, 3H); HRMS *m/z* 413,1669, calculado 413,1688.

Ejemplo de referencia 2. 3-(metilsulfinil)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (2)



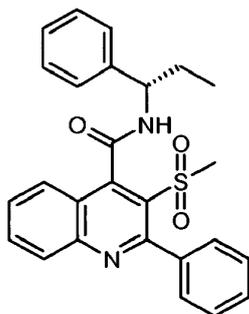
10

Se preparó una solución de 3-(metiltio)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (1) (60 mg, 0,145 mmol) en EtOH (2 ml), y se agregó, con agitación, una solución de NaIO₄ (37 mg, 0,174 mmol) en H₂O (1 ml). A continuación, se agregaron H₂O (1 ml) y EtOH (2 ml) adicionales y se calentó la reacción a 50 °C durante 2 h. Se agregó, entonces, NaIO₄ (10 mg) adicional y se calentó la reacción a 78 °C durante 14 h. Nuevamente, se agregó más NaIO₄ (50 mg) y se calentó la reacción a 90 °C (tubo sellado) durante 3 h, y se dejó enfriar. Se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y, una vez más, se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar los productos deseados (50 mg, rendimiento de 80%) en forma de sólido. (La RMN1 muestra la presencia de dos diastereoisómeros). ¹H RMN (300 MHz, EDCI₃) δ 8,20 - 7,28 (m, 14H), 6,96 - 6,48 (m, 1H), 5,31 - 5,15 (m, 1H), 2,94 - 2,62 (m, 3H), 2,32 - 1,84 (m, 2H), 1,07 - 0,90 (m, 3H); HRMS *m/z* 429,1602, calculado 429,1637.

15

20

Ejemplo de referencia 3. 3-(metilsulfonyl)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (3)



25

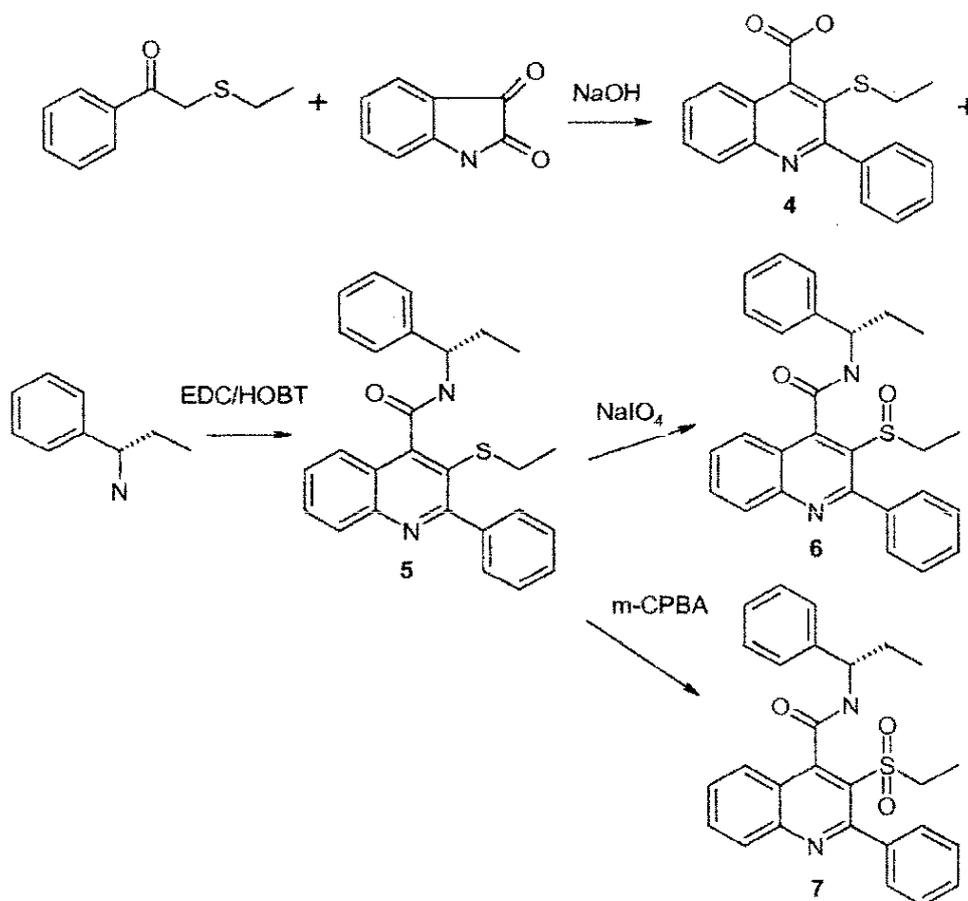
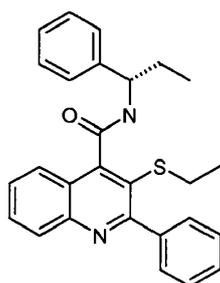
A una solución en agitación de 3-(metiltio)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (1) (40 mg, 0,097 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agregó MCPBA (54 mg al 70-75%, 0,23 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. Se agregó MCPBA (10 mg) adicional y se calentó la reacción a 40 °C durante 1 h., y seguidamente se dejó enfriar. A continuación, se agregó H₂O (1 ml) y algunos cristales de tiosulfato sódico, CH₂Cl₂ (3 ml), y NaOH 1 N (2 ml -acuoso). Las capas se agitaron conjuntamente, se separaron, los elementos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-25% EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (6 mg) en forma de sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 65 °C) δ 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 - 7,76 (m, 2H), 7,59 - 7,25 (m, 11H), 6,19 - 6,08 (m, 1H), 5,27 - 5,15 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,28 - 1,87 (m, 2H), 1,00 (t, J= 7,4 Hz, 3H); HRMS *m/z* 445,1573, calculado 445,1586.

30

35

Los Ejemplos de referencia 45, 6 y 7 se prepararon de acuerdo con el Esquema 2

40

Esquema 2:**Ejemplo de referencia 4. 3-(etilthio)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (5)**

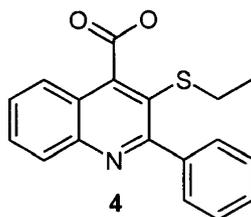
5

A una solución de ácido 3-(etilthio)-2-fenilquinolina-4-carboxílico (4) (269 mg, 0,87 mmol), HOBT hidrato (230 mg, 1,5 mmol), 4-metilmorfolina (164 μ L, 1,5 mmol) en DCM (30 ml) se agregó EDC (289 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 . A continuación, se agregó (S)-1-fenil propilamina (202 mg, 1,5 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se retiraron al vacío todos los disolventes y el residuo se distribuyó entre acetato etílico y una solución acuosa 0,5 N de HCl. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La solución orgánica se concentró entonces al vacío. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato etílico al 15-25% / hexano para dar el compuesto del epígrafe (315 mg, rendimiento de 85%) en forma de sólido. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,0 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 5,28 (q, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,15 (m, 2H). MS APCI, m/z = 427 (M+1). LCMS: 2,82 min.

10

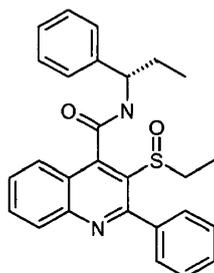
15

El ácido inicial, ácido 3-(etilthio)-2-fenilquinolina-4-carboxílico (4), se preparó de la forma siguiente:



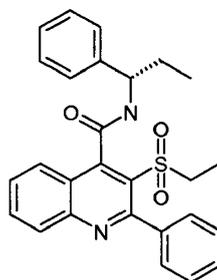
Se agregó a isatina (882 mg, 6 mmol) una solución de hidróxido sódico (2,30 g, 57,5 mmol) en agua (5,0 ml). El precipitado pardo resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 minutos, antes de calentar a 85 °C. A continuación, se agregó, gota a gota, una solución de 2-(etiltio)-1-feniletanona (1080 mg, 6,0 mmol) en etanol/THF/agua (13 ml / 2,5 ml/ 13 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C o más durante 4 h antes de enfriar a temperatura ambiente. Se retiraron todos los disolventes orgánicos al vacío y el residuo acuoso se redujo a un volumen de aproximadamente 12 ml. El residuo acuoso se lavó con éter (3 x 10 ml) y, a continuación, el residuo acuoso se acidificó con enfriamiento a pH 4 con ácido acético concentrado. Se recogió el precipitado formado, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del epígrafe en forma de sólido (1580 mg, 85,2%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (t, 3H), 2,97 (q, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 9,11 (m, 1H), 10,33 (b, 2H). MS APCI, m/z = 310 (M+1). LCMS: 1,73 min.

Ejemplo de referencia 5. 3-(etilsulfenil)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (6)



Se agregó una solución de 3-(etiltio)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (5) (300 mg, 0,70 mmol) en MeOH (25 ml) a una solución de NaIO₄ (300 mg, 1,4 mmol) en agua (15 ml) mientras se enfrió a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento, y se agitó la solución durante 12 h. LCMS indicó que no se produjo ninguna reacción. Tras la adición de otros 2 eq de NaIO₄, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. A continuación, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-35% EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (dos diastereoisómeros) en forma de sólido (88 mg, 28,4 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 2,01 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 5,21 (q, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,16 (m, 1H). MS APCI, m/z = 443 (M+1). LCMS: 2,15 min.

Ejemplo de referencia 6. 3-(etilsulfonil)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]-1quinolina-4-carboxamida (7)

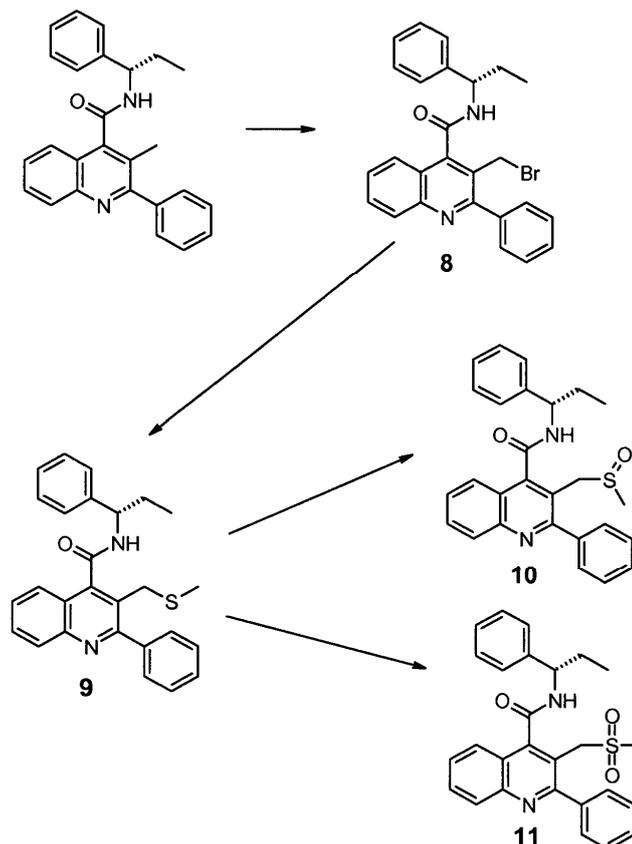


Una solución de 3-(etiltio)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (5) (100 mg, 0,235 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con m-CPBA (112 mg, 70-75%, 0,45 mmol) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento, y se agitó la solución durante 12 h. LCMS indicó que la reacción se lleva a cabo solo a 60%. Se agregaron otros 30 mg de m-CPBA y la mezcla se siguió agitando durante 6 h. A continuación, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-15% EtOAc/hexano) para dar el producto deseado (40 mg, 38,4%) en forma de

sólido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,17 (m, 1H). MS APCI, m/z = 459 (M+1). LCMS: 2,27 min.

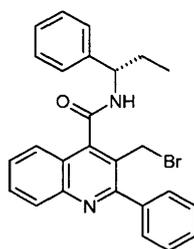
5 Los Ejemplos de referencia 7 y 8, el Ejemplo 9 y el Ejemplo de referencia 10 se prepararon de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 3:



10

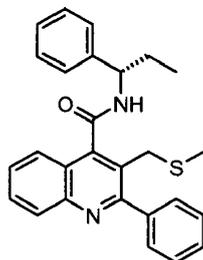
Ejemplo de referencia 7. 3-(bromometil)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (8)



15

Se disolvió 3-metil-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (9,8 g, 26 mmol) en 200 ml de CCl_4 caliente (con agitación) bajo N_2 y se calentó a reflujo suave. Se agregó NBS (6,9 g, 39 mmol) y la solución se irradió con luz UV de longitud de onda larga durante 0,5 h. Se agregó NBS (1,9 g, 11 mmol) adicional y la solución se irradió y se sometió a reflujo durante 0,5 h adicional. Seguidamente, se dejó enfriar y se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del CCl_4 . A continuación, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuoso que contuvo algunos cristales de tiosulfato sódico. Entonces, se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó entonces por cromatografía sobre gel de sílice (0-15% EtOAc/ CH_2Cl_2) para dar 2,9 g del producto deseado (24%) en forma de sólido de color blanco-amarillento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 52 °C) δ 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,26 (m, 9H), 6,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,28 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 4,74 - 4,50 (m, 2H), 2,23 - 1,91 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H); LCMS: m/z 459 (MH^+).

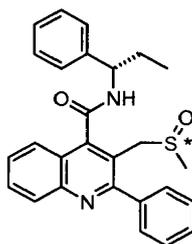
20

Ejemplo de referencia 8. 3-[(metiltio)metil-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (9)

5

A una solución en agitación de 3-(bromometil)-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (8) (2,9 g, 6,32 mmol) en THF anhidro (35 ml) bajo N₂ se agregó tiometóxido sódico (NaSMe, 880 mg, 12,64 mmol), y la reacción se agitó durante 1,5 h. A continuación, se diluyó con EtOAc; se lavó con NaOH acuoso 0,3 N, a continuación H₂O y, entonces, salmuera; se secó sobre Na₂SO₄; se filtró; y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-15% EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (2,5 g, rendimiento 90%) en forma de sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 52 °C) δ 8,10 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 3H), 7,53 - 7,25 (m, 9H), 6,68 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 5,29 (q, *J*= 7,6 Hz, 1H), 3,79 (q, *J*= 13,7 Hz, 2H), 2,19 - 1,90 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,03 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 427 (MH⁺).

10

Ejemplo 9. 3-[(metilsulfonil)metil-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (10)

20

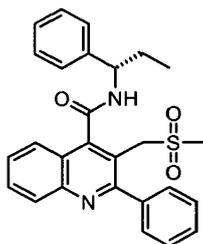
Se preparó una solución de 3-(metiltio)-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (9) (1,7 mg, 3,98 mmol) en EtOH (40 ml), se enfrió a 0 °C y se agregó, con agitación, una solución de NaIO₄ (1,02 mg, 4,78 mmol) en H₂O (20 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción durante 3 h; a continuación, se concentró bajo presión reducida para retirar la mayor parte del EtOH. Se diluyó, entonces, con EtOAc, se lavó con H₂O (que contuvo una cierta cantidad de NaCl para reducir la emulsión), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-35% EtOAc/CH₂Cl₂) para dar los productos deseados (dos diastereoisómeros), cada uno de ellos en forma de sólido.

25

Isómero A: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 52 °C) δ 8,66 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,73 (t, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,50-7,25 (m, 8H), 5,31 (q, *J*= 8,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,10 - 1,90 (m, 5H), 1,04 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 443 (MH⁺).

30

Isómero B: ¹H RMN(300 MHz, CDCl₃, 52 °C) δ 8,43 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,57 - 7,26 (m, 11 H), 5,20 (q, *J*= 7,6 Hz, 1H), 4,25 (q, *J*= 16,7 Hz, 2H), 2,43 (b, 3H), 2,20 - 1,88 (m, 2H), 1,00 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 443 (MH⁺).

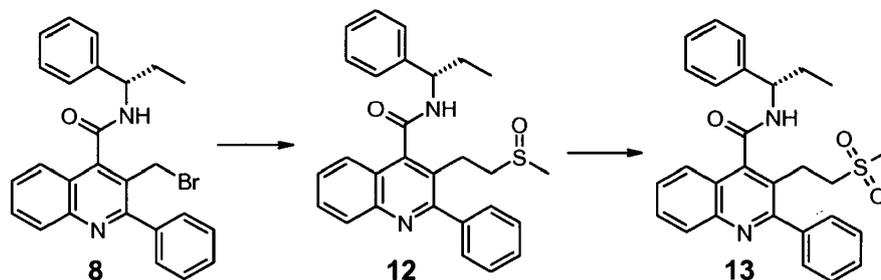
Ejemplo de referencia 10. 3-[(metilsulfonil)metil-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (11)

35

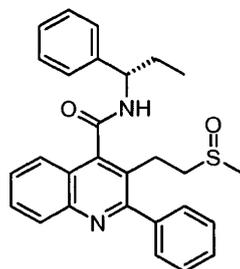
A una solución en agitación de 3-[(metiltio)etil-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (9) (800 mg, 1,87 mmol) a 0 °C se agregó MCPBA (900 mg al 70-75%, 4,31 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y la solución se agitó durante 1 h. Se agregó MCPBA (100 mg) adicional y se calentó brevemente la reacción a 40 °C y seguidamente se dejó enfriar. Se agregaron tiosulfato sódico (Na₂S₂O₃·5H₂O - 1,5 g) y H₂O (10 ml) y la suspensión se agitó vigorosamente durante 10 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaOH acuoso 0,3 N, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-25% EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (630 mg, rendimiento 73%) en forma de sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 52 °C) δ 8,12 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 2H), 7,61 (d, *J*= 7,7 Hz, 2H), 7,56 - 7,26 (m, 10H), 5,22 (q, *J*= 7,6 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*= 12,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 - 1,88 (m, 2H), 1,00 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 459 (MH⁺).

Los Ejemplos de referencia 11 y 12 se prepararon de acuerdo con el Esquema 4

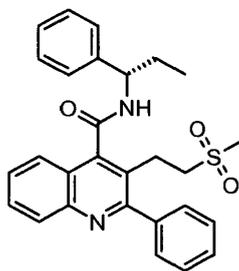
Esquema 4



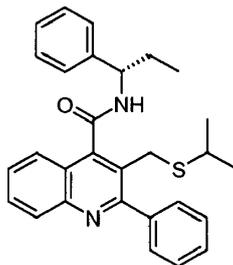
15 **Ejemplo de referencia 11. 3-[2(metilsulfinil)etil-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (12)**



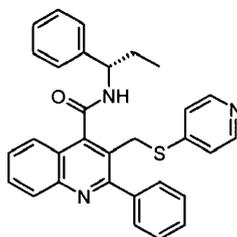
Se preparó una solución de DMSO (0,075 ml, 1,05 mmol) y HMPA (0,38 ml, 2,2 mmol) en THF anhidro (3 ml) bajo N₂ y se enfrió a -78°C. A esta solución se agregó una solución de *n*-BuLi (0,71 ml, 1,6 M en hexanos, 1,13 mmol); la reacción se agitó durante 10 min y, a continuación, se agregó 3-(bromometil)-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (8) (200 mg, 0,44 mmol) en forma de solución en THF anhidro (1 ml). La reacción se agitó durante 10 min., se agregó THF anhidro adicional (1 ml) y se siguió agitando la reacción durante otros 10 min. A continuación, se retiró el baño de enfriamiento, se agregaron NH₄Cl (1 ml) acuoso saturado, H₂O (1 ml), y Et₂O (1 ml), las capas se agitaron conjuntamente y, a continuación, se separaron. Seguidamente, se secaron los elementos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (170 mg, rendimiento 85%) en forma de sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 52 °C) δ 8,10 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,86-7,61 (m, 2H), 7,55-7,25 (m, 12H), 5,29-5,16 (m, 1H), 3,44-3,07 (m, 2H), 2,73 - 2,37 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 3H), 2,15-1,86 (m, 2H), 1,02 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 457 (MH⁺). HRMS *m/z* 457,1927, calculado 457,1950.

Ejemplo de referencia 12. 3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (13)

5 A una solución en agitación de 3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (12) (60 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 °C se agregó MCPBA (al 70-75%, 36 mg, 0,16 mol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción durante 2 h, a continuación se agregaron tiosulfato sódico (1,2 eq.) y H₂O (1 ml), y se agitó la suspensión hasta la disolución de todos los sólidos. Entonces, se agregaron NaOH acuoso 1 N (1 ml) y CH₂Cl₂ (2 ml), las capas se agitaron conjuntamente, se separaron, los elementos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-20% EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (40 mg, rendimiento 65%) en forma de sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 52 °C) δ 8,12 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,56-7,26 (m, 11H), 6,31 (d, J=7,7Hz, 1H), 5,23(q, J=7,6Hz, 1H), 3,36-2,88 (m, 4H), 2,45 - 2,34 (m, 3H), 2,16 - 1,88 (m, 2H), 1,04 (t, J= 7,4 Hz, 3H); HRMS *m/z* 473,1878, calculado 473,1899.

Ejemplo de referencia 13. 3-[(isopropiltio)metil]-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida

20 Este compuesto se preparó de manera similar a 3-[(metiltio)metil]-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (9, Esquema 3), excepto que se usó 2-propano-tiolato sódico en lugar de tiometóxido sódico. (Se agregó un exceso de 2-propano-tiolato sódico y la reacción se calentó a 65 °C durante 1 h para llevar a cabo la conversión.) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 52 °C) δ 8,09 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 3H), 7,54 - 7,25 (m, 9H), 6,69 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 5,28 (q, J= 7,5 Hz, 1H), 3,91 - 3,72 (m, 2H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,20 - 1,90 (m, 2H), 1,08 - 0,91 (m, 9H); HRMS *m/z* 455,2127, calculado 455,2157.

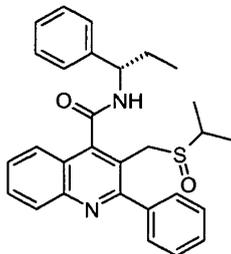
Ejemplo de referencia 14. 2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]-3-[(piridin-4-il-tio)metil]quinolina-4-carboxamida

30 Se disolvió 3-(bromometil)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (8) (150 mg, 0,33 mmol) en CH₃CN (2 ml) bajo N₂ y se agregó, con agitación, K₂CO₃ (140 mg, 0,99 mmol) y, seguidamente, 4-mercaptopiridina (40 mg, 0,36 mmol). La suspensión se agitó durante toda la noche; se concentró; se diluyó con EtOAc; se lavó con NaOH 0,5 N y, después, H₂O; se secó sobre Na₂SO₄; se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (120 mg, rendimiento 74%) en forma de aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 52 °C) δ 8,30 (s, 2H), 8,14 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 3H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 3H),

6,80 (d, $J=4,4$ Hz, 2H), 6,37 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 5,21 (q, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 2,08 - 1,82 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); HRMS m/z 490,1931, calculado 490,1953.

Ejemplo de referencia 15. 3-[(isopropilsulfinil)metil]-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida

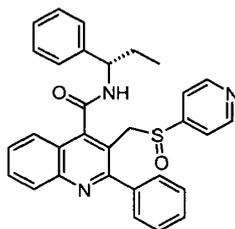
5



Este compuesto [dos diastereoisómeros] se preparó de manera similar a 3-[(metilsulfinil)metil]-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (2, Esquema 1), excepto que se usó 3-[(isopropiltio)metil]-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (Ejemplo de referencia 13) en lugar de 3-[(metiltio)metil]-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,90 - 8,68 (m, 1H), 8,16 - 8,03 (m, 2H), 7,80 - 7,27 (m, 12H), 5,35 - 5,12 (m, 1H), 4,30 - 3,67 (m, 2H), 2,86 - 1,83 (m, 3H), 1,19 - 0,55 (m, 9H); HRMS m/z 471,2077, calculado 471,2106.

Ejemplo de referencia 16. 2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]-3-[(piridin-4-il-sulfinil)metil]quinolina-4-carboxamida

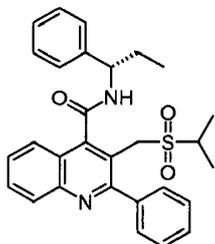
15



Este compuesto [dos diastereoisómeros, sal de TFA] se preparó de manera similar a 3-[(metilsulfinil)metil]-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (2), excepto que se usó 2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]-3-[(piridin-4-il-tio)metil]quinolina-4-carboxamida (Ejemplo de referencia 14) en lugar de 3-[(metiltio)metil]-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (1). (Se agregó un exceso de NaIO_4 y la reacción se calentó para llevar a cabo la conversión. El producto se purificó usando HPLC de fase inversa). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 52 °C) δ 8,81 - 8,43 (m, 2H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 8,08 - 7,90 (m, 1H), 7,86-7,73 (m, 2H), 7,71 - 7,26 (m, 12H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 5,32 - 5,15 (m, 1H), 4,50 - 4,11 (m, 2H), 2,21 - 1,94 (m, 2H), 1,08 - 0,95 (m, 3H); LCMS: m/z 506 (MH^+).

25

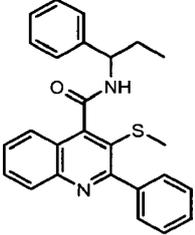
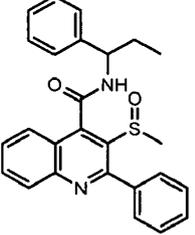
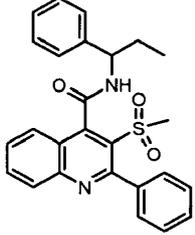
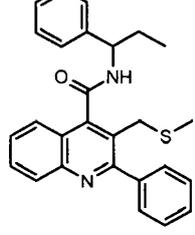
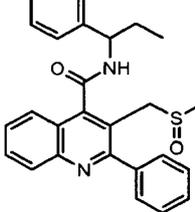
Ejemplo de referencia 17. 3-[(isopropilsulfonyl)metil]-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida

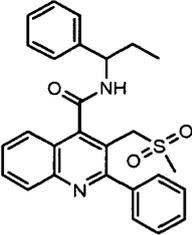
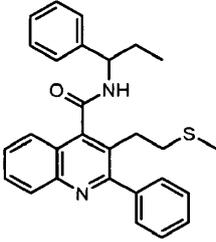
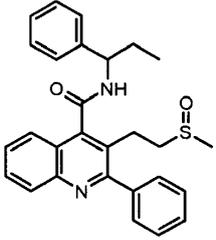
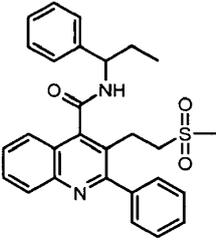
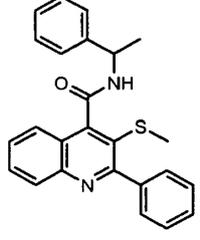


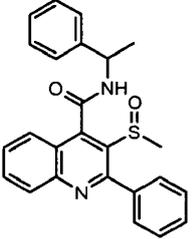
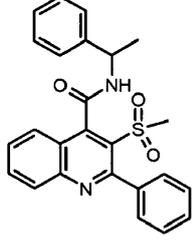
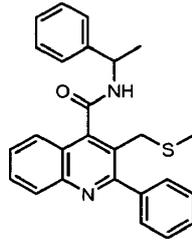
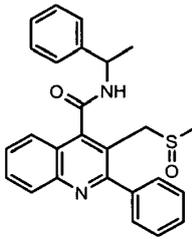
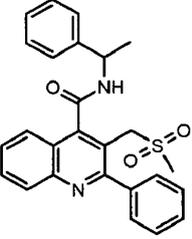
Este compuesto se aisló como producto secundario en la preparación de 3-[(isopropiltio)metil]-2-fenil-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida (Ejemplo de referencia 13). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 52 °C) δ 8,11 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,88 - 7,25 (m, 14H), 5,28 - 5,15 (m, 1H), 4,76 - 4,51 (m, 2H), 2,61 - 2,43 (m, 1H), 2,21 - 1,88 (m, 2H), 1,09 - 0,86 (m, 9H); HRMS m/z 487,2008, calculado 487,2055.

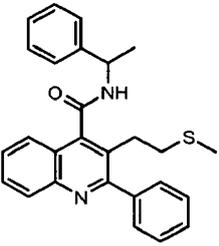
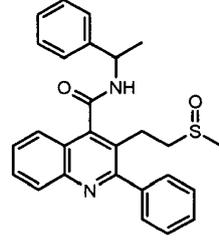
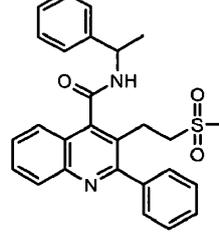
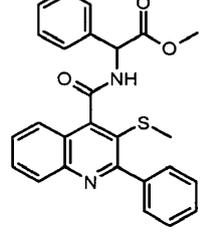
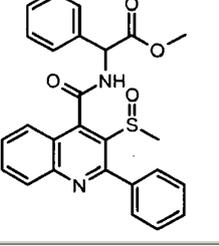
35

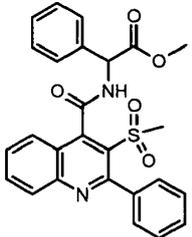
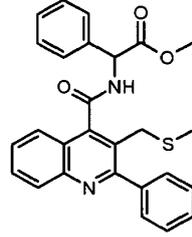
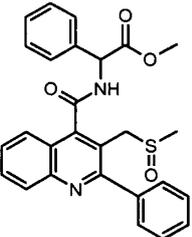
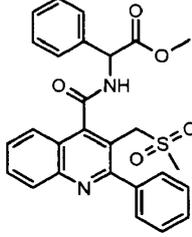
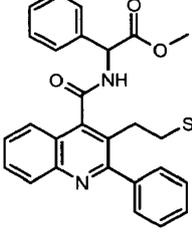
Tabla 1

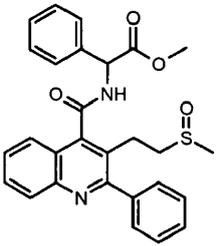
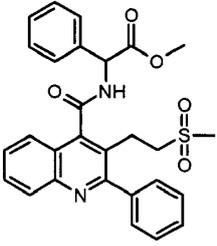
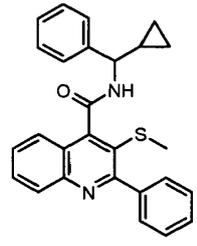
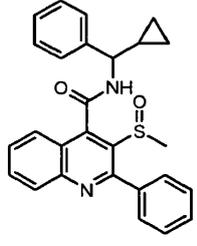
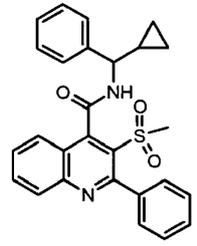
Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
18			3-(metiltio)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida
19			3-(metilsulfinil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida
20			3-(metilsulfonil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida
21			3-(metiltiometil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida
22			3-(metilsulfinilmetil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida

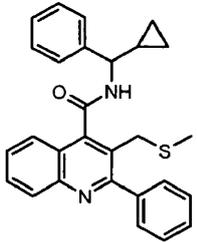
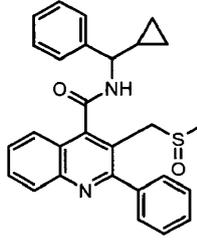
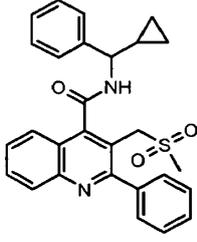
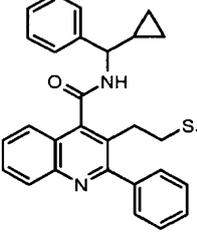
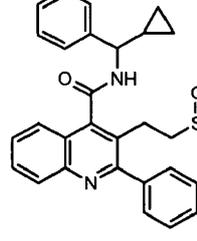
Ejemplo de referencia	Estructura	Nombre
23		3-(metilsulfonilmetil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida
24		3-(2-(metiltio)etil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida
25		3-(2-(metilsulfinil)etil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida
26		3-(2-(metilsulfonil)etil)-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida
27		3-(metiltio)-2-fenil-N-(1-feniletil)quinolina-4-carboxamida

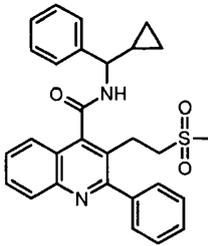
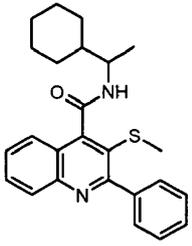
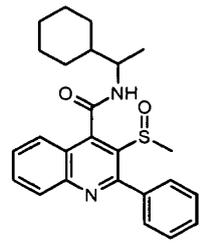
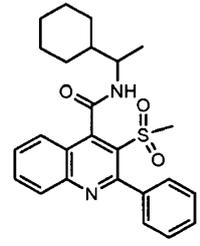
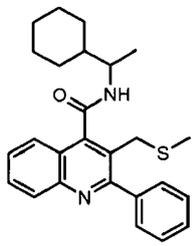
Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
28			3-(metilsulfinil)-2-fenil-N-(1-feniletil)quinolina-4-carboxamida
29			3-(metilsulfonil)-2-fenil-N-(1-feniletil)quinolina-4-carboxamida
30			3-(metiltiometil)-2-fenil-N-(1-feniletil)quinolina-4-carboxamida
31			3-(metilsulfinilmetil)-2-fenil-N-(1-feniletil)quinolina-4-carboxamida
32			3-(metilsulfonilmetil)-2-fenil-N-(1-feniletil)quinolina-4-carboxamida

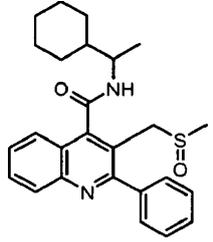
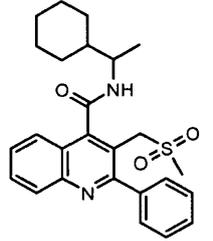
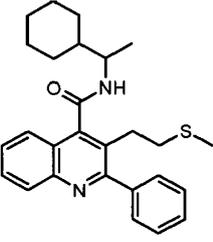
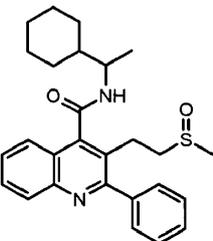
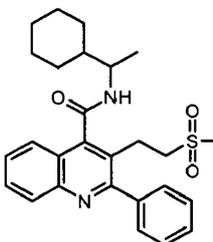
Ejemplo de referencia	Estructura	Nombre
33		3-(2-(metiltio)etil)-2-fenil-N-(1-feniletil)quinolina-4-carboxamida
34		3-(2-(metilsulfinil)etil)-2-fenil-N-(1-feniletil)quinolina-4-carboxamida
35		3-(2-(metilsulfonil)etil)-2-fenil-N-(1-feniletil)quinolina-4-carboxamida
36		2-(3-(metiltio)-2-fenilquinolina-4-carboxamido)-2-feniletanoato de metilo
37		2-(3-(metilsulfinil)-2-fenilquinolina-4-carboxamido)-2-feniletanoato de metilo

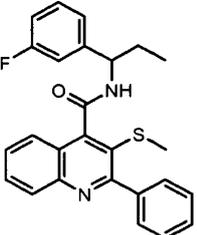
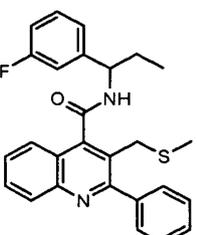
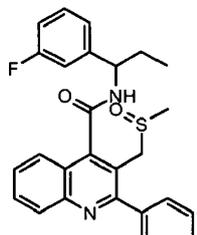
Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
38			2-(3-(metilsulfonyl)-2-fenilquinolina-4-carboxamido)-2-feniletanoato de metilo
39			2-(3-(metiltiometil)-2-fenilquinolina-4-carboxamido)-2-feniletanoato de metilo
40			2-(3-(metilsulfinilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamido)-2-feniletanoato de metilo
41			2-(3-(metilsulfonylmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamido)-2-feniletanoato de metilo
42			2-(3-(2-(metiltio)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamido)-2-feniletanoato de metilo

Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
43			2-(3-(2-(metilsulfinil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamido)-2-feniletanoato de metilo
44			2-(3-(2-(metilsulfonyl)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamido)-2-feniletanoato de metilo
45			N-(ciclopropil(fenil)metil)-3-(metiltio)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
46			N-(ciclopropil(fenil)metil)-3-(metilsulfinil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
47			N-(ciclopropil(fenil)metil)-3-(metilsulfonyl)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

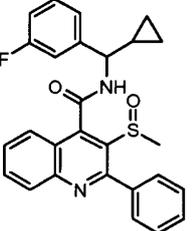
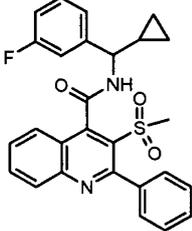
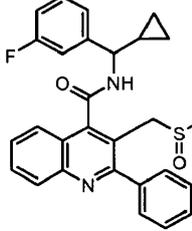
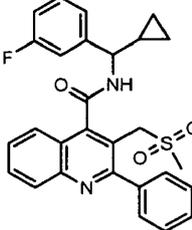
Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
48			N-(ciclopropil(fenil)metil)-3-(metiltiometil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
49			N-(ciclopropil(fenil)metil)-3-(metilsulfinilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
50			N-(ciclopropil(fenil)metil)-3-(metilsulfonilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
51			N-(ciclopropil(fenil)metil)-3-(2metiltio)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
52			N-(ciclopropil(fenil)metil)-3-(2-(metilsulfinil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

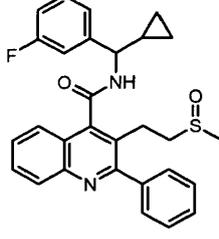
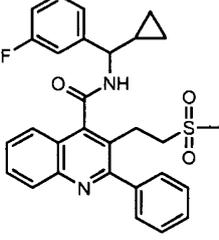
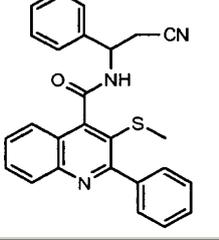
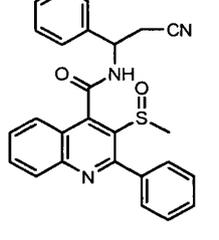
Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
53			N-(ciclopropil(fenil)metil)-3-(2metilsulfonil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
54			N-(1-ciclohexyletil)-3-(methyltio)-2-fenilquinolina-4-carboxamide
55			N-(1-ciclohexiletil)-3-(metilsulfinil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
56			N-(1-ciclohexiletil)-3-(metilsulfonil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
57			N-(1-ciclohexiletil)-3-(metiltiometil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

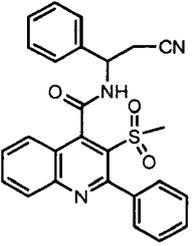
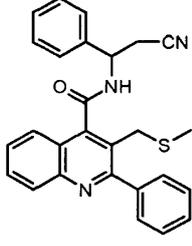
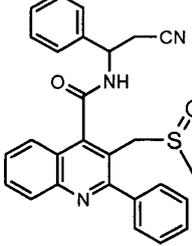
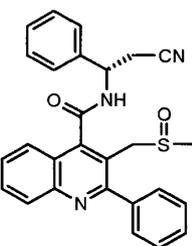
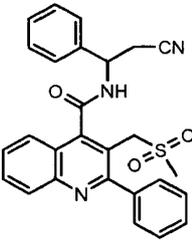
Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
58			N-(1-ciclohexiletil)-3-(metilsulfinilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
59			N-(1-ciclohexiletil)-3-(metilsulfonilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
60			N-(1-ciclohexiletil)-3-(2-(metiltio)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
61			N-(1-ciclohexiletil)-3-(2-(metilsulfinil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
62			N-(1-ciclohexiletil)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

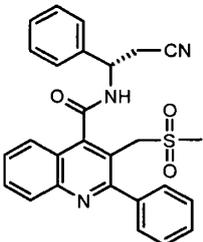
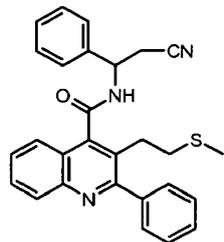
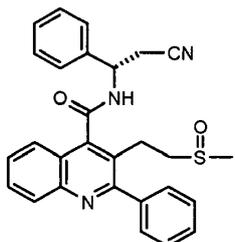
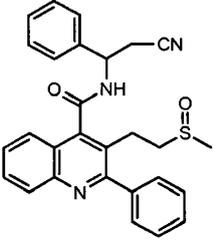
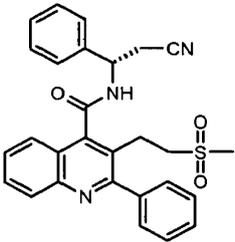
Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
63			N-(1-(3-fluorofenil)propil)-3-(metiltio)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
64			N-(1-(3-fluorofenil)propil)-3-(metilsulfinil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
65			N-(1-(3-fluorofenil)propil)-3-(metilsulfonil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
66			N-(1-(3-fluorofenil)propil)-3-(metiltiometil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
67			N-(1-(3-fluorofenil)propil)-3-(metilsulfinilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
68			N-(1-(3-fluorofenil)propil)-3-(metilsulfonilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
69			N-(1-(3-fluorofenil)propil)-3-(2-(metiltio)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
70			N-(1-(3-fluorofenil)propil)-3-(2-(metilsulfinil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
71			N-(1-(3-fluorofenil)propil)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
72			N-(ciclopropil(3-fluorofenil)metil)-3-(metiltio)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
73			N-(ciclopropil(3-fluorofenil)metil)-3-(metilsulfinil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
74			N-(ciclopropil(3-fluorofenil)metil)-3-(metilsulfonyl)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
75			N-(ciclopropil(3-fluorofenil)metil)-3-(metiltiometil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
76			N-(ciclopropil(3-fluorofenil)metil)-3-(metilsulfinilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
77			N-(ciclopropil(3-fluorofenil)metil)-3-(metilsulfonylmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

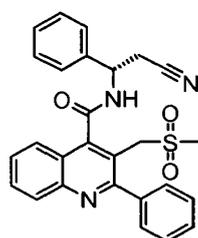
Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
78			N-(ciclopropil(3-fluorofenil)metil)-3-(2-(metiltio)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
79			N-(ciclopropil(3-fluorofenil)metil)-3-(2-(metilsulfinil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
80			N-(ciclopropil(3-fluorofenil)metil)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
81			N-(2-ciano-1-feniletil)-3-(metiltio)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
82			N-(2-ciano-1-feniletil)-3-(metilsulfinil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

Ejemplo referencia	de	Estructura	Nombre
83			N-(2-ciano-1-feniletíl)-3-(metilsulfonil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
84			N-(2-ciano-1-feniletíl)-3-(metiltiometil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
85			N-(2-ciano-1-feniletíl)-3-(metilsulfinilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
86			N-((S)-2-ciano-1-feniletíl)-3-(metilsulfinilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
87			N-(2-ciano-1-feniletíl)-3-(metilsulfonilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

Ejemplo de referencia	Estructura	Nombre
88		N-((S)-2-ciano-1-feniletíl)-3-(metilsulfonilmetil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
89		N-(2-ciano-1-feniletíl)-3-(2-(metiltio)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
90		N-((S)-2-ciano-1-feniletíl)-3-(2-(metilsulfinil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
91		N-(2-ciano-1-feniletíl)-3-(2-(metilsulfinil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida
92		N-((S)-2-ciano-1-feniletíl)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

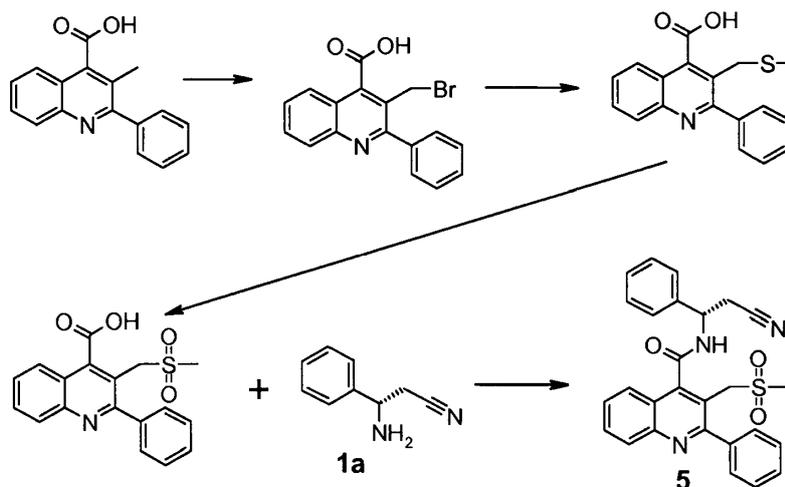
Ejemplo de referencia	de	Estructura	Nombre
93			N-(2-ciano-1-feniletíl)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-2-fenilquinolina-4-carboxamida

Ejemplo de referencia 88. N-[(1S)-2-ciano-1-feniletíl]-3-[(metilsulfonil)metil]-2-fenilquinolina-4-carboxamida (5)

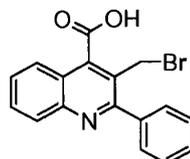


5

El compuesto del Ejemplo de referencia 88 se preparó de acuerdo con el Esquema siguiente:



(a) Ácido 3-(bromometil)-2-fenilquinolina-4-carboxílico



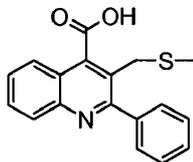
10

A una solución de ácido 3-metil-2-fenilquinolina-4-carboxílico (1,5 g, 5,7 mmol) y N-bromosuccinimida (1,52 g, 8,5 mmol) en tetracloruro de carbono (25 ml) se agregó peróxido de benzoilo (aproximadamente 10 mg) y se calentó a reflujo con iluminación, usando una lámpara ultravioleta longitud de onda larga (Blak-ray modelo B100-AP, Upland, CA). Después de 4 h, se agregaron porciones adicionales de N-bromosuccinimida (750 mg, 4,2 mmol) y peróxido de benzoilo (aproximadamente 10 mg). Después de otras 2 h, la mezcla enfriada se diluyó con agua. Se agregó tiosulfato sódico (1 g), a continuación, se ajustó el pH a aproximadamente 4,0 por adición de HCl diluido y NaOH. La mezcla se diluyó adicionalmente con acetato etílico, se extrajo, y se secó

15

(MgSO₄) para dar el producto en forma de polvo de color pardo claro (1,62 g, 6,2 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 4,75 (s, 2H), LRMS *m/z* 342,0.

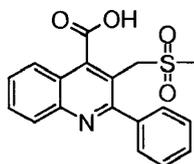
5 (b) Ácido 3-[(metilsulfanil)metil]-2-fenilquinolina-4-carboxílico



A una solución de ácido 3-(bromometil)-2-fenilquinolina-4-carboxílico (650 mg, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se agregó metanotiolato sódico (400 mg, 5,7 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró, se diluyó con solución tampón a pH 4 (40 ml) y acetato etílico (40 ml), y se extrajo. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el producto deseado en forma de aceite de color pardo, que se usó sin purificación.

10

(c) Ácido 3-[(metanosulfonil)metil]-2-fenilquinolina-4-carboxílico



Se agregó una solución de ácido 3-[(metilsulfanil)metil]-2-fenilquinolina-4-carboxílico (450 mg, 1,5 mmol) en THF (2 ml) a una solución de NaIO₄ (400 mg, 1,9 mmol) a 0 °C. Esta mezcla se agitó durante 2 h mientras se dejó calentar a temperatura ambiente, para dar una mezcla del sulfóxido y la sulfona. La mezcla se concentró y purificó por HPLC preparativa de fase inversa, a continuación, se liofilizó para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (135 mg, 0,40 mmol). ¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 8,12 - 8,09 (m, 2H), 7,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 5H), 4,89 (s, 2H), 2,73 (s, 3H); LRMS *m/z* 342,1

15

20

(d) Para preparar el compuesto del epígrafe, a una solución de ácido 3-metanosulfonilmetil-2-fenilquinolina-4-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se agregó cloruro de oxalilo (28 µl, 0,32 mmol) y dimetilformamida (aproximadamente 1 µl). Después de agitar durante 3 h, se concentró la mezcla de reacción y se disolvió nuevamente en cloruro de metileno (5 ml). Se agregaron trietilamina (135 µl, 0,97 mmol) y (S)-3-amino-3-fenil-propionitrilo (1a). Después de agitar durante 4 h, la mezcla se concentró y purificó por cromatografía preparativa de fase inversa, usando una elución de gradiente de agua y acetonitrilo, con ácido trifluoroacético al 0,1%. Después de la liofilización, se obtuvo el producto deseado con la sal de trifluoroacetato (8 mg, 0,017 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 11H), 5,60 (s, 1H), 4,96 - 4,60 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,19 (s, 3H). HRMS *m/z* 470,1507, calculado para C₂₇H₂₃N₃O₃S 470,1538.

25

30

Ensayos biológicos

35 Actividad de unión del Receptor NK-3:

En general, la actividad de unión de NK-3r se puede evaluar usando ensayos realizados de la forma descrita en Krause et al., (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 310-315, 1997). Se clona el ADN complementario de NK-3r a partir de ARN del hipotálamo humano usando procedimientos convencionales. Se inserta el ADNc del receptor en un vector de expresión apropiado transfectado en una línea celular del ovario de hámster chino y se puede aislar una línea celular clónica de expresión estable, caracterizada y utilizada para los experimentos.

40

Las células se pueden cultivar en medios de cultivo de tejidos mediante técnicas conocidos por los expertos en este campo, y se pueden recuperar por centrifugación a baja velocidad. Los conglomerados celulares se pueden homogeneizar, se pueden aislar las membranas celulares totales por centrifugación a alta velocidad y se pueden suspender en solución salina tamponada. Por lo general, los ensayos de unión de los receptores se pueden llevar a cabo incubando cantidades adecuadas de preparaciones de membranas purificadas con ¹²⁵I-metilPhe7-neuroquinina B, en presencia o ausencia de compuestos de ensayo. Las proteínas de membrana se pueden cosechar por filtración rápida y la radioactividad se puede cuantificar en un contador de escintilación de placa β. Es posible distinguir la unión inespecífica de la unión específica mediante el uso de controles apropiados, y se puede determinar la afinidad de los compuestos por el receptor expresado empleando diferentes concentraciones de compuestos.

50

Preparación de membranas a partir de células CHO transfectadas con receptores NK-3 clonados:

Se clonó un gen de receptor NK-3 humano empleando métodos similares a los descritos para otros receptores NK humanos (Aharony et al., *Mol. Pharmacol.* 45:9-19, 1994; Caccese et al., *Neuropeptides* 33, 239-243, 1999). La secuencia de ADN del receptor NK-3 clonado difirió de la secuencia publicada (Buell et al., *FEBS Letts.* 299,90-95, 1992; Huang et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 184,966-972, 1992) al tener un único cambio silente de base T>C en el nucleótido 1320 de la secuencia de codificación. Dado que el cambio es silente, el gen clonado proporciona una secuencia primaria de aminoácidos para la proteína del receptor NK-3 codificada idéntica a la secuencia publicada. Se usó el ADNc del receptor para transfectar células CHO-K1 usando métodos convencionales, y se aisló y caracterizó un clon que expresó de manera estable el receptor. Se prepararon membranas plasmáticas a partir de estas células del modo publicado (Aharony et al., 1994).

Las células se cosecharon y centrifugaron para eliminar el medio. Las células conglomeradas se homogeneizaron (Brinkman Polytron, tres ciclos de 15 seg sobre hielo) en una solución tampón consistente en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), NaCl 120 mM, KCl 5 mM, EDTA 10 mM e inhibidores de proteasa (0,1 mg/ml de inhibidor de tripsina de la soja, y yodoacetamida 1 mM). El homogeneizado se centrifugó a 1000xg durante 10 min a 4 °C para eliminar los desechos celulares. Los conglomerados se lavaron una vez con solución tampón homogeneizadora. Se combinaron los sobrenadantes, que se centrifugaron a 40.000xg durante 20 min a 4 °C. El conglomerado que contuvo membranas se homogeneizó con un dispositivo Polytron como se ha descrito anteriormente. La suspensión se centrifugó a 40.000xg durante 20 min a 4 °C, se suspendió el conglomerado en solución tampón (HEPES 20 mM, pH 7,4 que contuvo MgCl₂ 3 mM, KCl 30 mM, y tiorfano 100 µM) y se determinó la concentración de proteína. A continuación, se diluyó la suspensión de membrana a 3 mg/ml con una solución tampón que contuvo BSA al 0,02%, y se congeló de forma instantánea. Las muestras se conservaron a -80 °C hasta su uso.

Ensayo de la Actividad de Unión del Receptor NK-3

Se modificó un ensayo de unión del receptor con [¹²⁵I]-MePhe7-NKB a partir del ensayo descrito por Aharony et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 274:1216-1221, 1995.

Se llevaron a cabo experimentos de competición en 0,2 ml de solución tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, MnCl₂ 4 mM, tiorfano 10 µM, pH 7,4) que contuvo membranas (2 µg de proteína/reacción), competidores analizados y [¹²⁵I]-MePhe7NKB (0,2 nM). Se utilizó un ligando homólogo no marcado (0,5 µM) para definir la unión inespecífica. Se llevaron a cabo incubaciones a 25 °C durante 90 min. El ligando unido al receptor se aisló por filtración al vacío en una Cosechadora Packard sobre placas de GF/C pre-empapadas con BSA al 0,5%. Las placas se lavaron con Tris 0,02 M a pH 7,4. La computación de las constantes de unión en equilibrio (K_D y K_i), densidad del receptor (B_{max}), y el análisis estadístico se llevaron a cabo de la forma descrita anteriormente (Aharony et al., 1995) usando software GraphPad Prism o IDBS XLfit.

Actividad NK-3 Funcional:

Por lo general, la actividad NK-3 funcional se puede evaluar usando ensayos de movilización del calcio en líneas celulares que expresan NK-3r estables. La movilización del calcio inducida por el agonista de la metilPhe7-neuroquinina B se puede monitorizar usando un instrumento FLIPR (Molecular Devices) de la forma descrita por el fabricante. Los agonistas se pueden agregar a las células y se pueden registrar las respuestas fluorescentes de manera continua durante periodos de hasta 5 min. Las acciones de los antagonistas se pueden evaluar pre-incubando las células antes de la administración del agonista de la metilPhe7-neuroquinina B. La acción de los agonistas se puede evaluar observando su actividad intrínseca en un sistema de esta clase.

Ensayo de la Actividad NK-3 Funcional:

Células CHO que expresaron el receptor NK-3 se mantuvieron en medio de cultivo (medio F12 de Ham, 10% FBS, L-glutamina 2 mM, y 50 mg/ml de Higromicina B). El día anterior al ensayo, las células se dispusieron en placas de 384 pocillos en medio Ultraculture (Cambrex Bio Science) con L-glutamina 2 mM para alcanzar una confluencia de 70-90%. Para cuantificar la movilización de calcio inducida por el receptor NK-3, las células se lavaron en primer lugar con solución tampón de ensayo consistente en Solución Salina Equilibrada de Hank, HEPES 15 mM, y probenecida 2,5 mM a pH 7,4. A continuación, las células se cargaron con tinción Fluo4/AM (4,4 µM) en solución tampón de ensayo. Las células se incubaron durante una hora y, seguidamente, se lavaron con solución tampón de ensayo, se expusieron a senktida 0,02 - 300 nM y se registró la respuesta fluorescente usando un instrumento FLIPR (Molecular Devices Corporation). Para cuantificar el antagonismo de la respuesta agonista, se pre-incubaron las células con concentraciones variables del compuesto de ensayo durante 2-20 min y, a continuación, se expusieron a senktida 2 nM, una concentración que solo desencadena una respuesta máxima de calcio de aproximadamente 70%. Los datos obtenidos se analizaron usando software XLfit (fabricante IDBS) para determinar los valores de CE₅₀ y CI₅₀.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El compuesto 3-[(metilsulfinil)metil]-2-fenil-N-(1-fenilpropil)quinolina-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto según la reivindicación 1, que es 3-[(metilsulfinil)metil]-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolina-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 3. Una composición farmacéutica que comprende un diluyente, lubricante o vehículo farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2.
- 15 4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para usar en el tratamiento o la profilaxis de la depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatorio, vómitos, pre-eclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con un exceso de gonadotropinas o andrógenos, incluida la dismenorrea, la hiperplasia prostática benigna, el cáncer de próstata o el cáncer de testículo.