

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 342**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01) **C07K 5/06** (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2009 E 09707360 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2241564**

54 Título: **Derivado de 3,8-diaminotetrahidroquinolina**

30 Prioridad:

08.02.2008 JP 2008029781
28.10.2008 JP 2008277044

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

02.06.2014

73 Titular/es:

ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
10-11, NIHONBASHI KOBUNA-CHO
CHUO-KU, TOKYO 103-8351, JP

72 Inventor/es:

WATANABE, TAKESHI;
TERAUCHI, MASARU;
NAGASAWA, MASAOKI;
TANAKA, KOUICHIROU y
WASHIDUKA, MASATAKA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 464 342 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

Derivado de 3,8-diaminotetrahydroquinolina

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una potente actividad agonista sobre un receptor secretagogo de la hormona de crecimiento, y el uso del compuesto como un fármaco.

10 Técnica antecedente

Los documentos WO 99/09991 y WO 92/16524 desvelan compuestos que tienen una actividad liberadora de la hormona de crecimiento. En la década de 1970, se descubrió una sustancia que tenía una ligera actividad liberadora de la hormona de crecimiento (GH), entre los derivados opiáceos peptídicos (Documento no Patente 1). A partir de entonces, se sintetizaron más secretagogos de la hormona de crecimiento (GHS) peptídicos (Documento no Patente 2). En la década de 1990, se sintetizó un grupo de GHS no peptídicos que presentaban actividad liberadora de GH tras su administración vía oral (Documento no Patente 3). Colectivamente, GHS se refiere a una familia de compuestos peptídicos y no peptídicos que tienen una actividad de liberación de GH. Los estudios del mecanismo de acción de los mismos revelaron que los GHS estimulan la liberación de GH uniéndose al receptor secretagogo de la GH (GH-R), lo que los diferencia de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) (Documento no Patente 2).

En 1996, se identificó el GH-R por clonación de expresión utilizando un GHS no peptídico y se descubrió que era un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) basándose en la estructura primaria. Sin embargo, el GH-R era un receptor huérfano del que no se había identificado su ligando endógeno (Documento no Patente 4).

En 1999, se llevó a cabo una búsqueda del ligando endógeno utilizando una línea celular que expresaba establemente el GH-R, controlando el aumento del nivel intracelular de Ca^{2+} . Como resultado, se aisló en el estómago, una sustancia que mostraba una potente actividad de liberación de GH y se denominó Grelina (Documento no Patente 5). La grelina se sintetiza en forma prepro compuesta por 117 restos de aminoácidos y se segrega como un péptido compuesto por 28 restos de aminoácidos después de su procesado. El tercer resto de serina (Ser3) en el extremo N está esterificado con ácido octanoico (un ácido graso), y un péptido derivado de los primeros cuatro aminoácidos incluyendo la serina esterificada en el extremo N muestra actividad fisiológica (Documentos no Patentes 5 y 6).

La grelina se expresa predominantemente en el estómago y también se expresa en el tracto intestinal, páncreas, e hipotálamo (Documento no Patente 5). En el momento presente, se sabe que el GHS-R, que es un receptor grelina, tiene dos subtipos (1a, 1b). El subtipo 1b carece de una parte del extremo C de 1a y de hecho no funciona, mientras que el subtipo 1a está ampliamente distribuido en muchos órganos incluyendo el hipotálamo, hipófisis, estómago, tracto intestinal, corazón, pulmón, páncreas y tejido adiposo (Documentos no Patentes 7 a 9).

La grelina tiene múltiples funciones fisiológicas, además de la actividad liberadora de GH por la hipófisis, tales como una potente actividad orexígena, regulación del metabolismo energético, efectos protectores cardiovasculares y estimulación de la motilidad gástrica y secreción ácida gástrica.

La grelina, que muestra una potente actividad liberadora de GH (Documentos no Patentes 5 y 10), es un agente terapéutico útil en el tratamiento de la baja estatura, que es una enfermedad que cursa con deficiencia en la GH. Además, se cree que es una hormona estrechamente relacionada con el envejecimiento así como con el crecimiento. De hecho, un descenso de la secreción de GH produce pérdida de la masa muscular y ósea que da como resultado una disminución de la QOL en la vejez. Por lo tanto, se espera que la actividad liberadora de GH de la grelina mejore las disfunciones relacionadas con la GH, sugiriendo que la grelina es útil como agente profiláctico y terapéutico del envejecimiento.

La grelina es el único factor humoral que muestra una potente actividad orexígena por administración vía oral (Documento no Patente 11). En el ser humano, el nivel en sangre de grelina es alto durante el ayuno y disminuye después de las comidas. Por tanto, se cree que la grelina es una hormona que inicia la ingesta de comida (Documento no Patente 12). Se ha dilucidado que la señal del hambre se transmite al centro del hambre por vías aferentes de los nervios vagales desde el estómago (Documento no Patente 13). Se espera que la potente actividad orexígena mejore los trastornos alimentarios tales como la anorexia nerviosa, sugiriendo que la grelina es un agente terapéutico útil para los mismos.

Las administraciones diarias subcutáneas de grelina producen una ganancia de peso considerable y un aumento en el peso del tejido adiposo, aunque la ingesta de comida permanezca virtualmente sin cambios (Documento no Patente 14). Además, las administraciones subcutáneas de grelina a altas dosis producen el aumento del cociente respiratorio, lo que sugiere un aumento de la masa grasa y la supresión por la grelina de la utilización de la grasa corporal (Documento no Patente 14). Por tanto, la grelina está estrechamente relacionada con la regulación del

metabolismo de la grasa periférica y tiene una función en la regulación del metabolismo energético.

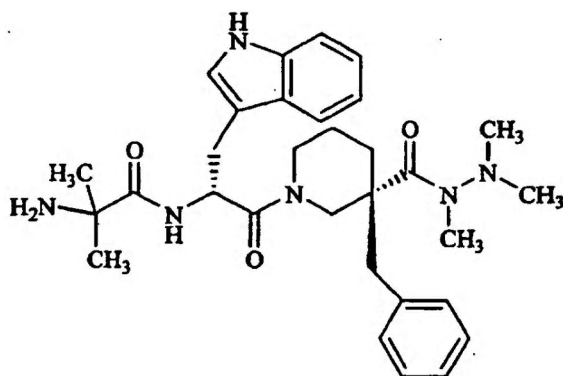
5 Como se describe anteriormente, la grelina muestra efectos anabólicos, efectos orexígenos, y efectos reguladores del metabolismo energético, que se asocian con la activación de la ruta GH-IGF1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1) por su actividad liberadora de GH. Por lo tanto, la grelina es útil como, por ejemplo, agente terapéutico para la caquexia (es decir, enfermedades sistémicas debilitantes que implican anorexia, pérdida de peso, pérdida de masa muscular, pérdida de grasa, descenso de fuerza muscular, etc.) producida por el cáncer, envejecimiento, fallo cardíaco grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección, enfermedad inflamatoria, etc.; y un agente terapéutico para mejorar la hipostenia producida por la anorexia en el transcurso de la quimioterapia (un fármaco, por ejemplo, un agente anticáncer) y radioterapia.

10 La grelina tiene efectos cardiovasculares positivos (Documentos no Patentes 15 y 16). La administración intravenosa de grelina en pacientes con fallo cardíaco crónico reduce la presión sanguínea y aumenta el gasto cardíaco sin variar la frecuencia cardíaca, lo que indica claramente una mejoría de las funciones cardíacas. En un modelo de fallo cardíaco post infarto, la grelina muestra una mejoría de las funciones cardíacas y de las alteraciones por hiponutrición (caquexia). Esto indica la utilidad de la grelina como agente terapéutico para el fallo cardíaco (Documento no Patente 17).

20 La grelina estimula la motilidad gástrica por medio de los nervios vagales (Documento no Patente 18). Se espera que esta función proporcione un agente terapéutico para una enfermedad que implique un trastorno de la motilidad gástrica tal como íleo paralítico postoperatorio o la gastroparesia diabética.

25 Como se ha descrito anteriormente, la grelina o un agonista del GHS-R es útil como agente terapéutico para la baja estatura; un agente terapéutico para el envejecimiento; un agente terapéutico para un trastorno alimentario tal como la anorexia nerviosa; un agente terapéutico para la caquexia producida por el cáncer, el envejecimiento, el fallo cardíaco grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección, enfermedad inflamatoria, etc.; un agente terapéutico para mejorar la anorexia en el transcurso de la quimioterapia (un fármaco, por ejemplo, un agente anticáncer) y radioterapia; un agente terapéutico para el fallo cardíaco; y un agente terapéutico para el íleo paralítico postoperatorio o la gastroparesia diabética.

30 Se ha investigado la grelina o un agonista del GHS-R desde las perspectivas mencionadas anteriormente, (Documentos Patentes 1 y 2). De hecho, se sabe que el hidrocloreto de anamorelina representado por la siguiente fórmula es un agente útil para mejorar la caquexia (Documento Patente 2).



35 **hidrocloreto de anamorelina**

Se ha informado de un agente activador de glucoquinasa que es un compuesto que tiene una estructura dipeptídica (Documento Patente 3). Sin embargo, el documento no desvela los compuestos de la presente invención.

40 Documentación de la técnica relacionada

[Documento Patente 1]

JP-B-1996-814

[Documento Patente 2]

45 JP-A-2003-527338

[Documento Patente 3]

WO 2008/116107A2

[Documento no Patente 1]

Bowers C.Y., y col., Endocrinology 106, 663-667, 1980

50 [Documento no Patente 2]

- Bowers C.Y., y col., *Endocrinology* 114, 1537-1545, 1984
[Documento no Patente 3]
Patchett A.A., y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU* 92, 7001-7005, 1995
[Documento no Patente 4]
5 Howard A.D., y col., *Science* 273, 974-977, 1996
[Documento no Patente 5]
Kojima M., y col., *Nature* 402, 656-660, 1999
[Documento no Patente 6]
10 Bednarek M.A., y col., *J. Med. Chem.* 43, 4370-4376, 2000
[Documento no Patente 7]
Date Y., y col., *Endocrinology* 141, 4255-4261, 2000
[Documento no Patente 8]
Smith R.G., y col., *Endocrine Reviews* 18, 621-645, 1997
[Documento no Patente 9]
15 Shuto Y., y col., *Life Sci.* 68, 991-996, 2001
[Documento no Patente 10]
Date Y., y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun* 275, 477-480, 2000
[Documento no Patente 11]
20 Nakazato M., y col., *Nature* 409, 194-198, 2001
[Documento no Patente 12]
Ariyasu H., y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4753-4758, 2001
[Documento no Patente 13]
Date Y., y col., *Gastroenterology* 123, 1120-1128, 2002
[Documento no Patente 14]
25 Tschop M., y col., *Nature* 407, 908-913, 2000
[Documento no Patente 15]
Nagaya N., y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5854-5859, 2001
[Documento no Patente 16]
30 Okumura H., y col., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 39, 779-783, 2002
[Documento no Patente 17]
Nagaya N., y col., *Circulation* 104, 1430-1435, 2001
[Documento no Patente 18]
Masuda Y., y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 276, 905-908, 2000

35 **Divulgación de la invención**

Problemas a Resolver por la Invención

40 Sin embargo, los agentes convencionales para mejorar la caquexia o trastornos similares muestran una actividad agonista insatisfactoria sobre el GHS-R, seguridad, etc., y no se ha presentado en el mercado ningún agente eficaz para mejorar la caquexia o trastornos similares.

45 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una potente actividad agonista sobre el GHS-R y que sea útil como agente terapéutico para las enfermedades sistémicas debilitantes tales como la caquexia.

Medios para Resolver los Problemas

50 Los presentes inventores han sintetizado una variedad de compuestos que tienen el esqueleto de la 3-aminotetrahydroquinolina y han investigado la actividad farmacológica de los mismos. Como resultado, los inventores han descubierto que los derivados de la 3,8-diaminotetrahydroquinolina representados por la fórmula (1) siguiente muestran una actividad agonista sobre el GH-R de 10 hasta 1.000 veces más potente con respecto a la que muestran los compuestos desvelados en el Documento Patente 1 y tienen un grupo no amino en la posición 8 del esqueleto de la tetrahydroquinolina, y tienen una alta seguridad, y por tanto son agentes terapéuticos útiles para las
55 enfermedades sistémicas debilitantes. La presente invención se ha conseguido en base a este hallazgo.

Por consiguiente, un derivado de 3,8-diaminotetrahydroquinolina representado por la fórmula (1):

60 (donde R⁸ y R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo formilo, o un grupo alcanilo C2 a C6 opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno; o R⁸ y R⁹ pueden unirse al átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno;
Ar representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que tiene uno o dos elementos seleccionados entre S, N y O, o un grupo heterocíclico aromático condensado
65 formado entre un anillo de benceno y un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros que tiene uno o dos elementos seleccionados entre S, N y O (donde los grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos aromáticos pueden

estar sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6, o un grupo alcoxi C1 a C6);

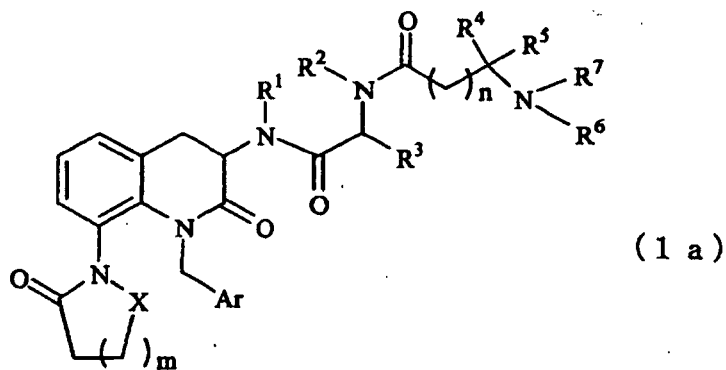
R^1 y R^2 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^3 representa un grupo alquilo C1 a C6 (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo metililo o benciloxi), un grupo fenilo, un grupo fenil-alquilo C_{1-4} , o un grupo indolil-alquilo C_{1-4} (estando el grupo fenilo o el grupo indolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1 a C6, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C1 a C6);

n es un número de 0 o 1;

R^4 y R^5 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo fenilo, un grupo benciloxi o un grupo hidroxifenilo), o R^4 o R^5 , y R^6 o R^7 pueden unirse al átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina (estando el anillo de pirrolidina o el anillo de piperidina opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo); y

R^6 y R^7 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6) o una sal del mismo, se desvela por lo que la presente invención proporciona aquellos compuestos entre los compuestos representados por la fórmula (1), que se representan por la fórmula (1a):



(donde X representa CH_2 , $C=O$, $CH-OR$, $CH-SR$ o $CH-NRR'$; m es un número de 1 o 2; R y R' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico; y Ar , n , y R^1 a R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) se prefieren particularmente, ya que muestran una potente actividad agonista sobre GHS-R y una elevada seguridad.

La presente invención también proporciona un fármaco que contiene el derivado de 3,8-diaminotetrahydroquinolina (1), o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el derivado de 3,8-diaminotetrahydroquinolina (1), o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona el uso del derivado 3,8-diaminotetrahydroquinolina (1) o una sal del mismo, para producir un agente terapéutico para una enfermedad sistémica debilitante.

La presente invención también desvela un método de tratamiento de una enfermedad sistémica debilitante, que comprende la administración, a un sujeto que necesita del mismo, de una cantidad eficaz del derivado de la 3,8-diaminotetrahydroquinolina (1) o una sal del mismo.

40 Efectos de la invención

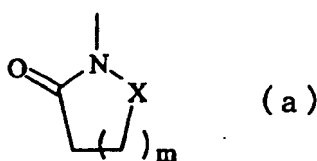
El compuesto de la presente invención o una sal del mismo muestra una potente actividad agonista de GH-R y una alta seguridad y es útil como, por ejemplo, los siguientes agentes: un agente terapéutico para la baja estatura; un agente terapéutico para el envejecimiento; un agente terapéutico para un trastorno alimentario tal como la anorexia nerviosa; un agente terapéutico para la caquexia producida por el cáncer, el envejecimiento, el fallo cardíaco grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección, enfermedad inflamatoria, etc.; un agente terapéutico para mejorar la anorexia en el transcurso de la quimioterapia (por ejemplo, un agente anticáncer) y radioterapia; un agente terapéutico para el fallo cardíaco; y un agente terapéutico para el íleo paralítico postoperatorio o la gastroparesia diabética.

Modos de Realizar la Invención

5 En la fórmula (1), el grupo alquilo C1 a C6 representado por R⁸ o R⁹ puede ser lineal o ramificado, y se prefiere un grupo alquilo C1 a C4. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. De estos, se prefieren particularmente metilo, etilo e isopropilo. Los ejemplos del grupo alcanoilo C2 a C6 que pueden estar sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno incluyen acetilo, propionilo, butirilo, cloropropionilo, clorobutirilo y trifluoroacetilo.

10 Los ejemplos del anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros formado a través de la unión de R⁸ y R⁹ con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen anillos heterocíclicos saturados o insaturados que tienen un átomo de nitrógeno. Los ejemplos específicos incluyen un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidinona, un anillo de succinimida, un anillo de piperidinona, un anillo de glutarimida y un anillo de pirrol. De estos se prefieren anillos heterocíclicos saturados.

15 Los ejemplos de anillos heterocíclicos más preferidos incluyen aquellos que tienen la siguiente estructura (a):



20 (donde X y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

En la estructura (a), m es particularmente preferiblemente 1.

25 Los ejemplos del anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros representado por Ar y que tiene uno o dos elementos seleccionados entre S, N y O incluyen tienilo, furilo, tiazolilo, pirrolilo, piridilo, imidazolilo y pirimidinilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático condensado formado entre un anillo de benceno y el anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que se ha mencionado anteriormente incluyen benzotienilo, benzofurilo, indolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo y benzoimidazolilo.

30 Los grupos fenilo, naftilo o heterocíclico aromático representados por Ar pueden estar sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6, o un grupo alcoxi C1 a C6. Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo y un átomo de yodo. El grupo alquilo C1 a C6 puede ser lineal o ramificado y es más preferiblemente a grupo alquilo C1 a C4. Los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. De estos, se prefieren particularmente metilo, etilo y n-propilo. El grupo alcoxi C1 a C6 alcoxi puede ser lineal o ramificado y es más preferiblemente un grupo alcoxi C1 a C3. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propiloxi e isopropiloxi. De estos, se prefiere particularmente metoxi.

40 Entre estos grupos son más preferidos Ar, fenilo, piridilo, tienilo y furilo, siendo fenilo, piridilo y tienilo incluso más preferidos, siendo tienilo particularmente preferido.

Los ejemplos del grupo representado por R¹ o R² incluyen un átomo de hidrógeno y un grupo metilo. De estos, se prefiere particularmente un átomo de hidrógeno.

45 El grupo alquilo C1 a C6 representado por R³ puede ser lineal o ramificado y es preferiblemente un grupo alquilo C1 a C4. Los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. De estos, se prefiere particularmente isobutilo. El grupo alquilo puede estar sustituido por un grupo metililo o benciloxi.

50 Los ejemplos del grupo fenil-alquilo C₁₋₄ representado por R³ incluyen bencilo y feniletilo. Los ejemplos del grupo indolil-alquilo C₁₋₄ incluyen indolilmetilo y indoliletilo. El grupo fenilo, el grupo fenil-alquilo C₁₋₄ o el grupo indolil-alquilo C₁₋₄ representado por R³ puede estar sustituido por un grupo alquilo C1 a C6, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C6. Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo y un átomo de yodo. El grupo alquilo C1 a C6 puede ser lineal o ramificado y es preferiblemente un grupo alquilo C1 a C4. Los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. De estos, se prefieren particularmente metilo, etilo y n-propilo. El grupo alcoxi C1 a C6 puede ser lineal o ramificado y es preferiblemente un grupo alcoxi C1 a C3. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propiloxi e isopropiloxi. De estos, se prefiere particularmente metoxi.

60

R^3 es preferiblemente un grupo alquilo C1 a C6, un grupo bencilo o un grupo indolilmetilo (estando el grupo indolilo opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno del mismo con un grupo alquilo C1 a C6). De estos, son más preferidos isobutilo, bencilo e indolilmetilo, siendo isobutilo particularmente preferido.

5 El "n" es un número de 0 o 1, siendo 0 particularmente preferido.

El grupo alquilo C1 a C6 representado por R^4 o R^5 puede ser lineal, ramificado o cíclico y es preferiblemente un grupo alquilo C1 a C4. Los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y ciclobutilo. De estos, se prefieren particularmente metilo, etilo, n-propilo y ciclobutilo.

10 El grupo alquilo puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo fenilo, un grupo benciloxi o un grupo hidroxifenilo. Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de cloro y un átomo de flúor. El grupo alcoxi puede ser lineal o ramificado, y los ejemplos incluyen metoxi, etoxi e isopropiloxi.

15 R^4 o R^5 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico. En particular, se prefieren los casos en los que tanto R^4 como R^5 son metilo o etilo, y en los que un grupo ciclobutilo formado a partir de R^4 y R^5 .

20 Con respecto a R^3 , R^4 , y R^5 , se prefiere particularmente el caso en el que R^3 es un grupo alquilo C4, y cada uno de R^4 y R^5 , que pueden ser idénticos a o diferentes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

25 R^4 o R^5 , y R^6 o R^7 pueden unirse al átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina. El anillo de pirrolidina o el anillo de piperidina pueden estar sustituido por un grupo hidroxilo.

El grupo alquilo C1 a C6 representado por R^6 y R^7 puede ser lineal o ramificado y es preferiblemente un grupo alquilo C1 a C4. Los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. De estos, se prefieren particularmente metilo, etilo y n-propilo.

30 Preferiblemente de forma particular, cada uno de R^6 y R^7 es un átomo de hidrógeno.

El grupo alquilo C1 a C6 representado por R o R' puede ser lineal, ramificado o cíclico y es preferiblemente un grupo alquilo C1 a C4. Los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y ciclobutilo. De estos, se prefieren particularmente metilo, etilo, n-propilo y ciclobutilo.

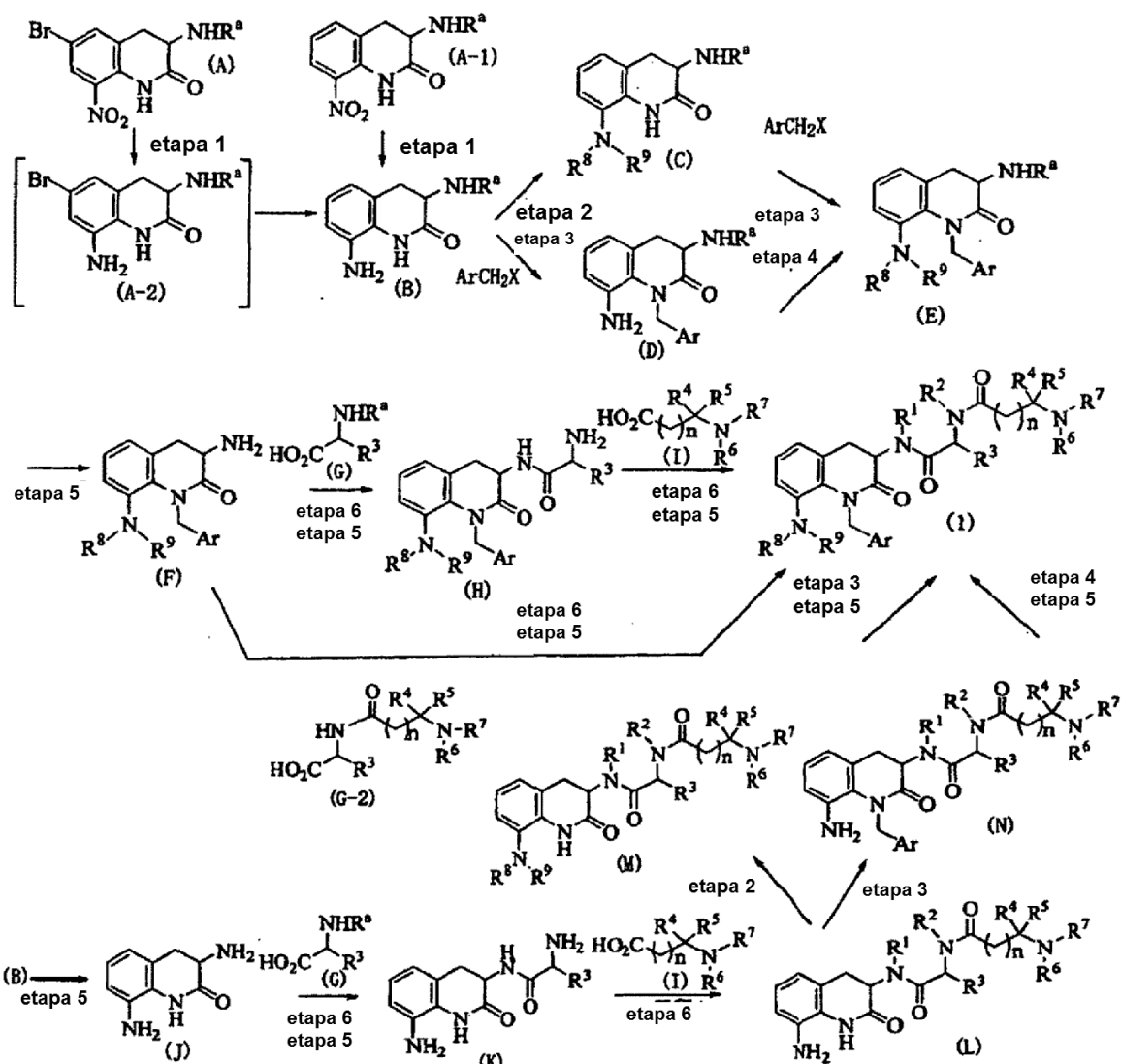
35 Preferiblemente de forma particular, cada uno de R y R' es un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente de forma particular, X es CH_2 , $\text{C}=\text{O}$ o CH-OH .

40 No se impone ninguna limitación particular sobre la sal del compuesto (1) de la presente invención, siempre que la sal sea una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, succinatos, lactatos, tartratos, maleatos, fumaratos, mandelatos y metanosulfonatos.

45 El compuesto (1) de la presente invención, o una sal del mismo, también incluye un hidrato y un solvato del mismo. Puesto que el compuesto (1) de la presente invención tiene uno o una pluralidad de átomos de carbono asimétricos, algunos compuestos específicos tienen cada uno una pluralidad de centros quirales. El compuesto de la presente invención incluye isómeros ópticos, diastereómeros e isómeros correspondientes atribuidos a un impedimento estérico. En la presente invención, el impedimento estérico y otros factores deben tenerse en cuenta en algunos casos.

50 El compuesto (1) de la presente invención, o una sal del mismo, puede producirse a través de, por ejemplo, el siguiente esquema de reacción:



(donde R^a representa un grupo protector del grupo amino, y R¹ a R⁹, n y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

5

A continuación, se describirá cada etapa de reacción.

Etapa 1

10

A través de la reducción del Compuesto (A) o el Compuesto (A-1), se produce el Compuesto (B). Generalmente, el grupo protector R^a es, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo acetilo o un grupo benciloxicarbonilo. La reducción es preferiblemente una reducción catalítica en presencia de un catalizador, tal como paladio, platino o níquel. Por ejemplo, de forma preferida, la hidrogenación se realiza en presencia de un catalizador, tal como Pd-C, Pt-C, óxido de platino o níquel Raney. De una forma más preferida, se usa gas hidrógeno o formiato amónico como una fuente de hidrógeno en presencia de Pd-C.

15

Como alternativa, a través de la reducción del Compuesto (A) en presencia de un catalizador metálico, tal como hierro, estaño o cinc, se produce el Compuesto (A-2). A través de la reducción catalítica del Compuesto (A-2) en presencia de un catalizador, tal como paladio, platino o níquel, se produce el Compuesto (B).

20

Etapa 2

A través de la incorporación de los sustituyentes R⁸ y R⁹ en el grupo amino posición 8 del Compuesto (B), se produce el Compuesto (C). Cuando cada uno de R⁸ y R⁹ es un grupo alcanoilo o similar, puede emplearse una amidación general.

25

Mediante el mismo procedimiento, se produce el Compuesto (M) mediante el uso del Compuesto (L).

En lo sucesivo en este documento, se describirá el caso en el que R^8 y R^9 forman un anillo heterocíclico; por ejemplo, un anillo de pirrolidinona o un anillo de pirrolidinadiona.

5 A través de la reacción del Compuesto (B) o (L) con cloruro de 4-halogenobutirilo o anhídrido succínico, se incorpora un grupo 4-halogenobutanoilo o un grupo 3-hidroxicarbonilpropanoilo en el grupo amino posición 8 del Compuesto (B) o (L). Posteriormente, a través de ciclación mediante alquilación intramolecular o formación de enlace amido, puede producirse el Compuesto (C) o (M), en el que $-N(R^8)R^9$ es un grupo pirrolidin-2-ona-1-ilo o un grupo
10 pirrolidina-2,5-diona-1-ilo. Además, el compuesto en el que $-N(R^8)R^9$ es un grupo pirrolidin-2-ona-1-ilo se oxida, para producir así un compuesto en el que $-N(R^8)R^9$ es un grupo pirrolidina-2-hidroxi-5-ona-1-ilo.

Etapa 3

15 A través de la reacción del Compuesto (B) con un reactivo, tal como $ArCH_2$ haluro, $ArCH_2$ metanosulfonato o $ArCH_2$ p-toluenosulfonato, se produce el Compuesto (D). Preferiblemente, esta reacción se realiza en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, o un carbonato de metal alcalino. Como alternativa, el Compuesto (D) se produce a partir del Compuesto (B) y $ArCH_2OH$ a través de una reacción de Mitsunobu.

20 De forma análoga, el Compuesto (E) se produce mediante el uso del Compuesto (C); el Compuesto (N) se produce mediante el uso del Compuesto (L); y el compuesto (1) de la presente invención que puede tener un grupo amino protegido o sin proteger, se produce mediante el uso del Compuesto (M).

25 Etapa 4

A través de la incorporación de los sustituyentes R^8 y R^9 en el grupo amino posición 8 del Compuesto (D), se produce el Compuesto (E). Cuando cada uno de R^8 y R^9 es un grupo alquilo, o similar, puede realizarse la
30 monoalquilación o la dialquilación a través de una aminación reductora convencional.

En lo sucesivo en este documento, se describirá el caso en el que R^8 y R^9 son grupo alquilo o un grupo alquilo y un grupo alcanilo.

35 A través de la reacción del Compuesto (D) con alquilaldehído y un agente reductor (por ejemplo, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico), puede incorporarse un grupo mono o di-alquilo en el grupo amino posición 8 del Compuesto (D). Posteriormente, en el compuesto en el que el grupo monoalquilo se ha incorporado, puede incorporarse un grupo alcanilo en el compuesto a través de una amidación convencional.

40 De forma análoga, el compuesto (1) de la presente invención, que puede tener un grupo amino protegido o sin proteger, se produce mediante el uso del Compuesto (N).

Etapa 5

45 A través de la eliminación del grupo protector del grupo amino del Compuesto (E) mediante una reacción de desprotección convencional, se produce el Compuesto (F). Preferiblemente, el Compuesto (F) se somete a resolución óptica con antelación.

50 De forma análoga, el Compuesto (H) se produce mediante el uso del Compuesto (H) que tiene un grupo amino protegido; el compuesto (1) de la presente invención se produce por el uso del compuesto (1) que tiene un grupo amino protegido; el Compuesto (J) se produce mediante el uso del Compuesto (B); y el Compuesto (K) se produce mediante el uso del Compuesto (K) que tiene un grupo amino protegido.

Etapa 6

55 A través de la condensación del Compuesto (F) con un aminoácido (G), se produce el Compuesto (H), en el que un grupo amino está protegido. En la fórmula (G), R^a representa un grupo protector convencional para el grupo amino, y los ejemplos del grupo protector incluyen un grupo protector del tipo carbamato (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo). La reacción de condensación entre el Compuesto (F) y un aminoácido (G) se realiza preferiblemente a través de una reacción mediante el uso de un agente de acoplamiento convencional o a través de
60 una reacción de condensación de aminoácidos en base al método de anhídrido mixto. Cuando el Compuesto (F) es una sal con un ácido dicarboxílico, tal como ácido tartárico, preferiblemente, se añade una base (por ejemplo, hidróxido de metal alcalino) al Compuesto (F) en una cantidad equimolar a la cantidad del Compuesto (F), y se usa una solución acuosa preparada a partir del mismo en la reacción de condensación.

65 De forma análoga, a través de la condensación del Compuesto (J) con un aminoácido (G), se produce el Compuesto (K), en el que un grupo amino está protegido. Además, de una manera similar, a través de la condensación del

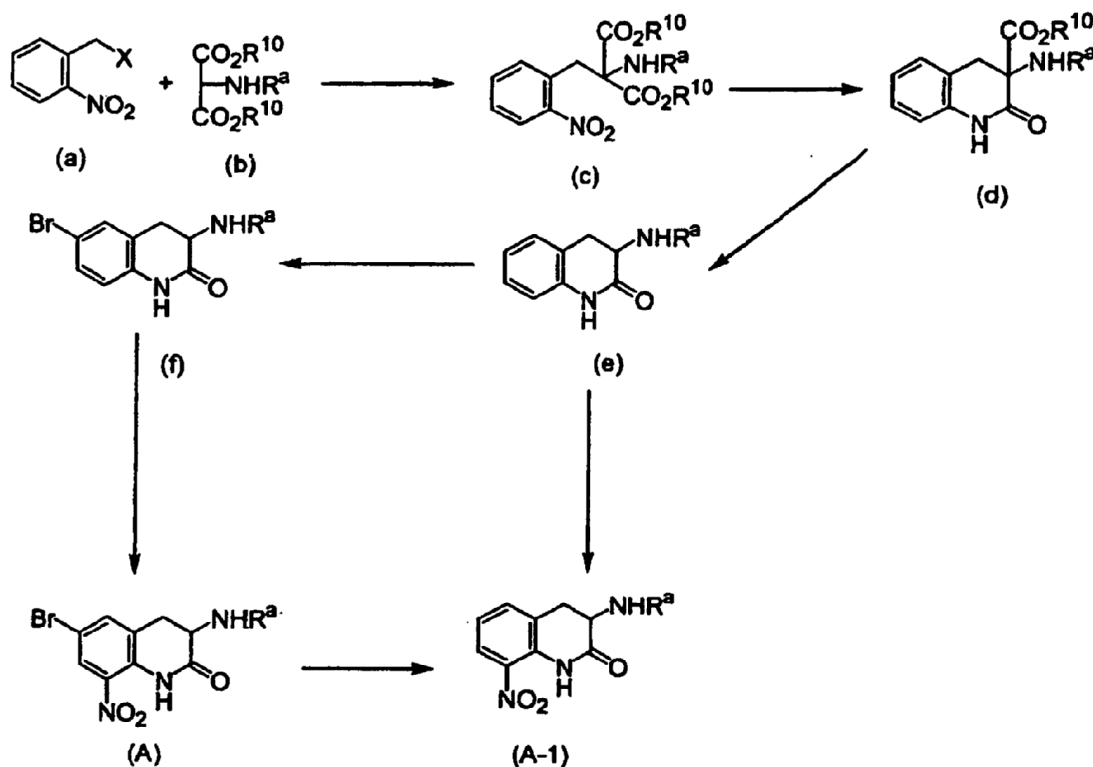
Compuesto (F) con un aminoácido (G-2) (donde uno o dos de R^6 y R^7 pueden ser un grupo protector del grupo amino), se produce el compuesto (1) de la presente invención que puede tener un grupo amino protegido o sin proteger.

5 A través de la condensación del Compuesto (H) con un aminoácido (I) (donde uno o dos de R^6 y R^7 pueden ser un grupo protector del grupo amino), se produce el compuesto (1) de la presente invención que puede tener un grupo amino protegido o sin proteger.

10 De forma análoga, a través de la condensación del Compuesto (K) con un aminoácido (I), se produce el Compuesto (L) en el que un grupo amino está protegido.

El compuesto (1) de la presente invención, o una sal del mismo, producido a través de las reacciones que se han mencionado anteriormente, puede purificarse a través de cristalización, recristalización, lavado, técnicas cromatográficas u otros medios de purificación.

15 El Compuesto (A) y el Compuesto (A-1), que sirven como materiales de partida en el esquema de reacción que se ha mencionado anteriormente, pueden producirse a través del siguiente esquema de reacción:



20 (donde X representa un átomo de halógeno, R^{10} representa un grupo alquilo o un grupo aralquilo; y R^a tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

25 Específicamente, el Compuesto (a) se hace reaccionar con el Compuesto (b) en presencia de una base, para producir así el Compuesto (c). El grupo nitro del Compuesto producido de este modo (c) se reduce, y se realiza la ciclación, para producir así el Compuesto (d). El Compuesto (d) se hace reaccionar con un álcali, para producir así el Compuesto (e). El Compuesto (e) se nitra para producir así el Compuesto (A-1). Como alternativa, el Compuesto (e) se broma y se nitra, para producir así el Compuesto (A). A través de la reducción catalítica del Compuesto (A), se produce el Compuesto (A-1).

30 Las etapas de reacción del Compuesto (a) al Compuesto (e) se realizan preferiblemente de forma secuencial sin intermedios de aislamiento. Las etapas de reacción secuenciales pueden realizarse mediante el uso de un disolvente común y añadiendo un reactivo después de la confirmación de la finalización de cada etapa de reacción. Las etapas de reacción secuenciales se realizan de forma sencilla, ya que no es necesario ningún tratamiento posterior particular, excepto la filtración del catalizador usado después de la conversión del Compuesto (c) en el Compuesto (d). El disolvente es preferiblemente un disolvente no prótico polar, tal como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido, siendo particularmente preferida dimetilacetamida.

35

El átomo de halógeno (X) en el Compuesto (a) es preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de cloro. El grupo alquilo o aralquilo (R^{10}) es preferiblemente un grupo alquilo C1 a C6, tal como metilo, etilo o propilo, o un grupo bencilo. Los ejemplos del grupo protector (R^a) incluyen un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo acetilo y un grupo benciloxicarbonilo. De estos, se prefiere un grupo acetilo.

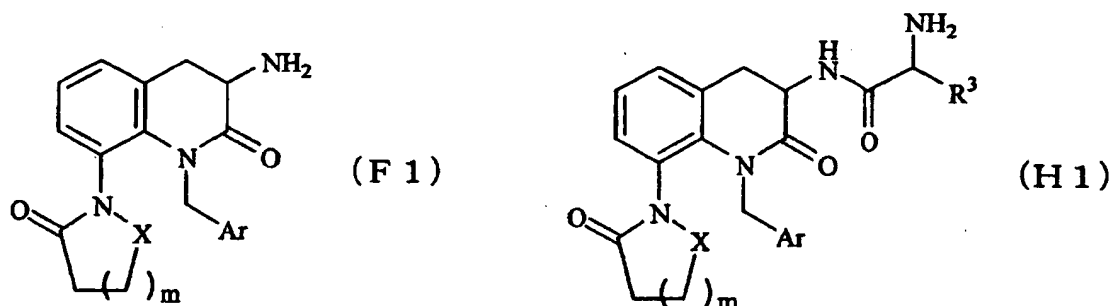
5 La reacción entre el Compuesto (a) y el Compuesto (b) se realiza preferiblemente en presencia de una base y en un disolvente no prótico polar. La base empleada es preferiblemente un alcóxido de metal alcalino, un haluro de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, etc., siendo etóxido sódico y etóxido potásico particularmente preferidos. La reducción del Compuesto (c) se realiza preferiblemente a través de hidrogenación en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, Pt/C, óxido de platino, níquel Raney, etc. En la reacción para producir el Compuesto (e) a partir del Compuesto (d), preferiblemente, el calentamiento se realiza de 70 °C a 80 °C en presencia de un álcali, tal como un hidróxido de metal alcalino.

15 A través de las etapas de reacción secuenciales del Compuesto (a) al Compuesto (e), se consigue un alto rendimiento del 90% o superior, que es muy ventajoso desde un aspecto industrial.

20 La nitración del Compuesto (e) puede realizarse a través de reacción con nitrato de acetilo, que se prepara a partir de ácido nítrico fumante y anhídrido acético. La bromación del Compuesto (e) puede realizarse a través de reacción con bromo en presencia de una base. La nitración del Compuesto (f) puede realizarse a través de una reacción convencional con ácido nítrico y ácido sulfúrico.

25 En el esquema de reacción que se ha mencionado anteriormente, los Compuestos (C), (D), (E), (F), (H), (J), (K), (L), (M) y (N) (incluyendo los Compuestos (H), (K), (L), (M) y (N) compuestos protegidos por el grupo amino de los mismos) o sales de los mismos, son intermedios útiles para producir el compuesto (1) de la presente invención.

Entre estos intermedios, los siguientes Compuestos (F1) y (H1):



30 (donde Ar, X, R^3 y m tienen los significados que se han definido anteriormente) son intermedios particularmente útiles.

35 Como se muestra en los Ejemplos de aquí en adelante, el compuesto (1) de la presente invención o una sal del mismo tiene una potente actividad sobre el GH-R. Además, gracias a la alta absorción vía oral, el compuesto (1) de la presente invención se puede administrar vía oral. El compuesto (1) de la presente invención es altamente seguro, ya que muestra menos transporte central y un débil efecto inhibitorio de las enzimas metabólicas del hígado. Por lo tanto, el compuesto (1) de la presente invención o una sal del mismo muestra una actividad sobre el GHS-R y una seguridad más altas que las de los compuestos convencionales y es útil como, por ejemplo los siguientes agentes: : un agente terapéutico para la baja estatura; un agente terapéutico para el envejecimiento; un agente terapéutico para un trastorno alimentario tal como la anorexia nerviosa; un agente terapéutico para la caquexia producida por el cáncer, el envejecimiento, el fallo cardíaco grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección, enfermedad inflamatoria, etc.; un agente terapéutico para mejorar la anorexia en el transcurso de la quimioterapia (por ejemplo, un agente anticáncer) y radioterapia; un agente terapéutico para el fallo cardíaco; y un agente terapéutico para el íleo paralítico postoperatorio o la gastroparesia diabética.

45 En particular, el compuesto (1) de la presente invención o una sal del mismo es útil como agente terapéutico para la caquexia causada por cáncer, envejecimiento, infección, y enfermedad inflamatoria; un agente terapéutico para mejorar la anorexia en el transcurso de la quimioterapia (por ejemplo, un agente anticáncer) y radioterapia.

50 Se puede añadir un vehículo o un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable al fármaco de la presente invención, y la mezcla se puede administrar a un sujeto que necesita del mismo, por vía oral o parenteral. Para la administración por vía oral, se pueden proporcionar preparaciones sólidas tales como comprimidos, gránulos, polvos y cápsulas. Tales preparaciones sólidas se pueden combinar con aditivos apropiados tales como excipientes tales como lactosa, manitol, almidón de maíz, y celulosa cristalina; aglutinantes tales como derivados de la celulosa, goma arábiga, y gelatina; desintegrantes tales como carboximetil celulosa y crospovidona; y lubricantes tales como el talco

55

y el estearato magnésico.

Estas preparaciones sólidas se pueden revestir con una base de revestimiento tal como el ftalato de hidroximetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, para de esta forma proporcionar preparaciones de liberación controlada. De manera alternativa, el fármaco de la invención se puede formar en preparaciones líquidas como líquido, suspensión, y emulsión.

Para la administración vía parenteral, se puede proporcionar una inyección. La inyección se puede combinar con, por ejemplo, agua, etanol, glicerina, o un tensioactivo convencional. El fármaco de la invención se puede formar en supositorios con el uso de una base apropiada.

La dosis del fármaco de la presente invención (como compuesto (1)) se determina apropiadamente para los pacientes individuales según la vía de administración, la forma de la preparación, la alteración, la edad, sexo, etc. de los pacientes, etc. Generalmente, la dosis diaria vía oral para un adulto es de 10 a 1.000 mg, preferentemente de 30 a 600 mg.

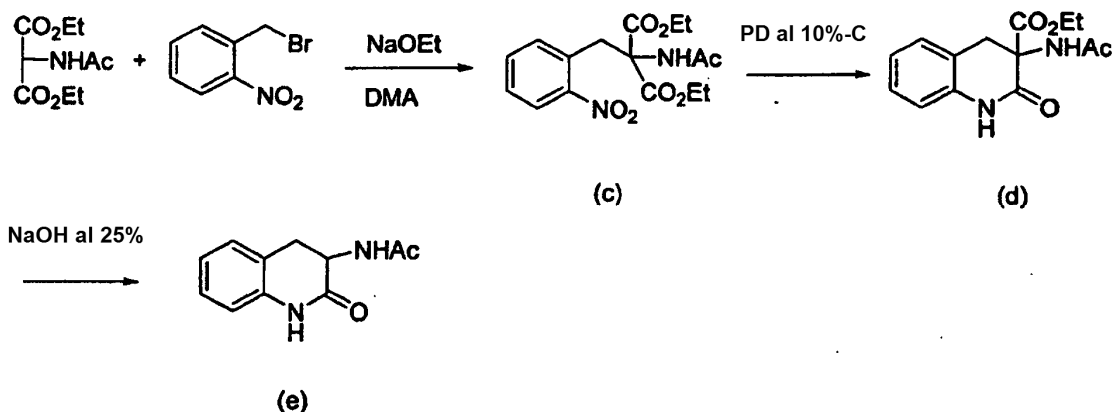
Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá en detalle a modo de ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de la invención a los mismos.

Ejemplo 1 (Referencia)

Síntesis de N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)acetamida

25



En una corriente de argón, se añadió N,N-dimetilacetamida (2,0 l) a una mezcla de acetamidomalonato de dietilo (553 g) y bromuro de 2-nitrobencilo (500 g) mientras que la mezcla se enfrió sobre hielo. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución al 21% de NaOEt-etanol (749,97 g) durante 30 minutos mientras que la temperatura interna se mantuvo de 10 °C a 22 °C. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó durante una hora mientras que la temperatura interna se mantuvo de 20 °C a 25 °C (formación del Compuesto c). La mezcla de reacción obtenida de este modo se dividió en dos porciones de igual cantidad, y cada porción se sometió al siguiente procedimiento.

35

Específicamente, a la porción se le añadió Pd al 10%-C (26,1 g), y el desplazamiento de hidrógeno se realizó cinco veces. Mientras se mantuvo a una temperatura interna de 60 °C a 85 °C, la mezcla se agitó vigorosamente durante cinco horas (formación del Compuesto d). La mezcla de reacción se enfrió a 30 °C y se filtró con Celite. El filtrado se lavó con N,N-dimetilacetamida (250 ml). Al líquido lavado, se le añadieron agua (3,750 ml) e hidróxido sódico al 25% (221,1 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a una temperatura interna de 74 °C durante dos horas en agitación (formación del Compuesto e). La agitación se realizó adicionalmente durante una hora a una temperatura interna de 10 °C o menor, y los precipitados se recuperaron a través de filtración (se combinaron dos extractos tras la filtración). Los precipitados recuperados se lavaron con agua (250 ml x 2), por lo que se produjo el compuesto del título (405,9 g) en forma de un compuesto en polvo.

45

Compuesto c: Ms (FAB) m/z 353(M+H)⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

50 δ (ppm) 1,15 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,86 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,04-4,17 (4H, m), 7,23 (1H, dd, J = 1,0, 8,0 Hz), 7,48-7,55 (1H, m), 7,61-7,68 (1H, m), 7,88 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz), 8,16 (1H, m).

Compuesto d: Ms (FAB) m/z 277(M+H)⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

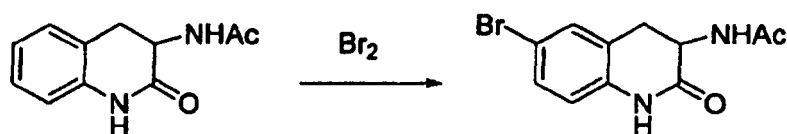
5 δ (ppm) 0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86 (3H, s), 3,33 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,41(1H, d, J = 16,0 Hz), 3,59-4,01 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,89-6,95 (1H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 8,34 (1H, s), 10,54 (1H, s).

Compuesto e: Ms (FAB) m/z 205(M+H)⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

10 δ (ppm) 1,91 (3H, s), 2,85 (1H, t, J = 14,5 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 6,5, 15,5 Hz), 4,40-4,49 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,91-6,97 (1H, m), 7,13-7,22 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,33 (1H, s).

Ejemplo 2 (Referencia)

15 Síntesis de N-(6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetamida



20 Se añadió ácido acético (3,240 ml) a N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetamida (405,8 g), y la acetamida se disolvió en ácido acético a una temperatura interna de 51 °C. El reactor se enfrió a una temperatura interna de 25 °C, y se añadió acetato sódico al mismo. A la mezcla mantenida a una temperatura interna de 25 °C, se le añadió gota a gota bromo durante 30 minutos en agitación. La mezcla de reacción se añadió a agua (35 l), y el reactor se lavó con agua (3,24 l). La mezcla obtenida de esta manera se agitó a 24 °C durante una hora.

25 Por separado, el procedimiento anterior se repitió, y los dos extractos obtenidos se combinaron. La mezcla se filtró, para recuperar así los precipitados. Los precipitados recuperados se lavaron secuencialmente con agua (405 ml x 2) y etanol (1,500 ml) y después se secaron al aire, por lo que se produjo el compuesto del título (768,0 g).

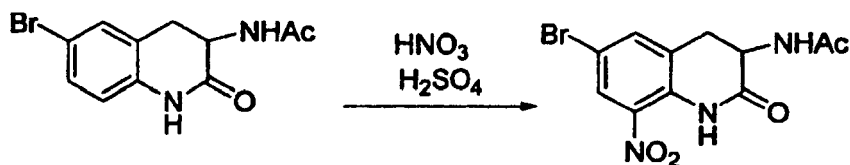
Ms (FAB) m/z 283(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

30 δ (ppm) 1,90 (3H, s), 2,87 (1H, t, J = 14,0 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 6,5, 15,5 Hz), 4,40-4,41 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,42(1H, d, J = 2,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,41 (1H, s).

Ejemplo 3 (Referencia)

35 Síntesis de N-(6-bromo-8-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetamida



40 Se añadió N-(6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetamida (497,0 g) a ácido sulfúrico (4 l) en agitación, mientras la temperatura interna se mantuvo de 26 °C a 46 °C (lavada con ácido sulfúrico (500 ml)). Después, mientras la temperatura interna se mantuvo a 15 °C o menor, se añadió a la misma ácido nítrico al 60% (193,6 g) (lavado con ácido sulfúrico (470 ml)).

45 Por separado, se repitió el procedimiento anterior, y las mezclas de reacción obtenidas se vertieron secuencialmente en etanol al 50% (15,9 l). El reactor se lavó con agua (7,95 l), y la mezcla se agitó a 20 °C durante una hora. Los precipitados se recuperaron a través de filtración y se lavaron secuencialmente con agua (7,95 l x 2) y etanol (954 ml). El producto lavado se secó a 60 °C a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (908,0 g).

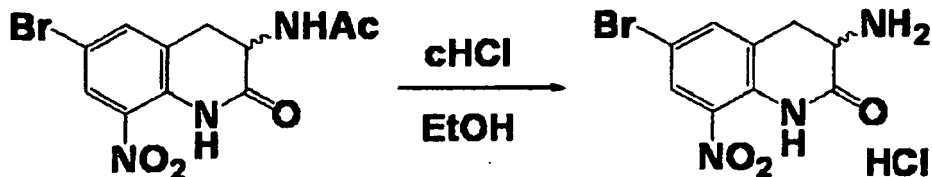
50 Ms (FAB) m/z 328(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,91 (3H, s), 3,05 (1H, t, J = 14,0 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 6,0, 16,0 Hz), 4,58-4,68 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo 4 (Referencia)

Síntesis de clorhidrato de 3-amino-6-bromo-8-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



5

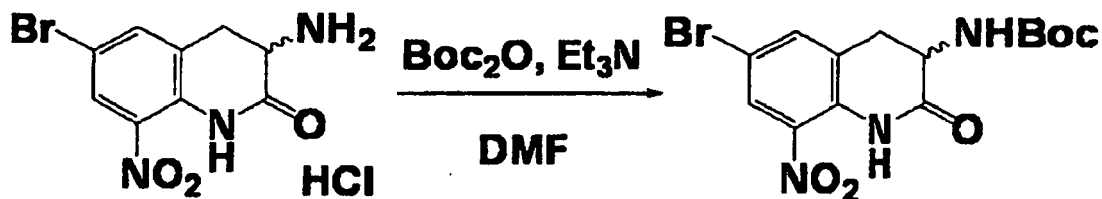
Se preparó una solución acuosa de ácido clorhídrico-etanol (a partir de ácido clorhídrico concentrado acuoso comercial (3 l) y etanol (6 l)), y a la solución se le añadió N-(6-bromo-8-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)acetamida (compuesto conocido: Chem. Abst., 4150 (1947)) (604 g) seguido de calentamiento durante 14 horas en agitación y reflujo. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y los precipitados se recuperaron a través de filtración. El sólido obtenido de este modo se lavó con etanol y se secó, por lo que se produjo el compuesto del título (571 g) en forma de un compuesto en polvo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

15 δ (ppm) 3,25 (1H, t, J = 15,0 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 6,5,15,0 Hz), 4,33-4,45 (1H, m), 8,04 (1H, s a), 8,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,84 (3H, s a), 10,45 (1H, s).

Ejemplo 5 (Referencia)

20 Síntesis de 6-bromo-8-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo



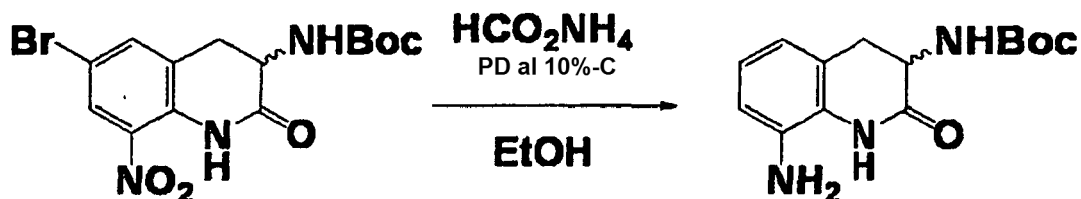
25 Se añadió clorhidrato de 3-amino-6-bromo-8-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (610 g) a N,N-dimetilformaldehído (3 l), y a la mezcla se le añadió gota a gota trietilamina (554 ml) en refrigeración con hielo. Posteriormente, a la misma se le añadió carbonato de di-terc-butilo (454 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (3 l), y la agitación se realizó durante 30 minutos en refrigeración con hielo. Los precipitados se recuperaron a través de filtración y se lavaron secuencialmente con agua y éter diisopropílico. El sólido obtenido de este modo se secó, por lo que se produjo el compuesto del título (674 g) en forma de un compuesto en polvo.

MS (FAB) m/z 387(M+H)⁺¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

35 δ (ppm) 1,41 (9H, s), 3,09 (1H, t, J = 15,5 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 7,0, 15,5 Hz), 4,29-4,39 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,91 (1H, s a), 8,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,94 (1H, s a).

Ejemplo 6 (Referencia)

40 Síntesis de 8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo



Se añadió 6-bromo-8-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilarbamato de terc-butilo (628 g) a etanol (3,1 l), y la mezcla se calentó a 65 °C. A la mezcla se le añadieron secuencialmente Pd al 10%-C (contenido de agua: 53%) (67,1 g) y formiato amónico (1,03 kg), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos en calentamiento y reflujo. A la mezcla de reacción se le añadió tetrahidrofurano (2,5 l) para disolver los precipitados, y la materia no disuelta se retiró a través de filtración con Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió agua. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración. El sólido obtenido de este modo se secó, por lo que se produjo el compuesto del título (418 g) en forma de un compuesto en polvo.

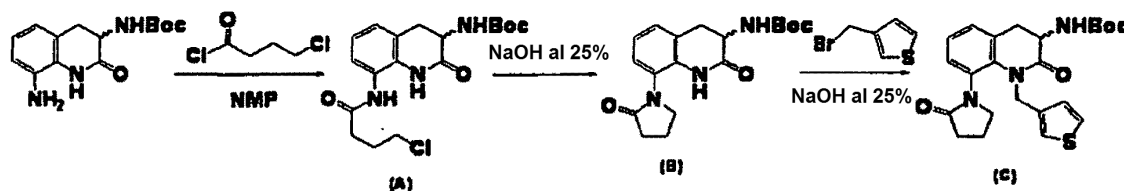
MS (FAB) m/z 278(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,41 (9H, s), 2,78-2,92 (2H, m), 4,03-4,14 (1H, m), 5,05 (2H, s a), 6,41 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,53 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,69 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,5 Hz), 9,45 (1H, s a).

Ejemplo 7(a) (Referencia)

Síntesis de 2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilarbamato de terc-butilo



Se disolvió 8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilarbamato de terc-butilo (50 g) en N-metilpirrolidinona (250 ml). A la solución se le añadió gota a gota cloruro de 4-clorobutililo (22,2 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos (formación del Compuesto A). Posteriormente, a la misma se le añadió gota a gota una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico (66,2 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 25 minutos (formación del Compuesto B). Después, a la misma se le añadieron secuencialmente una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico (22,8 ml) y 3-bromometiltiofeno (41,6 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua para su extracción, y la capa de agua se sometió adicionalmente a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y la mezcla combinada se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida, y al residuo se le añadió éter diisopropílico. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración y se lavaron con éter diisopropílico-acetato de etilo (10:1). El sólido obtenido de este modo se secó a presión reducida, por lo que el compuesto del título (C) (63,0 g) se produjo.

Método alternativo:

El Compuesto B aislado por separado (50 mg) se disolvió en THF (1,5 ml), y a la solución se le añadieron 3-tiofenometanol (16,5 mg) y trifenilfosfina (38,0 mg). En refrigeración con hielo, al mismo se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (aprox. 2,2 mol/l de solución de tolueno) (65,9 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua para su extracción, y la capa de agua se sometió adicionalmente a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y la mezcla combinada se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1), por lo que se produjo el compuesto del título (C) (48,2 mg).

Compuesto (A): MS (FAB) m/z 382(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,41 (9H, s), 1,98-2,07 (2H, m), 2,46-2,56 (2H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 3,71 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,07-4,18 (1H, m), 6,93 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,00-7,07 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,37 (1H, s a), 9,58 (1H, s a).

Compuesto (B): MS (FAB) m/z 346(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,41 (9H, s), 2,08-2,18 (2H, m), 2,36-2,43 (2H, m), 2,93-3,06 (2H, m), 3,56-3,62 (2H, m), 4,08-4,19 (1H, m), 6,95-7,07 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,5 Hz), 9,66 (1H, s).

Compuesto (C): MS (FAB) m/z 442(M+H)⁺

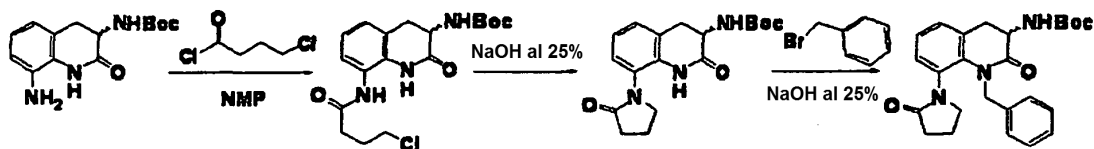
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 1,41 (9H, s), 1,83-2,07 (2H, m), 2,25-2,36 (2H, m), 2,79-2,94 (2H, m), 3,13-3,40 (1H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 4,08-4,17 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,52-6,61 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 5,0

Hz), 7,00-7,04 (1H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 7,13-7,18 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 3,0, 5,0 Hz).

Ejemplo 7(b) (Referencia)

- 5 Síntesis de 1-bencil-2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo



- 10 En lugar de 3-bromometiltiofeno, se usó bromuro de bencilo (1,48 ml) con respecto a 2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de de terc-butilo (Compuesto B) (4,3 g), que se había producido a través del mismo método que se empleó en el Ejemplo 7(a), por lo que se produjo el compuesto del título (5,87 g).

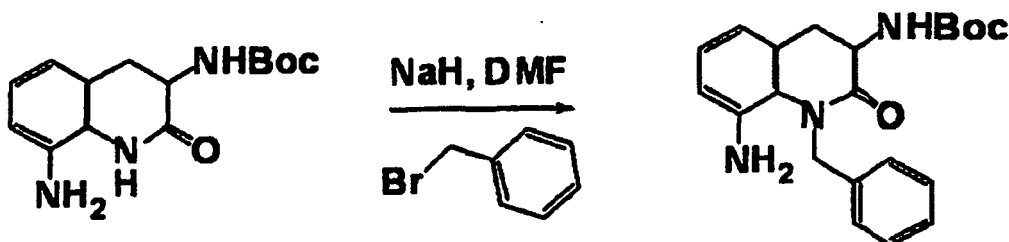
MS (FAB) m/z 436(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃):

- 15 δ (ppm) 1,47 (9H, s), 1,71-1,84 (1H, m), 2,10-2,42 (2H, m), 2,70 (1H, t, J = 14,5 Hz), 3,19-3,56 (3H, m), 4,37 4,46 (1H, m), 4,88-5,11 (2H, m), 5,82 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,06-7,30 (9H, m).

Ejemplo 8 (Referencia)

- 20 Síntesis de 8-amino-1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo



- 25 Se añadió 8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo 6 (10 g) a N,N-dimetilformamida (100 ml), y a la misma se le añadió hidruro sódico (1,65 g) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente, en refrigeración con hielo, a la mezcla se le añadió bromuro de bencilo (6,48 g), y la agitación se realizó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida, para recuperar así un residuo. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:2), por lo que se produjo el compuesto del título (10,8 g).

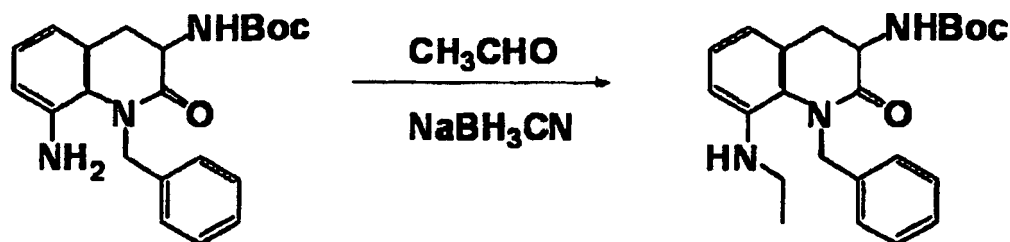
MS (FAB) m/z 368 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃):

- 35 δ (ppm) 1,45 (9H, s), 2,53 (1H, t, J = 14,5 Hz), 3,15 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,50 (2H, s a), 4,21-4,33 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,17 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,53-5,84 (1H, m), 6,62 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,17-7,28 (5H, m).

Ejemplo 9 (Referencia)

- 40 Síntesis de 1-bencil-8-etilamino-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo



Se disolvió 8-amino-1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,0 g) en metanol (10 ml), y a la solución se le añadieron secuencialmente acetaldehído (599 mg), ácido acético (10 mg) y cianoborohidruro sódico (171 mg) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo recuperado de este modo se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo recuperado se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:3), por lo que se produjo el compuesto del título (600 mg).

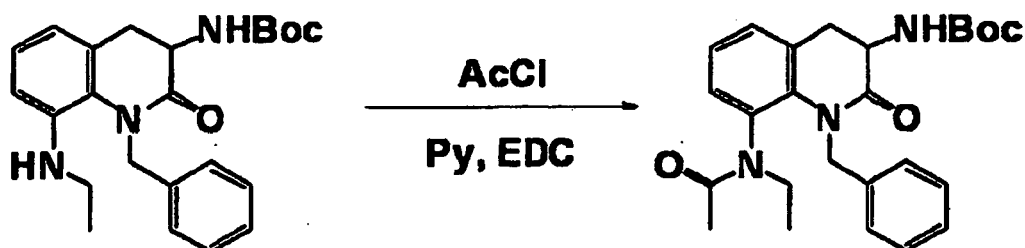
MS (FAB) m/z 396(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) 0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9H, s), 2,58 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,88-3,20 (4H, m), 4,26-4,36 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,21 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,75-5,86 (1H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,16-7,31 (5H, m).

Ejemplo 10 (Referencia)

Síntesis de 1-bencil-8-(N-etilacetamido)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo



Se disolvió 1-bencil-8-etilamino-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo (300 mg) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml), y a la solución se le añadió piridina (180 mg). En refrigeración con hielo, a la mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (179 mg) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A residuo recuperado de este modo se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con HCl 0,1 N, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (330 mg).

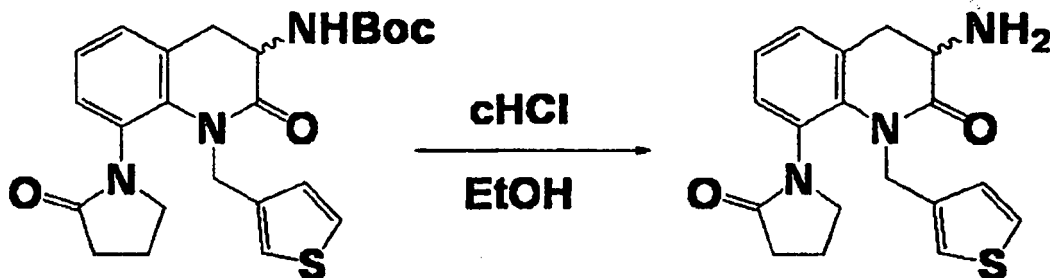
MS (FAB) m/z 438(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) 0,91-1,00 (2,4H, m), 1,34 (0,6H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (0,9H, s), 1,47 (8,1H, s), 1,58 (2,1H, s), 1,75 (0,9H, s), 2,68-3,15 (2H, m), 3,24-3,43 (1H, m), 4,10-4,42 (2H, m), 4,60-4,70 (0,9H, m), 5,10 (0,1H, d, J = 16,5 Hz), 5,45 (0,1H, d, J = 16,5 Hz), 5,72-5,88 (1,9H, m), 6,87-7,32 (8H, m).

Ejemplo 11(a)

Síntesis de 3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



Se suspendió 2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo (399 g) en etanol (2 l), y a la suspensión se le añadió ácido clorhídrico concentrado (555 ml) seguido de agitación a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico en refrigeración con hielo. La mezcla resultante se repartió entre cloroformo y agua, y la capa acuosa se extrajo con

cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (418 g) en una forma en bruto, que se empleó en la siguiente etapa de reacción sin realizar una purificación adicional.

MS (FAB) m/z 342 (M+H)⁺

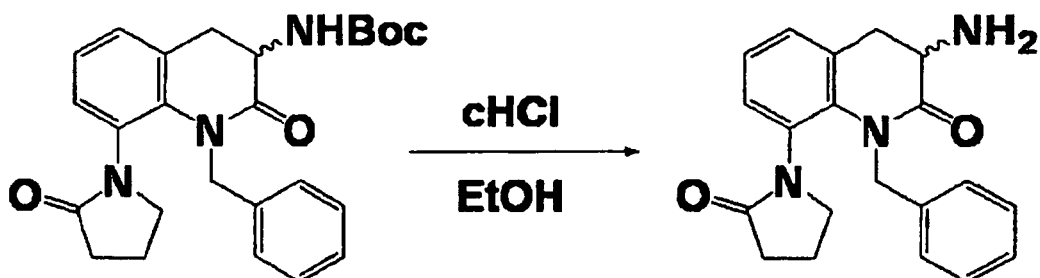
5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 1,78-2,03 (4H, m), 2,22-2,39 (2H, m), 2,62 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,32-3,39 (1H, m), 3,46 (1H, dd, J = 5,0,13,0 Hz), 3,62-3,37 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,13 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,75-6,80 (1H, m), 6,96-7,14 (4H, m), 7,27-7,33 (1H, m).

10

Ejemplo 11(b)

Síntesis de 3-amino-1-bencil-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



15

El procedimiento del Ejemplo 11(a) se repitió, con la excepción de que se usó 1-bencil-2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo (5,87 g), por lo que se produjo el compuesto del título (3,6 g).

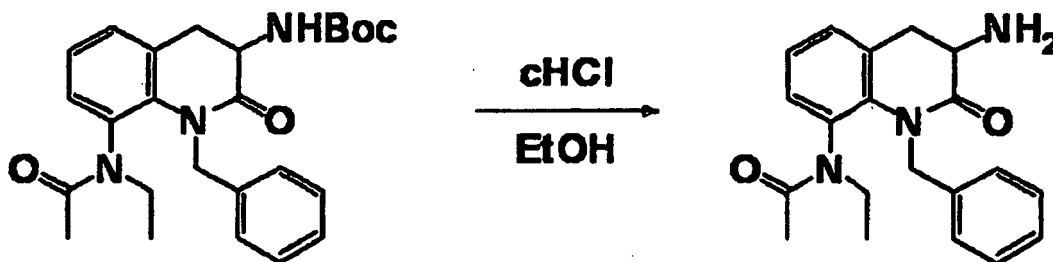
MS (FAB) m/z 336(M+H)⁺

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,60-2,37 (6H, m), 2,74 (1H, t, J = 15,0 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 5,0, 15,0 Hz), 3,10-4,09 (3H, m), 4,41-5,25 (2H, m), 7,02-7,32 (8H, m).

25 Ejemplo 11(c) (Referencia)

Síntesis de N-(3-amino-1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolin-8-il)-N-etilacetamida



30

El procedimiento del Ejemplo 11(a) se repitió, con la excepción de que se usó 1-bencil-8-(N-etilacetamido)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo (323 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (240 mg).

MS (FAB) m/z 338(M+H)⁺

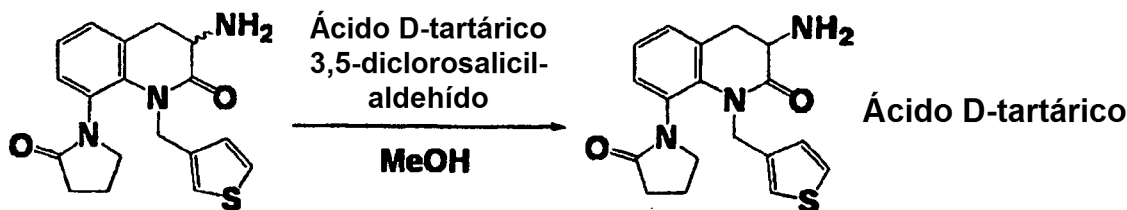
35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) 0,93-1,10 (2, 4H, m), 1,27 (0,6H, t, J = 7,0 Hz), 1,50 (2,1H, s), 1,69 (0,6H, s), 1,75 (0,3H, s), 1,88 (2H, s a), 2,73-3,10 (3H, m), 3,49-3,80 (2H, m), 4,62 (0,9H, d, J = 16,0 Hz), 4,87 (0,1H, d, J = 16,0 Hz), 5,13 (0,1H, d, J = 16,0 Hz), 5,34 (0,2H, d, J = 16,0 Hz), 5,84 (0,7H, d, J = 16,0 Hz), 6,84-7,33 (8H, m).

40

Ejemplo 12(a) (Referencia)

Síntesis de D-(-)-tartrato de 3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



5

Se disolvió 3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (418 g) en metanol (3,1 l), y a la misma se le añadieron 3,5-diclorosalicilaldehído (17,2 g) y ácido D-(-)-tartárico (136 g) seguido de agitación a 60 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo para que se enfriara, y los precipitados formados se recuperaron a través de filtración. El sólido obtenido de este modo se lavó con metanol y se secó, por lo que el compuesto del título (271 g) (97,8% de e.e.) se produjo en forma de un compuesto en polvo.

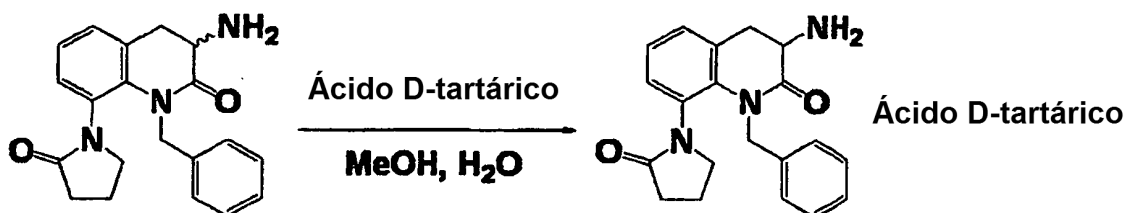
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 1,79-2,06 (2H, m), 2,23-2,40 (2H, m), 2,79 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,3 3,39 (1H, m), 3,67-3,78 (2H, m), 4,05 (2H, s), 4,61 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,16 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,00-7,04 (1H, m), 7,08-7,20 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J = 3,0, 5,0 Hz).

15

Ejemplo 12(b) (Referencia)

20 Síntesis de D-(-)-tartrato de 3-amino-1-bencil-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



25

Se disolvió 3-amino-1-bencil-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,0 g) en una mezcla de metanol y agua (2:1) (20 ml), y a la misma se le añadió ácido D-(-)-tartárico (447 mg) seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, se lavaron con una mezcla de metanol y agua (2:1) y se secaron, por lo que se produjo el compuesto del título (587 mg) (98,5% de e.e.) en forma de un compuesto en polvo.

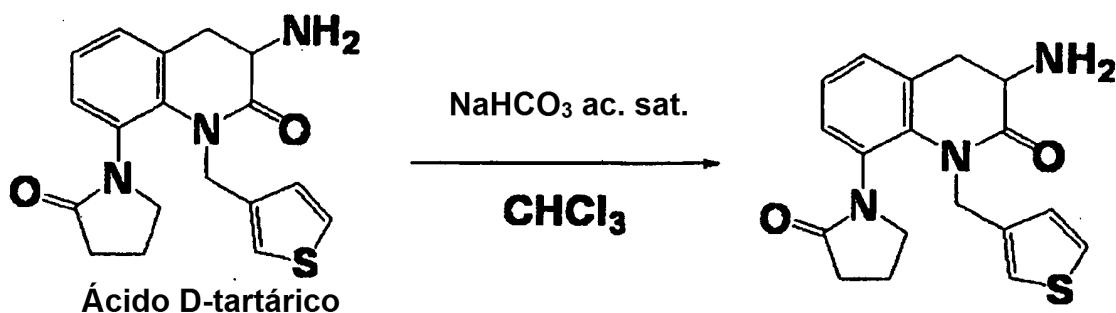
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

30

δ (ppm) 1,55-1,73 (1H, m), 1,82-1,95 (1H, m), 2,11-2,32 (2H, m), 2,83 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,28-3,37 (1H, m), 3,60-3,71 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J = 5,5,13,5 Hz), 4,07 (2H, s), 4,69 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,08 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,01-7,26 (8H, m).

Ejemplo 13(a)

Síntesis de (-)-3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



35

Se suspendió D-(-)-tartrato de 3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (254 g) en cloroformo (1,3 l), y la suspensión se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1,3 l). Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó, y al residuo recuperado de esta manera se le añadió acetato de etilo. Los precipitados se recuperaron a través de filtración y se secaron, por lo que se produjo el compuesto del título (153 g).

$[\alpha]_D^{25} = -6,1^\circ$ (c 1,0, MeOH)

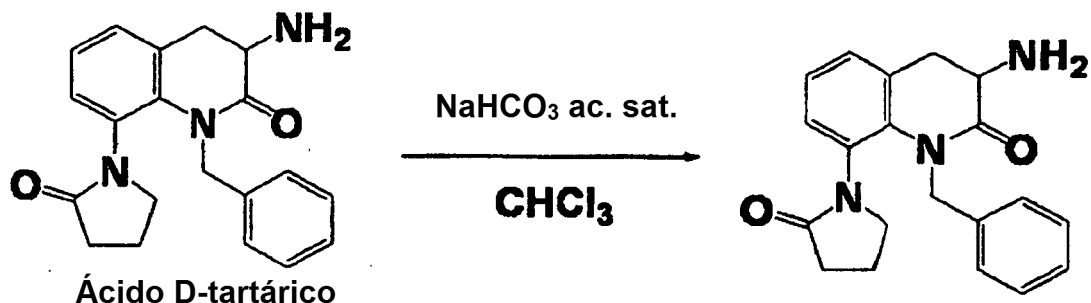
MS (FAB) m/z 342(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 1,78-2,03 (4H, m), 2,22-2,39 (2H, m), 2,62 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,32-3,39 (1H, m), 3,46 (1H, dd, J = 5,0,13,0 Hz), 3,62-3,37 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,13 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,75-6,80 (1H, m), 6,96-7,14 (4H, m), 7,27-7,33 (1H, m).

15 Ejemplo 13(b)

Síntesis de (-)-3-amino-1-bencil-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



El procedimiento del Ejemplo 10(a) se repitió, con la excepción de que se usó D-(-)-tartrato de 3-amino-1-bencil-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (250 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (150 mg).

$[\alpha]_D^{25} = -13,5^\circ$ (c 1,0, MeOH)

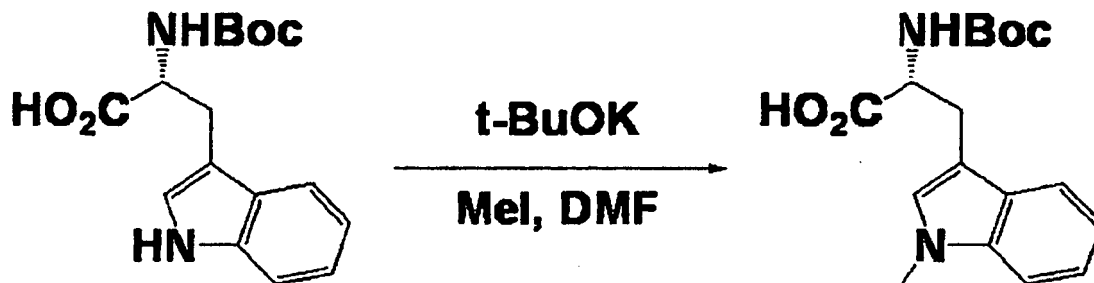
MS (FAB) m/z 336(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,60-2,37 (6H, m), 2,74 (1H, t, J = 15,0 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 5,0, 15,0 Hz), 3,10-4,09 (3H, m), 4,41-5,25 (2H, m), 7,02-7,32 (8H, m).

30 Ejemplo de Referencia 1(a)

Síntesis de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il) propanoico



Se disolvió N-terc-butoxicarbonil-D-triptófano (3,0 g) en N,N-dimetilformaldehído (30 ml) en una atmósfera de argón, y al mismo se le añadió gota a gota de terc-butóxido potásico (en forma de una solución al 12% de tetrahidrofurano) (17,7 g) en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de yodometano (2,1 g) en N,N-dimetilformaldehído (3,0 ml), y la agitación se realizó durante 10 minutos. La mezcla resultante se repartió entre una solución acuosa al 30% de ácido cítrico y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 30% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico seguido de secado sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo recuperado de esta manera se le añadió éter diisopropílico. Los precipitados se recuperaron a través de filtración, se lavaron con éter

diisopropílico y se secaron a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (1,89 g).

MS (FAB) m/z 319(M+H)⁺

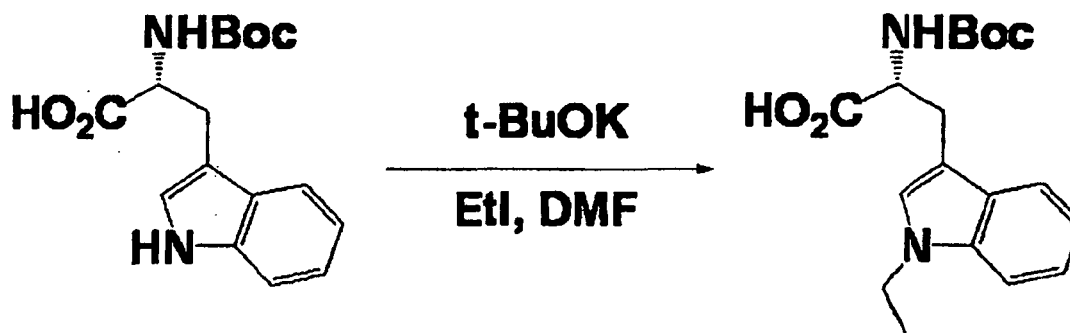
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

- 5 δ (ppm) 1,33 (9H, s), 2,97 (1H, dd, J = 9,5,14,5 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 4,5,14,5 Hz), 3,72 (3H, s), 4,13 (1H, dt, J = 4,5, 9,5 Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 7,10-7,17 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,58 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 1(b)

10

Síntesis de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)propanoico



- 15 El procedimiento del Ejemplo de Referencia 1(a) se repitió, con la excepción de que se usaron N-terc-butoxicarbonil-D-triptófano (462 mg) y yoduro de etilo (184 μ l), por lo que se produjo el compuesto del título (456 mg).

MS (FAB) m/z 333(M+H)⁺

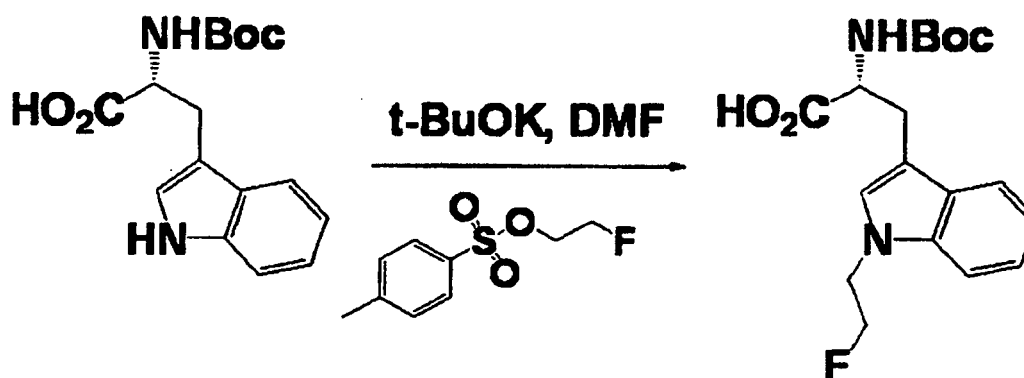
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

- 20 δ (ppm) 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33 (9H, s), 2,97 (1H, dd, J = 9,0,14,5 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 4,09-4,20 (3H, m), 6,95-7,04 (2H, m), 7,08-7,22 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,50-12,70 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 1(c)

25

Síntesis de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]propanoico



- 30 El procedimiento del Ejemplo de Referencia 1(a) se repitió, con la excepción de que se usaron N-terc-butoxicarbonil-D-triptófano (700 mg) y 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo (753 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (538 mg).

MS (FAB) m/z 351(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

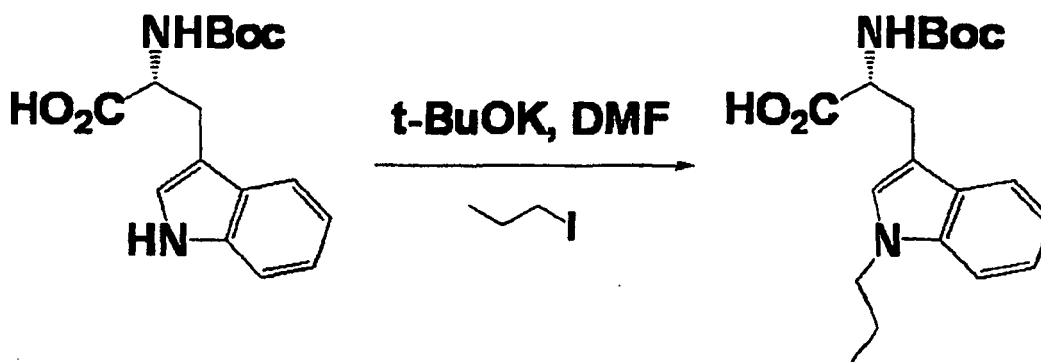
35

- δ (ppm) 1,33 (9H, s), 2,98 (1H, dd, J = 9,5,14,5 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 4,5, 14,5 Hz), 4,12-4,20 (1H, m), 4,38-4,50 (2H, m), 4,62 (1H, t, J = 4,5 Hz), 4,74 (1H, t, J = 4,5 Hz), 6,96-7,07 (2H, m), 7,10-7,19 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,57 (1H, s a).

40

Ejemplo de Referencia 1(d)

Síntesis de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-propil-1H-indol-3-il)propanoico



5

El procedimiento del Ejemplo de Referencia 1(a) se repitió, con la excepción de que se usaron N-terc-butoxicarbonil-D-triptófano (1,0 g) y 1-yodopropano (838 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (1,11 g).

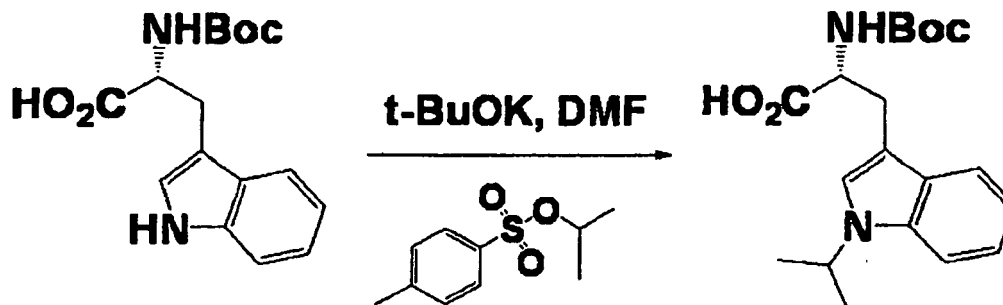
MS (FAB) m/z 347(M+H)⁺10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 0,81 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,32 (9H, s), 1,67-1,78 (2H, m), 2,97 (1H, dd, J = 9,5,14,5 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 4,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,11-4,19 (1H, m), 6,95-7,04 (2H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,56 (1H, s a).

15

Ejemplo de Referencia 1(e)

Síntesis de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)propanoico



20

El procedimiento del Ejemplo de Referencia 1(a) se repitió, con la excepción de que se usaron N-terc-butoxicarbonil-D-triptófano (3,0 g) y 4-metilbencenosulfonato de isopropilo (3,17 g), por lo que se produjo el compuesto del título (1,48 g).

25 MS (FAB) m/z 347(M+H)⁺¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

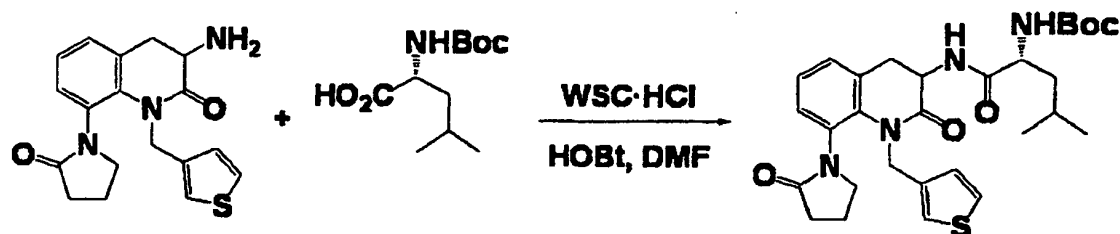
δ (ppm) 1,33 (9H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,97(1 H, dd, J = 9,5,14,5 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 4,5,14,5 Hz), 4, 4,24 (1H, m), 4,63-4,77 (1H, m), 6,97-7,05 (2H, m), 7,11 (1H, dt, J = 1,0, 8,0 Hz), 7,25 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,57 (1H, s a).

30

Ejemplo 14(a) (Referencia)

Síntesis de (2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilcarbamato de terc-butilo

5



Se disolvió (-)-3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (500 mg) en N,N-dimetilformaldehído (5 ml), y a la solución se le añadieron secuencialmente N-terc-butoxicarbonil-D-leucina monohidrato (382 mg), 1-hidroxibenzotriazol (207 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (294 mg) en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico seguido de secado sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo recuperado de esta manera se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1), por lo que se produjo el compuesto del título (832 mg).

10

15

MS (FAB) m/z 555(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

20

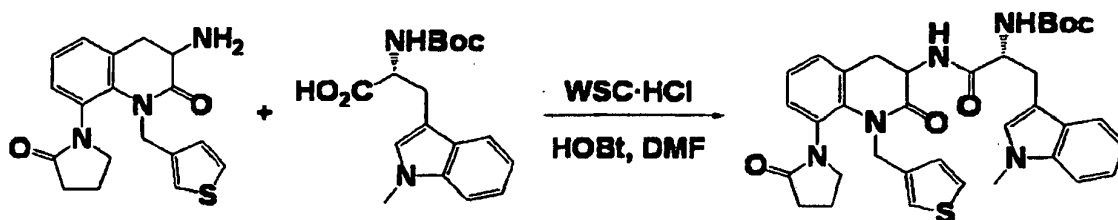
δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 5,0 Hz), 0,89 (3H, d, J = 5,0 Hz), 1,39 (9H, s), 1,49(2 H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,70 (1H, m), 1,82-2,06 (2H, m), 2,24-2,39 (2H, m), 2,74 (1H, t, J = 14,0 Hz), 2,95-3,05 (1H, m), 3,34-3,43 (1H, m), 3,70-3,81 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,35-4,44 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,57 (1H, s a), 6,80 (1H, dd, J = 1,0, 5,0 Hz), 7,02-7,07 (1H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 3,0, 5,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,5 Hz).

25

Ejemplo 14(b) (Referencia)

Síntesis de (2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo

30



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (-)-3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (268 mg) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoico (284 mg) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1(a), por lo que se produjo el compuesto del título (558 mg).

35

MS (FAB) m/z 642(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

40

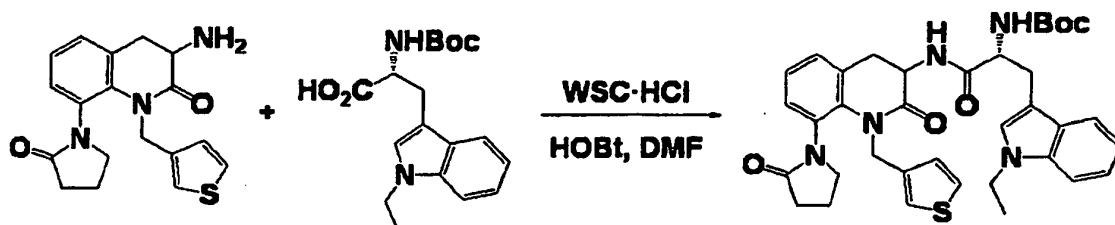
δ (ppm) 1,15-1,19 (1H, m), 1,32 (9H, s), 1,85-2,43 (4H, m), 2,60-2,79 (2H, m), 2,88-2,99 (1H, m), 3,09 (1H, dd, J = 5,5, 9,0 Hz), 3,30-3,38 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,19-4,85 (3H, m), 4,97-5,24 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,08-7,17 (6H, m), 7,34-7,45 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,5 Hz).

45

Ejemplo 14(c) (Referencia)

Síntesis de (2R)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo

5



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (-)-3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (200 mg) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)propanoico (234 mg) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1(b), por lo que se produjo el compuesto del título (283 mg).

10

MS (FAB) m/z 656 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

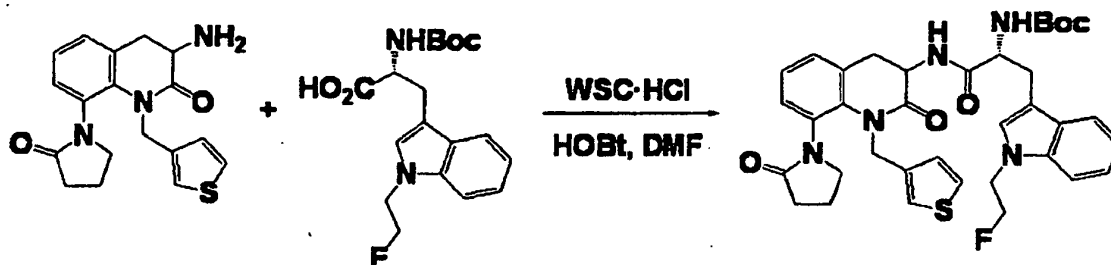
15

δ (ppm) 1,30-1,38 (12H, m), 1,86-2,45 (5H, m), 2,58-2,77 (2H, m), 2,93 (1H, dd, J = 5,5, 9,0 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 5,5, 9,0 Hz), 3,28-3,39 (1H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,28-4,79 (3H, m), 5,01-5,22 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,05-7,23 (6H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,0 Hz).

20

Ejemplo 14(d) (Referencia)

Síntesis de (2R)-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo



25

El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (-)-3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (350 mg) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]propanoico (431 mg) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1(c), por lo que se produjo el compuesto del título (744 mg).

30

MS (FAB) m/z 674(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

35

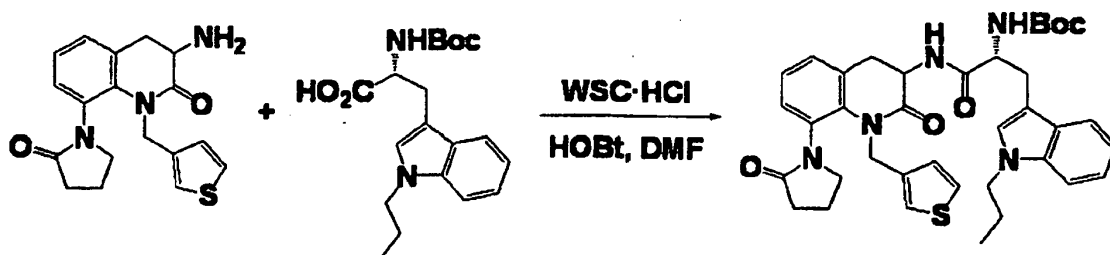
δ (ppm) 1,32 (9H, m), 1,82-2,07 (2H, m), 2,24-2,40 (2H, m), 2,59 (1H, t, J = 14,0 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 5,0,15,0 Hz), 2,94-3,05 (1H, m), 3,14 (1H, dd, J = 5,5,14,5 Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 3,70-3,82 (1H, m), 4,29-4,46 (4H, m), 4,54-4,66 (2H, m), 4,75 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,44 (1H, s), 6,78 (1H, dd, J = 1,5, 5,0 Hz), 6,98-7,06 (2H, m), 7,08-7,22 (5H, m), 7,33 (1H, dd, J = 3,0, 5,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,0 Hz).

40

Ejemplo 14(e) (Referencia)

Síntesis de (2R)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]-3-(1-propil-1H-indol-3-il)-propan-2-ilcarbamato de terc-butilo

5



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (-)-3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (500 mg) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-propil-1H-indol-3-il)propanoico (641 mg) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1(d), por lo que se produjo el compuesto del título (1,05 g).

10

MS (FAB) m/z 670(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

15

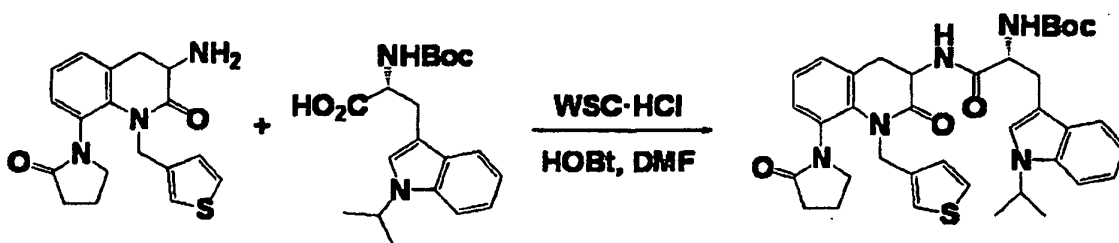
δ (ppm) 0,85 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,31 (9H, s), 1,72-1,81 (2H, m), 1,84-2,06 (2H, m), 2,25-2,39 (2H, m), 2,59 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 5,0,15,0 Hz), 2,92-3,03 (1H, m), 3,09-3,19 (1H, m), 3,33-3,42 (1H, m), 3,70-3,81 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,27-4,42 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,41 (1H, s), 6,78 (1H, dd, J = 1,5, 5,0 Hz), 6,95-7,04 (2H, m), 7,06-7,20 (5H, m), 7,31-7,40 (2H, m), 7,53-7,58 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 7,0 Hz).

20

Ejemplo 14(f) (Referencia)

Síntesis de (2R)-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo

25



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (-)-3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (500 mg) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)propanoico (609 mg) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1(e), por lo que se produjo el compuesto del título (1,12 g).

30

MS (FAB) m/z 670(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

35

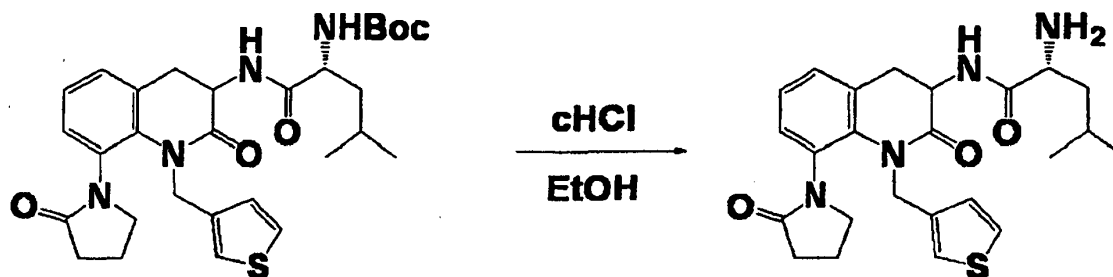
δ (ppm) 1,32 (9H, s), 1,43 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,82-2,08 (2H, m), 2,24-2,40 (2H, m), 2,56 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,68-2,80 (1H, m), 2,90-3,15 (1H, m), 3,14 (1H, dd, J = 6,0,14,5 Hz), 3,30-3,42 (1H, m), 3,68-3,80 (1H, m), 4,27-4,42 (2H, m), 4,57 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,61-4,72 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,36-6,50 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,93-7,21 (6H, m), 7,26 (1H, s), 7,28 7,35 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,0 Hz).

40

Ejemplo 15(a) (Referencia)

Síntesis de (2R)-2-amino-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

5



Se disolvió (2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilcarbamato de terc-butilo (588 mg) en etanol (2,9 ml), y al mismo se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml). La mezcla se calentó a 50 °C mientras se agitaba durante 30 minutos. La mezcla resultante se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico en refrigeración con hielo. Posteriormente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro sódico seguido de secado sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (416 mg).

10

15

MS (FAB) m/z 455(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

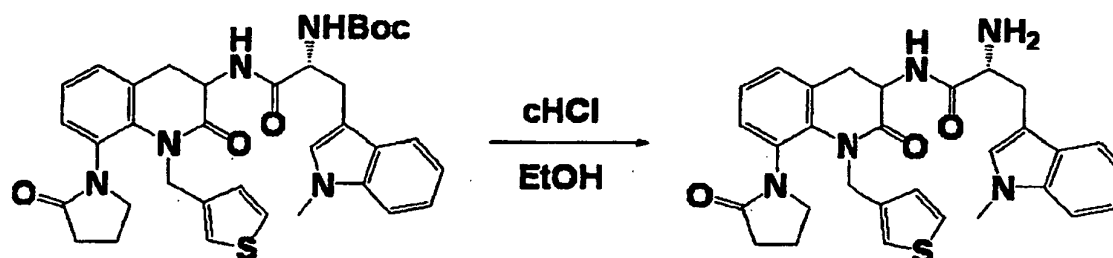
δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,23-1,33 (1H, m), 1,45-1,56 (1H, m), 1,68-2,06 (5H, m), 2,25-2,39 (2H, m), 2,76 (1H, t, J = 14,0 Hz), 2,95-3,04 (1H, m), 3,28 (1H, dd, J = 5,0, 8,5 Hz), 3,31-3,42 (1H, m), 3,68-3,80 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 5,0, 13,5 Hz), 4,59 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,76-6,82 (1H, m), 7,00-7,19 (4H, m), 7,32 (1H, dd, J = 3,0, 5,0 Hz), 8,11 (1H, s a).

20

Ejemplo 15(b) (Referencia)

25

Síntesis de (2R)-2-amino-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]propanamida



30

El procedimiento del Ejemplo 15(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo (549 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (357 mg).

MS (FAB) m/z 542(M+H)⁺

35

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

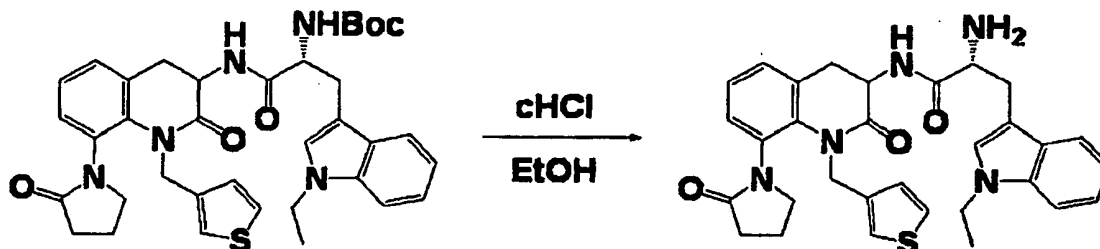
δ (ppm) 1,65-2,03 (4H, m), 2,24-2,39 (2H, m), 2,67 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 5,0, 8,0 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 5,0, 10,5 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 5,0, 9,5 Hz), 3,36-3,40 (1H, m), 3,57 (1H, dd, J = 3,0, 5,0 Hz), 3,72-3,75 (4H, m), 4,38 (1H, dd, J = 5,0, 9,0 Hz), 4,59 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,15 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,09-7,19 (5H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,02 (1H, a).

40

Ejemplo 15(c) (Referencia)

Síntesis de (2R)-2-amino-3-(1-etil-1H-indol-3-il)-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]propanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 15(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo (283 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (206 mg).

10

MS (FAB) m/z 556(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

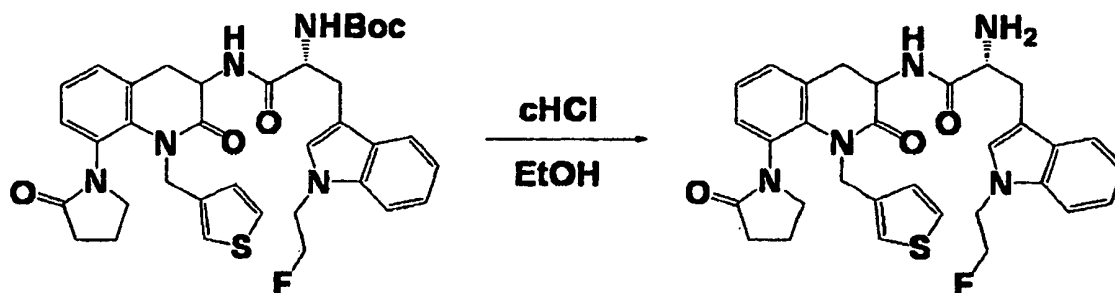
δ (ppm) 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,74-2,43 (7H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 2,89 (1H, dd, J = 5,0,10,0 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 5,0,10,0 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 3,5, 5,5 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,25-5,23 (4H, m), 6,80 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,06-7,21 (5H, m), 7,27 (1H, s), 7,38-7,47 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,0 Hz).

15

Ejemplo 15(d) (Referencia)

20

Síntesis de (2R)-2-amino-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]propanamida



25

El procedimiento del Ejemplo 15(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo (590 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (466 mg).

MS (FAB) m/z 574(M+H)⁺

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

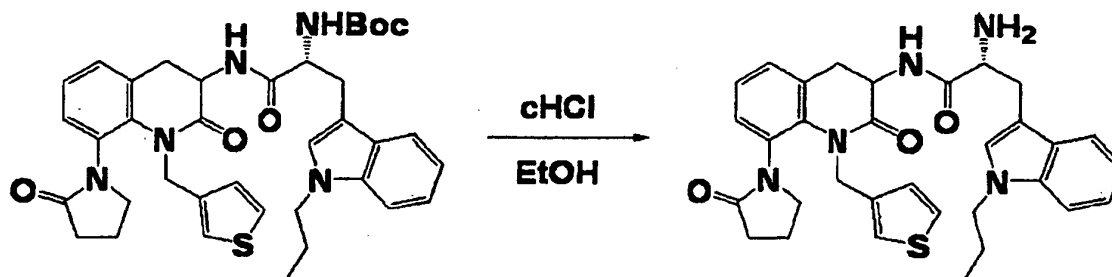
δ (ppm) 1,70-2,09 (4H, m), 2,21-2,39 (2H, m), 2,67 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 8,0,14,0 Hz), 2,88-2,97 (1H, m), 3,06-3,17 (1H, m), 3,30-3,41 (1H, m), 3,52-3,62 (1H, m), 3,68-3,80 (1H, m), 4,30-4,48 (3H, m), 4,52-4,68 (2H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,95-7,04 (2H, m), 7,05-7,23 (5H, m), 7,27-7,34 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,03-8,14 (1H, m).

35

Ejemplo 15(e) (Referencia)

Síntesis de (2R)-2-amino-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]-3-(1-propil-1H-indol-3-il)-propanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 15(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]-3-(1-propil-1H-indol-3-il)-propan-2-ilcarbamato de terc-butilo (779 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (560 mg).

10

MS (FAB) m/z 570(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

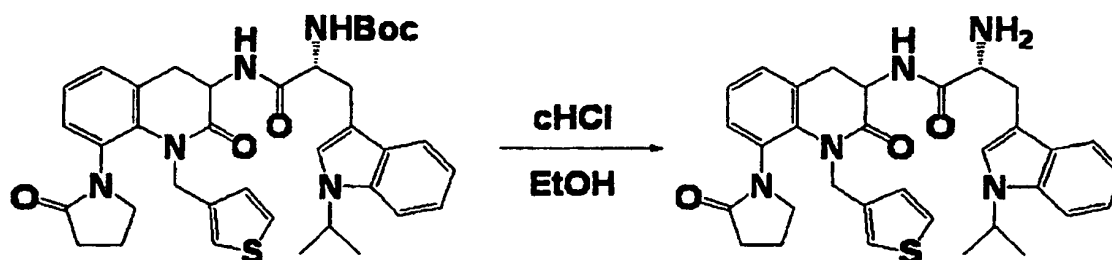
δ (ppm) 0,85 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,57-2,07 (6H, m), 2,22-2,38 (2H, m), 2,60-2,71 (1H, m), 2,80-2,98 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,33-3,41 (1H, m), 3,53-3,62 (1H, m), 3,69-3,79 (1H, m), 3,98-4,08 (2H, m), 4,31-4,41 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,15 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,99 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,07-7,19 (5H, m), 7,24 (1H, s), 7,38-7,43 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,38 (1H, J = 7,1 Hz).

15

Ejemplo 15(f) (Referencia)

20

Síntesis de (2R)-2-amino-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]propanamida



25

El procedimiento del Ejemplo 15(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo (800 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (651 mg).

MS (FAB) m/z 570(M+H)⁺

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

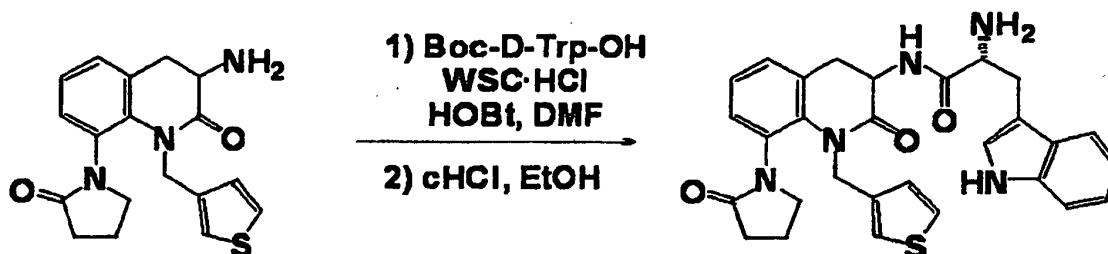
δ (ppm) 1,44 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,80-2,17 (4H, m), 2,22-2,38 (2H, m), 2,64 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,76-2,95 (2H, m), 3,13 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,30-3,42 (1H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 3,68-3,80 (1H, m), 4,30-4,42 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,62-4,72 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,78 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,93-7,20 (6H, m), 7,24-7,34 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,98-8,15 (1H, m).

35

Ejemplo 15(g) (Referencia)

Síntesis de (2R)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]propanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (-)-3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (300 mg) y N-terc-butoxicarbonil-D-triptófano (294 mg), por lo que se produjo (2R)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo. Posteriormente, el procedimiento del Ejemplo 15(a) se repitió, con la excepción de que se usó el compuesto preparado como se ha descrito anteriormente, por lo que se produjo el compuesto del título (438 mg).

10

MS (FAB) m/z 528(M+H)⁺

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

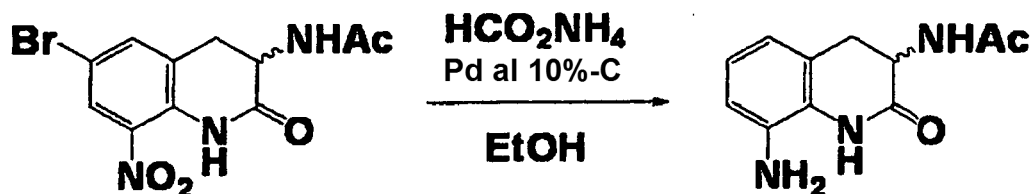
δ (ppm) 1,65-2,07 (4H, m), 2,23-2,39 (2H, m), 2,67 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 8,0,14,0 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,33-3,42 (1H, m), 3,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 3,70-3,79 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 5,0,13,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,16 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 1,0, 5,0 Hz), 6,93-7,19 (7H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,10 (1H, s a), 10,58 (1H, s a).

20

Ejemplo 16 (Referencia)

Síntesis de N-(8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetamida

25



Se suspendió N-(6-bromo-8-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetamida (15 g) en etanol (150 ml), y a la misma se le añadieron formiato amónico (28,8 g) y Pd al 10%-C (contenido de agua: 53%) (1,5 g). La mezcla se calentó a 80 °C mientras se agitaba durante 30 minutos, y a la misma se le añadieron agua (150 ml) y etanol (150 ml) seguido de filtración mientras se calentaba. El filtrado se concentró a presión reducida, y los precipitados formados se recuperaron a través de filtración. El sólido obtenido de este modo se lavó con etanol y éter diisopropílico seguido de secado, por lo que se produjo el compuesto del título (8,5 g).

30

MS (FAB) m/z 220(M+H)⁺

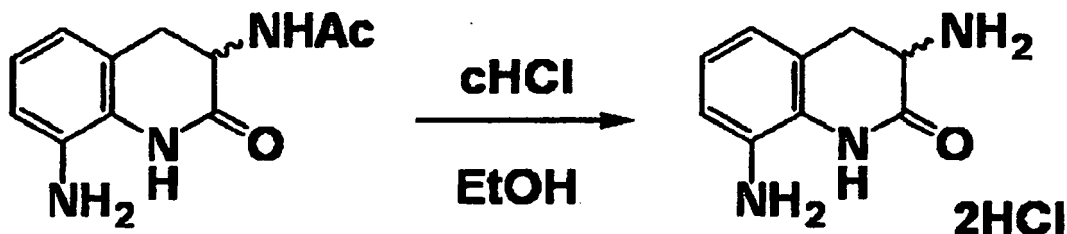
35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,90 (3H, s), 2,73-2,93 (2H, m), 4,33-4,43 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,42 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,54 (1H, s).

40

Ejemplo 17 (Referencia)

Síntesis de diclorhidrato de 3,8-diamino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



5

Se añadió N-(8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)acetamida (8,4 g) a ácido clorhídrico concentrado (84 ml), y la mezcla se calentó a 110 °C durante tres horas mientras se agitaba seguido de agitación en refrigeración con hielo. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, y el sólido obtenido de este modo se lavó con etanol seguido de secado, por lo que se produjo el compuesto del título (9,17 g).

10

MS (FAB) m/z 178(M+H)⁺¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

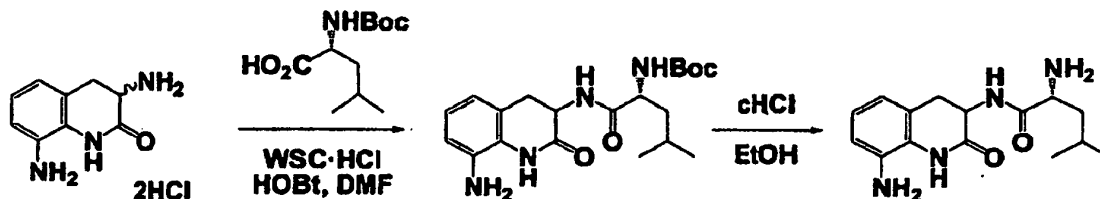
δ (ppm) 3,06-3,25 (2H, m), 4,15-4,27 (1H, m), 6,93-7,01 (2H, m), 7,03-7,11 (1H, m), 7,45-8,20 (3H, a), 8,62-8,78 (3H, m), 10,43 (1H, s).

15

Ejemplo 18 (Referencia)

Síntesis de (2R)-2-amino-N-(8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-4-metilpentanamida

20



Se suspendió diclorhidrato de 3,8-diamino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (9,0 g) en N,N-dimetilformaldehído (90 ml), y a la suspensión se le añadió trietilamina (15 ml) en refrigeración con hielo. Posteriormente, a la mezcla se le añadieron secuencialmente N-terc-butoxicarbonil-D-leucina monohidrato (9,87 g), 1-hidroxibenzotriazol (4,86 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (7,67 g) seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla resultante se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, acetato de etilo y agua, y la mezcla se sometió a extracción. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y los precipitados se filtraron mediante el uso de acetato de etilo, por lo que se produjo (2R)-1-(8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo (12,4 g) en forma de una mezcla diastereomérica. Posteriormente, el (2R)-1-(8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo obtenido de este modo (7,68 g) se disolvió en etanol (77 ml), y al mismo se le añadió ácido clorhídrico concentrado (34 ml) seguido de calentamiento a 60 °C mientras se agitaba durante 30 minutos. La mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico en refrigeración con hielo y después se sometió a extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo recuperado de esta manera se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1), por lo que se produjo el compuesto del título (diastereómero de polaridad inferior: 2,85 g, diastereómero de polaridad superior: 2,73 g).

25

30

35

40

Diastereómero de polaridad inferior:

MS (FAB) m/z 291(M+H)⁺¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,22-1,31 (1H, m), 1,43-1,52 (1H, m), 1,72-1,90 (3H, m), 2,76 (1H, t, J = 14,5 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 6,0,15,0 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 4,5, 9,5 Hz), 4,29 (1H, dt, J = 6,0,15,0 Hz), 5,07 (2H, s), 6,43 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,71 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,34 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,60 (1H, s).

45

50

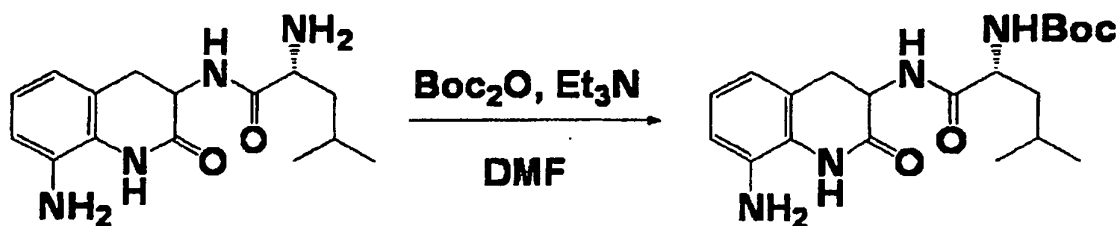
Diastereómero de polaridad superior:

MS (FAB) m/z 291(M+H)⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,21-1,30 (1H, m), 1,43-1,51 (1H, m), 1,70-1,88 (3H, m), 2,78 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 6,0,15,0 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 4,5, 9,5 Hz), 4,26-4,35 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,43 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,60 (1H, s).

Ejemplo 19 (Referencia)

Síntesis de (2R)-1-(8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo



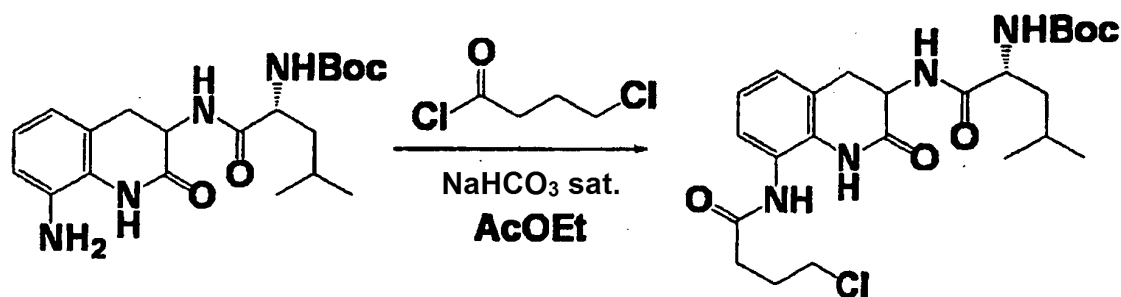
Se suspendió (2R)-2-amino-N-(8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-4-metilpentanamida (2,38 g), el diastereómero de polaridad superior obtenido en el Ejemplo 18, en N,N-dimetilformaldehído (12 ml), y la suspensión se agitó en refrigeración con hielo. A la mezcla resultante se le añadieron di-terc-butoxicarbonato (1,96 g) y trietilamina (1,25 ml), y la agitación se realizó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, y se secó, por lo que se produjo el compuesto del título (2,59 g).

MS (FAB) m/z 391(M+H)⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,39 (9H, s), 1,41-1,50 (2H, m), 1,56-1,68 (1H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J = 6,0,15,0 Hz), 4,03-4,12 (1H, m), 4,29-4,38 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,42 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,5 Hz), 9,59 (1H, s).

Ejemplo 20 (Referencia)

Síntesis de (2R)-1-[8-(4-clorobutanamido)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]-4-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo



Se disolvió (2R)-1-(8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo (300 mg) en acetato de etilo (5 ml), y al mismo se le añadieron cloruro de 4-clorobutirilo (0,1 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 45 minutos y después se sometió a extracción con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (377 mg).

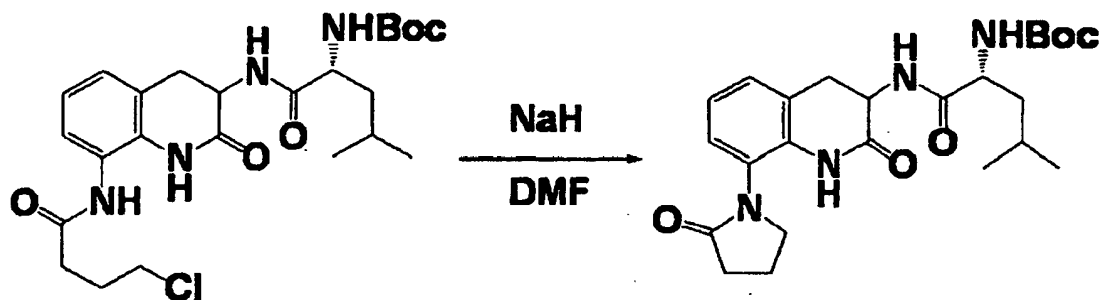
MS (FAB) m/z 496 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

5 δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,39 (9H, s), 1,42-1,52 (2H, m), 1,56-1,69 (1H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,48-2,56 (2H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J = 6,0,15,0 Hz), 3,71 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,04-4,14 (1H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,5 Hz), 9,37 (1H, s), 9,73 (1H, s).

Ejemplo 21 (Referencia)

10 Síntesis de (2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilcarbamato de terc-butilo



15 Se disolvió (2R)-1-[8-(4-clorobutanamido)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]-4-metil-1-oxopentano-2-ilcarbamato de terc-butilo (350 mg) en N,N-dimetilformaldehído (4,0 ml), y al mismo se le añadió hidruro sódico (34 mg) en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 1,5 horas. La mezcla resultante se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (325 mg).

20

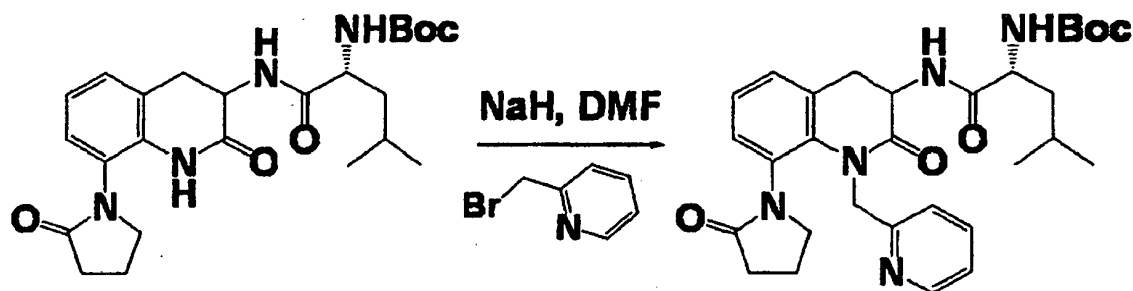
MS (FAB) m/z 459(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

25 δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,39 (9H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,56-1,70 (1H, m), 2,08-2,18 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,90 (1H, t, J = 15,0 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 6,0,15,0 Hz), 3,56-3,74 (2H, m), 4,04-4,13 (1H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 6,92-7,03 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,5 Hz), 9,81 (1H, s).

Ejemplo 22 (Referencia)

30 Síntesis de (2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]pentano-2-ilcarbamato de terc-butilo



35 Se disolvió (2R)-1-[8-(2-oxopirrolidin-1-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]pentano-2-ilcarbamato de terc-butilo (320 mg) en N,N-dimetilformaldehído (4,0 ml), y al mismo se añadieron bromhidrato de 2-bromometilpiridina (216 mg) e hidruro sódico (67 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante una hora. La mezcla resultante se sometió a extracción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo recuperado de esta manera se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:1), por lo que se produjo el compuesto del título (315 mg).

40 MS (FAB) m/z 550(M+H)⁺

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

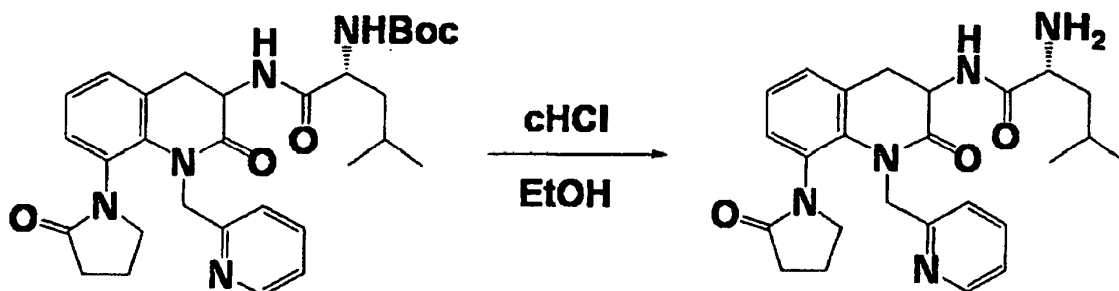
δ (ppm) 0,86 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,37 (9H, s), 1,40-1,50 (2H, m), 1,55-1,67 (1H, m), 1,72-1,86 (1H, m), 1,90-2,14 (2H, m), 2,20-2,36 (1H, m), 2,93-3,10 (2H, m), 3,20-3,52 (2H, m), 3,88-4,14 (1H, m), 4,32-5,20 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,06-7,33 (5H, m), 7,63-7,75 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,39-8,48 (1H, m).

5

Ejemplo 23 (Referencia)

Síntesis de (2R)-2-amino-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

10



El procedimiento del Ejemplo 15(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilcarbamato de terc-butilo (300 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (234 mg).

15

MS (FAB) m/z 450(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,24-1,33 (1H, m), 1,46-1,56 (1H, m), 1,60-1,98 (5H, m), 2,12-2,29 (2H, m), 2,95-3,13 (2H, m), 3,22-3,44 (2H, m), 3,67-3,78 (1H, m), 4,45 (1H, dd, J = 6,0,13,0 Hz), 4,75 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,14 (1H, d, J = 16,5 Hz), 7,07-7,23 (5H, m), 7,64 (1H, dt, J = 2,0, 7,5 Hz), 8,00-8,22 (1H, a), 8,40 (1H, d, J = 4,5 Hz).

20

Ejemplo 24(a) (Referencia)

25

Síntesis de 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo



30

El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (2R)-2-amino-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (400 mg) y ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (215 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (510 mg).

35

MS (FAB) m/z 640 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 0,85 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,33 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,37 (9H, s), 1,49-1,72 (3H, m), 1,81-2,06 (2H, m), 2,23-2,39 (2H, m), 2,77 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,31-3,40 (1H, m), 3,68-3,79 (1H, m), 4,30-4,45 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,16 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,56 (1H, s, a), 6,73-6,80 (1H, m), 6,98-7,19 (4H, m), 7,27-7,36 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 7,0 Hz).

40

Ejemplo 24(b) (Referencia)

Síntesis de 2-metil-1-[(2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

5



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-amino-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]propanamida (344 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (502 mg).

10

MS (FAB) m/z 727(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,25 (6H, d, J = 5,0 Hz), 1,31 (9H, s), 1,81-2,42 (4H, m), 2,61-2,79 (2H, m), 3,05-3,18 (2H, m), 3,22-3,55 (3H, m), 3,72 (3H, s), 4,29-5,36 (4H, m), 6,73-6,81 (1H, m), 6,98-7,21 (8H, m), 7,3 7,42 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,18 (1H, a).

15

Ejemplo 24(c) (Referencia)

Síntesis de 1-[(2R)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

20



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-amino-3-(1-etil-1H-indol-3-il)-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]propanamida (206 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (292 mg).

25

MS (FAB) m/z 741(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

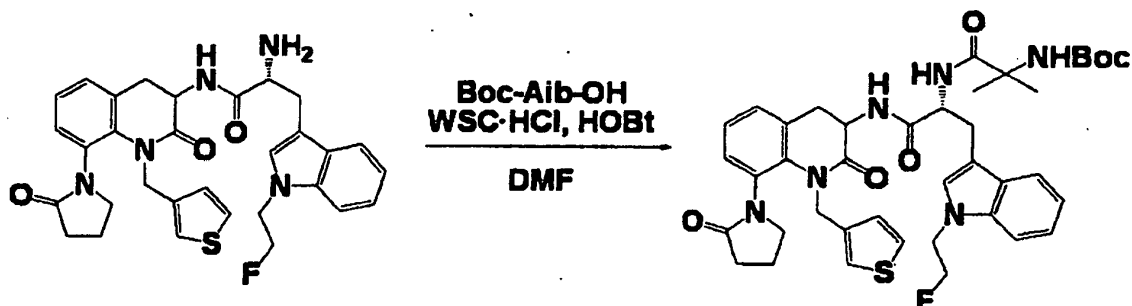
δ (ppm) 1,23 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,27-1,35(12H, m), 1,80-2,42 (4H, m), 2,57-2,78 (2H, m), 3,05-3,16 (2H, m), 3,25-3,61 (2H, m), 4,13 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,32-5,29 (4H, m), 6,76 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,98-7,23 (8H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,16 (1H, a).

35

Ejemplo 24(d) (Referencia)

Síntesis de 1-[(2R)-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo

5



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-amino-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]propanamida (440 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (490 mg).

10

MS (FAB) m/z 759(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

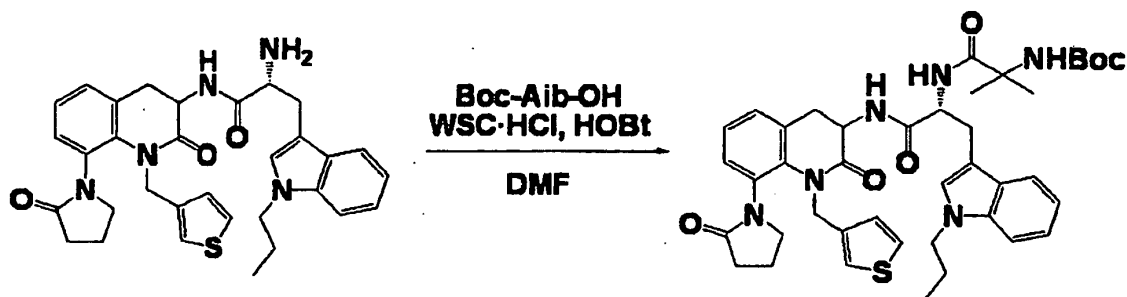
15

δ (ppm) 1,28 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,32 (9H, s), 1,81-2,06 (2H, m), 2,22-2,39 (2H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 3,06-3,20 (2H, m), 3,31-3,39 (1H, m), 3,67-3,80 (1H, m), 4,32-4,46 (3H, m), 4,51-4,67 (3H, m), 4,75 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,16 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,58 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 1,0, 5,0 Hz), 6,97-7,22 (7H, m), 7,27-7,35 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 24(e) (Referencia)

20

Síntesis de 2-metil-1-oxo-1-[(2R)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]-3-(1-propil-1H-indol-3-il)propan-2-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo



25

El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-amino-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]-3-(1-propil-1H-indol-3-il)propanamida (470 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (605 mg).

MS (FAB) m/z 755(M+H)⁺

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

35

δ (ppm) 0,85 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,27 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,33 (9H, s), 1,7 1-1,81 (2H, m), 1,83-2,06 (2H, m), 2,23-2,39 (2H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 3,05-3,19 (2H, m), 3,31-3,40 (1H, m), 3,69-3,79 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,31-4,41 (1H, m), 4,51-4,65 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 1,5, 5,0 Hz), 6,69(2 H, m), 7,05-7,21 (5H, m), 7,26-7,41 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 24(f) (Referencia)

Síntesis de 1-[(2R)-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

5



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-amino-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]propanamida (500 mg) se usó, por lo que se produjo el compuesto del título (545 mg).

10

MS (FAB) m/z 755(M+H)⁺

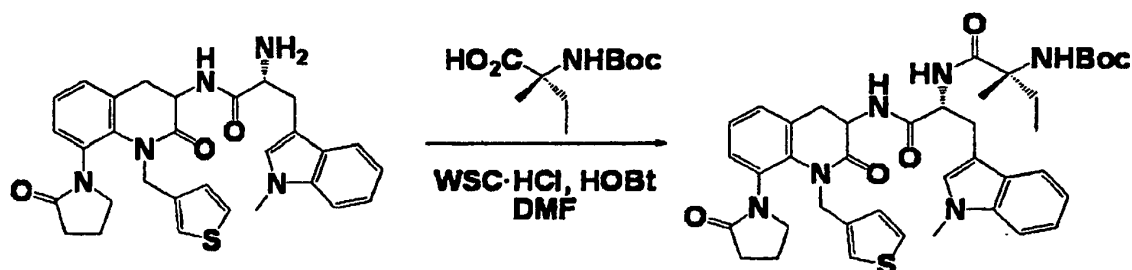
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 1,27 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,33 (9H, s), 1,43 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,80-2,06 (2H, m), 2,23-2,39 (2H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 3,05-3,20 (2H, m), 3,31-3,40 (1H, m), 3,68-3,80 (1H, m), 4,32-4,42 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,58-4,72 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,59 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 1,0, 5,0 Hz), 6,95-7,02 (2H, m), 7,04-7,19 (4H, m), 7,25-7,34 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,5 Hz).

15

Ejemplo 24(g) (Referencia)

Síntesis de (2R)-2-metil-1-[(2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo



25

El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (2R)-2-amino-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]propanamida obtenida en el Ejemplo 8(b) (5,4 g) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilbutanoico (2,4 g), por lo que se produjo el compuesto del título (6,6 g).

30

MS (FAB) m/z 741(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 0,48 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,20 (3H, s), 1,31 (9H, s), 1,55-1,73 (2H, m), 1,80-2,43 (4H, m), 2,57-2,85 (3H, m), 3,03-3,38 (3H, m), 3,72 (3H, s), 4,32-4,76 (3H, m), 4,93-5,28 (1H, m), 6,68 (2H, m), 6,98-7,23 (7H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39-7,44 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,61-7,69 (1H, m), 8,12-8,24 (1H, m).

35

Ejemplo 24(h) (Referencia)

Síntesis de 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

5



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-amino-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]pentanamida (130 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (110 mg).

10

MS (FAB) m/z 635(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

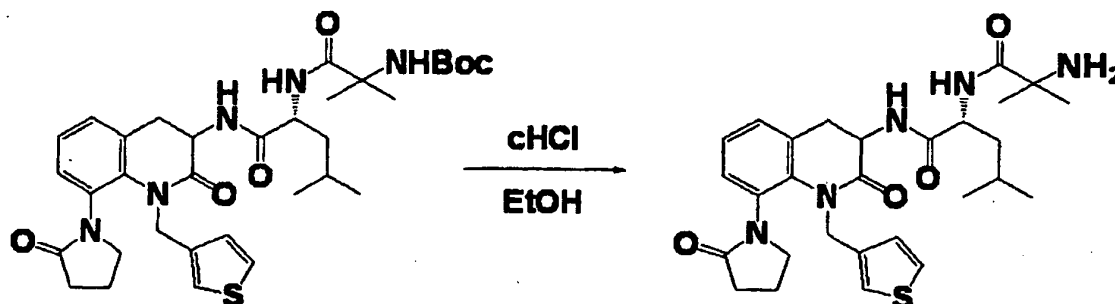
15

δ (ppm) 0,82 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,27 (3H, s), 1,30(3 H, s), 1,35 (9H, s), 1,54-2,36 (7H, m), 2,95 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,06 (1H, t, J = 14,5 Hz), 3,19-3,48 (2H, m), 4,24-5,16 (4H, m), 6,93-7,35 (6H, m), 7,38-7,78 (2H, m), 8,07-8,18 (1H, m), 8,40-8,48 (1H, m).

Ejemplo 25(a)

20

Síntesis de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]pentanamida



25

Se disolvió 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (2,8 g) en etanol (28 ml), y al mismo se le añadió ácido clorhídrico concentrado (7,5 ml). La mezcla se calentó a 70 °C mientras se agitaba durante 30 minutos y después se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico en refrigeración con hielo. Posteriormente, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo y agua, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (2,30 g).

30

MS (FAB) m/z 540(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

35

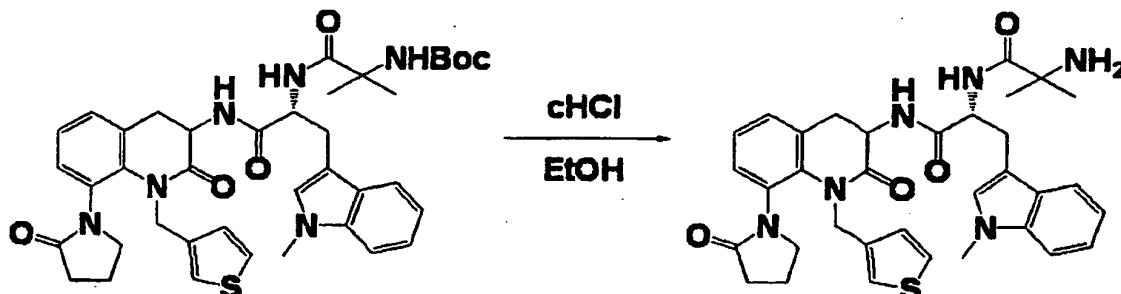
δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,21 (6H, s), 1,49-2,09 (7H, m), 2,24-2,39 (2H, m), 2,77 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,35-3,44 (1H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,32-4,46 (2H, m), 4,59 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,16 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 1,0, 5,0 Hz), 7,01-7,05 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 6,5, 8,5 Hz), 7,13-7,20 (3H, m), 7,32 (1H, dd, J = 3,0, 5,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,0 Hz).

40

Ejemplo 25(b)

Síntesis de 2-amino-2-metil-N-[(2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il] propanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó 2-metil-1-[(2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (480 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (343 mg).

10

MS (FAB) m/z 627(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

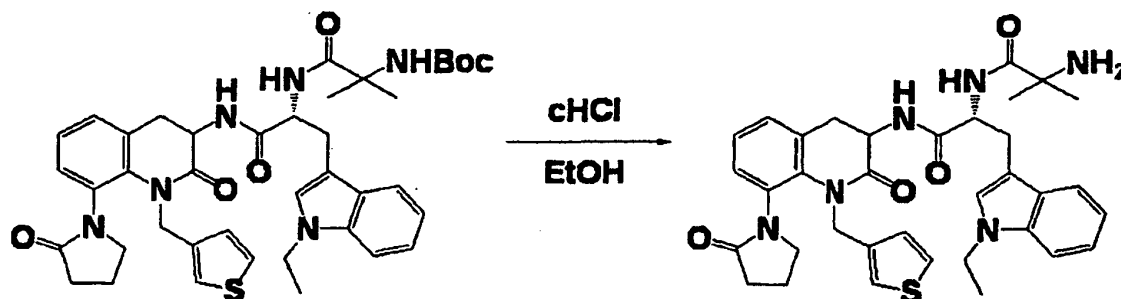
15

δ (ppm) 1,11 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,82-2,45 (6H, m), 2,54 (1H, dd, J = 5,5,10,0 Hz), 2,58-2,78 (1H, m), 3,03-3,18 (1H, m), 3,20-3,49 (3H, m), 3,73 (3H, s), 4,32-4,81 (3H, m), 4,96-5,29 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,99-7,23 (7H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,20 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 25(c)

20

Síntesis de 2-amino-N-[(2R)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]-2-metilpropanamida



25

El procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó 1-[(2R)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (285 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (233 mg).

MS (FAB) m/z 641(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

30

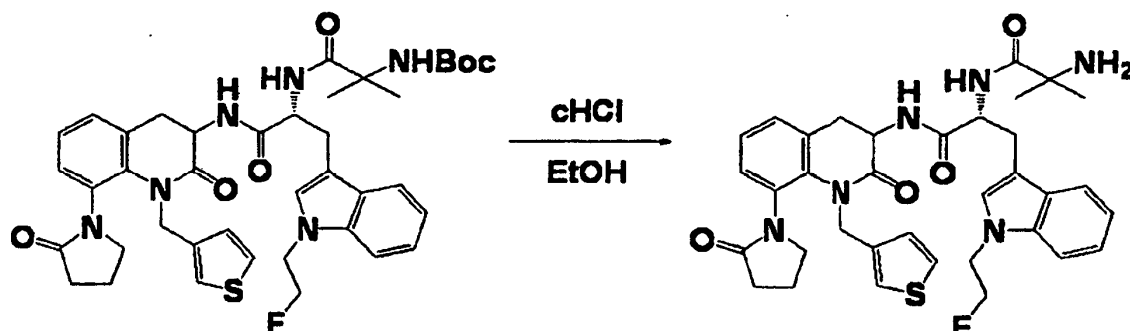
δ (ppm) 1,10 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,85-2,42 (6H, m), 2,55-2,69 (2H, m), 3,00-3,13 (2H, m), 3,25-3,60 (2H, m), 4,15 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,28-4,81 (3H, m), 4,95-5,27 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,03-7,22 (6H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,19 (1H, a), 8,35 (1H, d, J = 8,0 Hz).

35

Ejemplo 25(d)

Síntesis de 2-amino-N-[(2R)-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]-2-metilpropanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó 1-[(2R)-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (316 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (239 mg).

10

MS (FAB) m/z 659(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

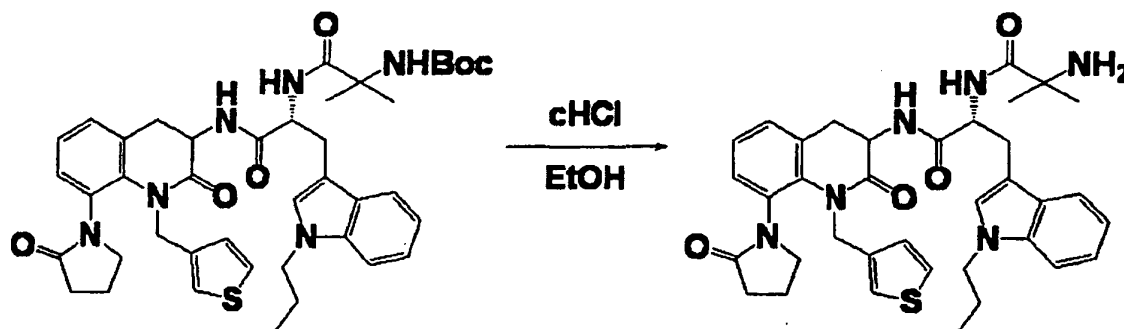
δ (ppm) 1,11 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,79-2,08 (4H, m), 2,23-2,39 (2H, m), 2,59 (1H, t, J = 14,0 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 5,0,15,0 Hz), 3,03-3,20 (2H, m), 3,31-3,42 (1H, m), 3,67-3,79 (1H, m), 4,30-4,48 (3H, m), 4,50-4,67 (3H, m), 4,69-4,78 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,72-6,80 (1H, m), 6,93-7,21 (8H, m), 7,27-7,34 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,0 Hz).

15

Ejemplo 25(e)

20

Síntesis de 2-amino-2-metil-N-[(2R)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]-3-(1-propil-1H-indol-3-il)propan-2-il]propanamida



25

El procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó 2-metil-1-oxo-1-[(2R)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]-3-(1-propil-1H-indol-3-il)propan-2-ilamino]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo (499 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (406 mg).

MS (FAB) m/z 655(M+H)⁺

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

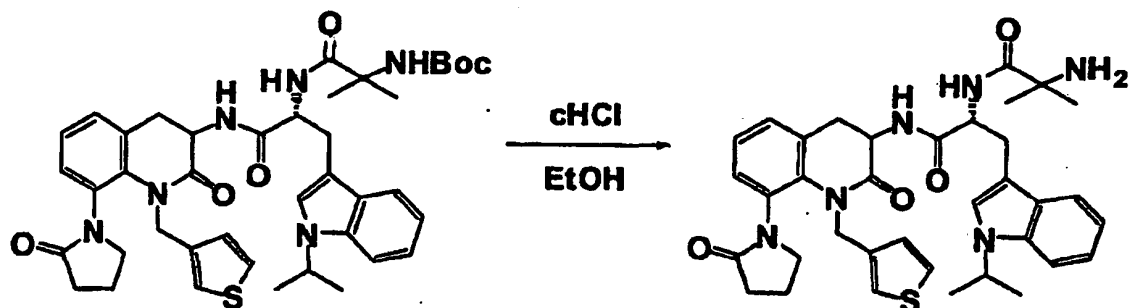
δ (ppm) 0,84 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,11 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,71-1,81 (2H, m), 1,82-2,06 (4H, m), 2,23-2,39 (2H, m), 2,58 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,05-3,18 (2H, m), 3,32-3,41 (1H, m), 3,68-3,79 (1H, m), 4,05 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,34-4,41 (1H, m), 4,52-4,64 (2H, m), 5,14 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 1,0, 5,0 Hz), 6,94-7,03 (6H, m), 7,30-7,39 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7,0 Hz).

35

Ejemplo 25(f)

Síntesis de 2-amino-N-[(2R)-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]-2-metilpropanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó 1-[(2R)-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (500 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (368 mg).

10

MS (FAB) m/z 655(M+H)⁺

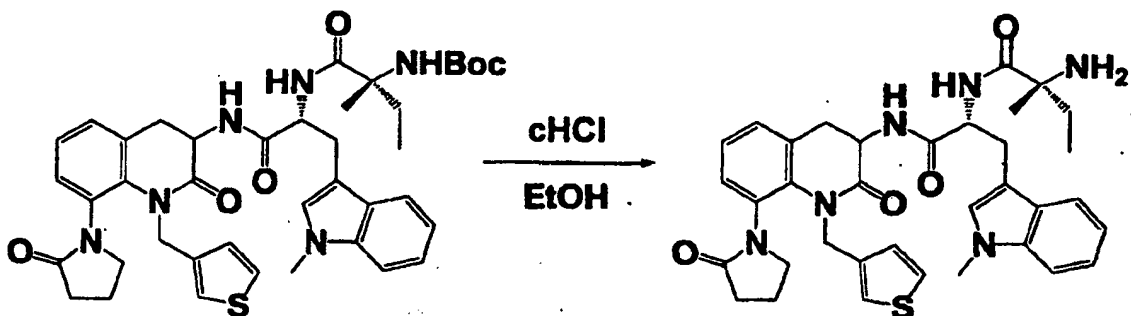
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 1,12 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,43 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6, 5 Hz), 1,81-2,06 (4H, m), 2,23-2,38 (3H, m), 2,52-2,75 (2H, m), 3,11 (2H, dc, J = 14,5, 7,5 Hz), 3,33-3,42 (1H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 4,32-4,42 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,60-4,72 (2H, m), 5,15 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 1,0, 5,0 Hz), 6,95-7,02 (2H, m), 7,05-7,18 (4H, m), 7,25 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 3,0, 5,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,0 Hz).

15

Ejemplo 25(g)

Síntesis de (2R)-2-amino-2-metil-N-[(2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]butanamida



25

El procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-metil-1-[(2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (8,8 g), por lo que se produjo el compuesto del título (8,6 g).

30

MS (FAB) m/z 641(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

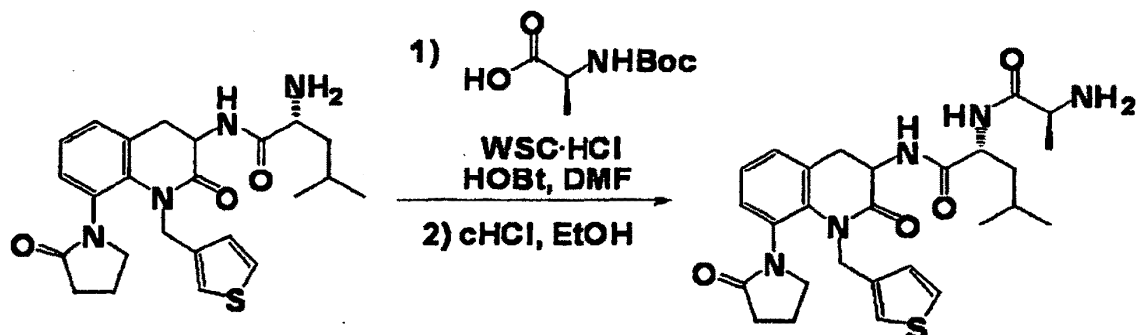
δ (ppm) 0,56 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,09 (3H, s), 1,22-1,35 (2H, m), 1,51-1,63 (1H, m), 1,80-2,75 (9H, m), 2,98-3,12 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,28 4,77 (3H, m), 4,93-5,23 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,97-7,22 (7H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39-7,44 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,12-8,24 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,0 Hz).

35

Ejemplo 25(h)

Síntesis de (2R)-2-((S)-2-aminopropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (2R)-2-amino-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (600 mg) y ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (279 mg), por lo que se produjo (2S)-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (688 mg). Posteriormente, el procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó el compuesto preparado como se ha descrito anteriormente, por lo que se produjo el compuesto del título (455 mg).

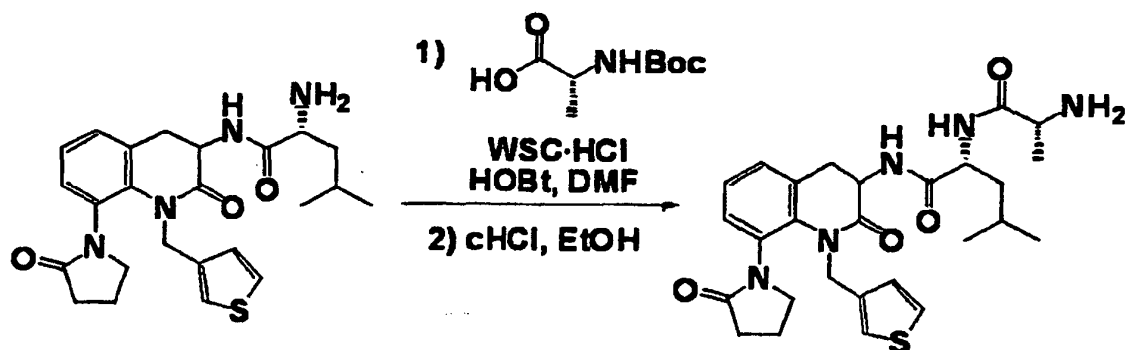
MS (FAB) m/z 526(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 0,88 (6H, dd, J = 6,5,9 Hz), 1,14 (3H, d, J = 7 Hz), 1,54 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,78 (1H, t, J = 14 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 5,15 Hz), 3,31 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,75 (1H, s a), 4,39 (2H, m), 4,59 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,16 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,80(1H, d, J = 5 Hz), 7,03 (1H, s a), 7,12 (1H, dd, J = 7,8,5 Hz), 7,17 (2H, m), 7,33 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 7 Hz).

Ejemplo 25(i)

Síntesis de (2R)-2-((R)-2-aminopropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida



El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (2R)-2-amino-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il] pentanamida (600 mg) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (279 mg), por lo que se produjo (2R)-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (832 mg). Posteriormente, el procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó el compuesto preparado como se ha descrito anteriormente, por lo que se produjo el compuesto del título (460 mg).

MS (FAB) m/z 526(M+H)⁺

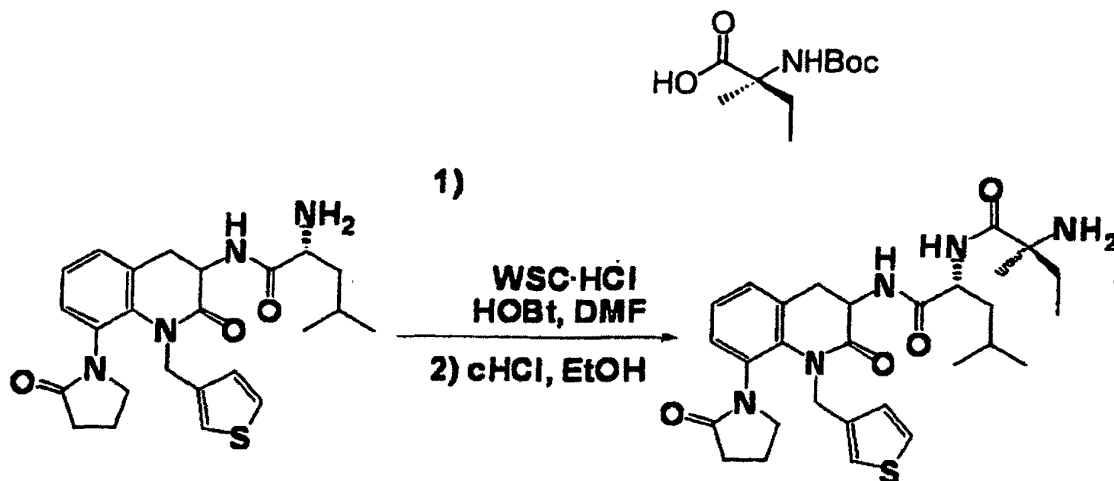
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 0,88 (6H, t, J = 7 Hz), 1,15 (3H, d, J = 14 Hz), 1,53 (2H, m), 1,61 (1H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,78 (1H, t, J = 14 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 5,15 Hz), 3,30 (1H, m), 3,39 (1H, m), 4,40 (2H, m), 4,59 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,15 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 5 Hz), 7,13 (1H, s a), 7,10 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7 Hz), 7,33

(1H, m), 7,92 (1H, d, J = 7 Hz).

Ejemplo 25(j)

- 5 Síntesis de (2R)-2-((S)-2-amino-2-metilbutanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida



- 10 El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (2R)-2-amino-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (600 mg) y ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilbutanoico (320 mg), por lo que se produjo (2S)-2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (881 mg). Posteriormente, el procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción
- 15 de que se usó el compuesto preparado como se ha descrito anteriormente, por lo que se produjo el compuesto del título (241 mg).

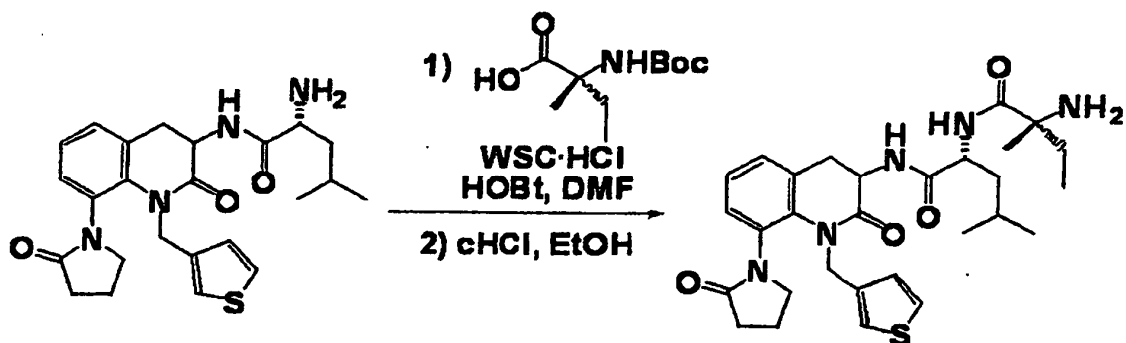
MS (FAB) m/z 554(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

- 20 δ (ppm) 0,78 (3H, t, J = 7 Hz), 0,87 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,15 (3H, s), 1,44 (1H, m), 1,54 (2H, m), 1,63 (3H, m), 1,85-2,05 (3H, m), 2,30 (2H, m), 2,74 (1H, t, J = 14 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 5,15 Hz), 3,38 (1H, m), 3,76 (1H, m), 4,38 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,16 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,78 (1H, d, J = 5 Hz), 7,03 (1H, s a), 7,11 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,33 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 7 Hz).

25 Ejemplo 25(k)

Síntesis de (2R)-2-((R)-2-amino-2-metilbutanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida



- 30 El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usaron (2R)-2-amino-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (600 mg) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilbutanoico (320 mg), por lo que se produjo (2R)-2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (844 mg). Posteriormente, el procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción
- 35 de que se usó el compuesto preparado como se ha descrito anteriormente, por lo que se produjo el compuesto del

título (528 mg).

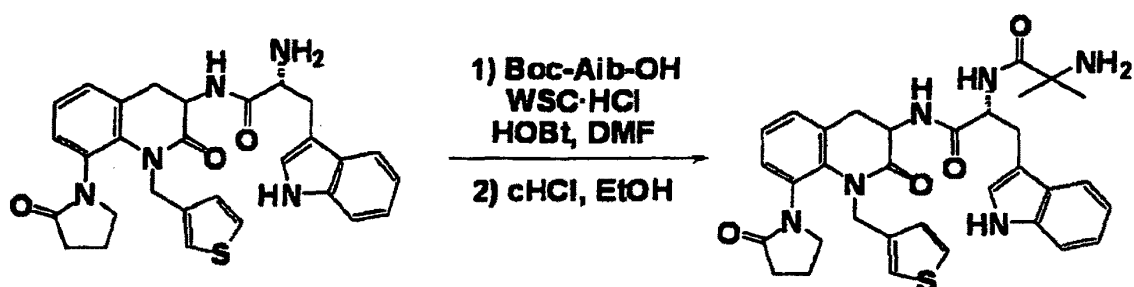
MS (FAB) m/z 554(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

- 5 δ (ppm) 0,79 (3H, t, J = 15 Hz), 0,88 (6H, t, J = 15 Hz), 1,16 (3H, s), 1,19 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (1H, m), 1,54 (2H, m), 1,64 (3H, m), 1,85-2,05 (3H, m), 2,30 (2H, m), 2,77 (1H, t, J = 14 Hz), 2,94 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,75 (1H, m), 4,39 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 16 Hz), 5,16 (1H, d, J = 16 Hz), 6,79 (1H, d, J = 5 Hz), 7,13 (1H, s a), 7,10 (1H, dd, J = 6,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 3,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7 Hz).

10 Ejemplo 25(1)

Síntesis de N-[(2R)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]-2-amino-2-metilpropanamida



15

El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-ilamino]-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo. Posteriormente, el procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó el compuesto preparado como se ha descrito anteriormente, por lo que se produjo el compuesto del título (300 mg).

MS (FAB) m/z 613(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

25

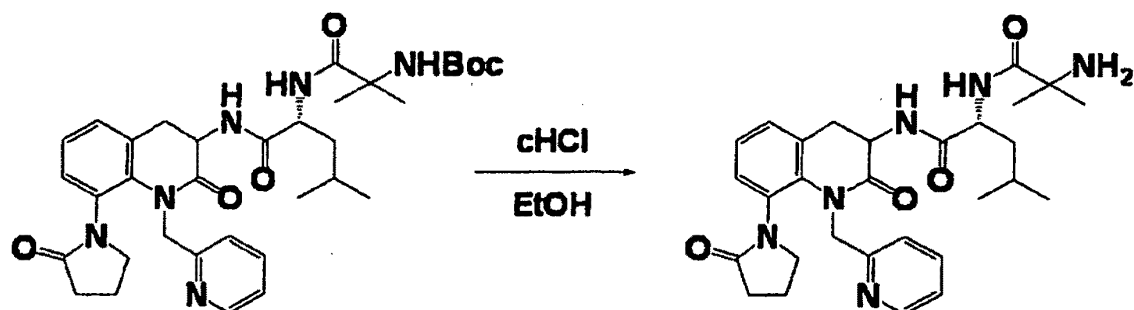
- δ (ppm) 1,10 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,31-2,02 (4H, m), 2,26-2,34 (2H, m), 2,59 (1H, dd, J = 13,0 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 5,0,10,0 Hz), 3,08-3,18 (2H, m), 3,34-3,40 (1H, m), 3,73-3,74 (1H, m), 4,34-4,40 (1H, m), 4,54-4,62 (2H, m), 5,14 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,76 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,93-7,17 (7H, m), 7,31-7,33 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,20 (1H, s), 1 0,16 (1H, s).

30

Ejemplo 25(m)

Síntesis de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

35



El procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (100 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (74 mg).

40

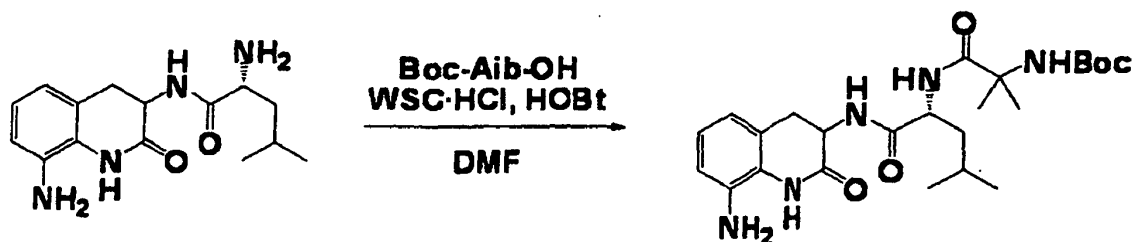
MS (FAB) m/z 535 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,17 (3H, s), 1,17(3 H, s), 1,43-1,63 (3H, m), 1,70-2,34 (6H, m), 2,94 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,07 (1H, t, J = 14,5 Hz), 3,15-3,52 (2H, m), 4,15-5,20 (4H, m), 7,03-7,35 (5H, m), 7,63-7,75 (1H, m), 7,98-8,14 (1H, m), 8,40-8,53 (2H, m).

5 Ejemplo 26 (Referencia)

Síntesis de 1-(1-(8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo



10

El procedimiento del Ejemplo 14(a) se repitió, con la excepción de que se usó ácido N-terc-butoxicarbonil-aminoisobutírico (554 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (1,1 g).

MS (FAB) m/z 476 (M+H)⁺

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

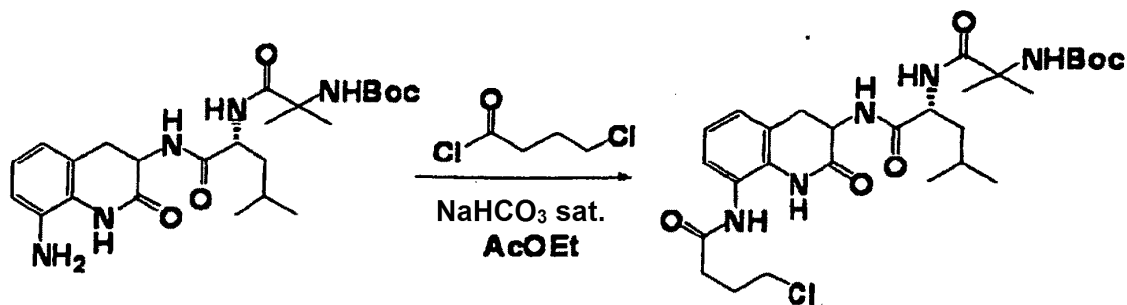
δ (ppm) 0,83 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,28 (3H, s), 1,30(3 H, s), 1,36 (9H, s), 1,43-1,69 (3H, m), 2,76-2,88 (2H, m), 4,29-4,40 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,42 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,69 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,04 (1H, a), 7,61 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,31 (1H, s).

20

Ejemplo 27 (Referencia)

Síntesis de 1-[(2R)-1-[8-(4-clorobutanamido)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino]-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

25



El procedimiento del Ejemplo 20 se repitió, con la excepción de que se usó 1-[(2R)-1-[8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino]-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (8,2 g), por lo que se produjo el compuesto del título (10,3 g).

30

MS (FAB) m/z 581 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

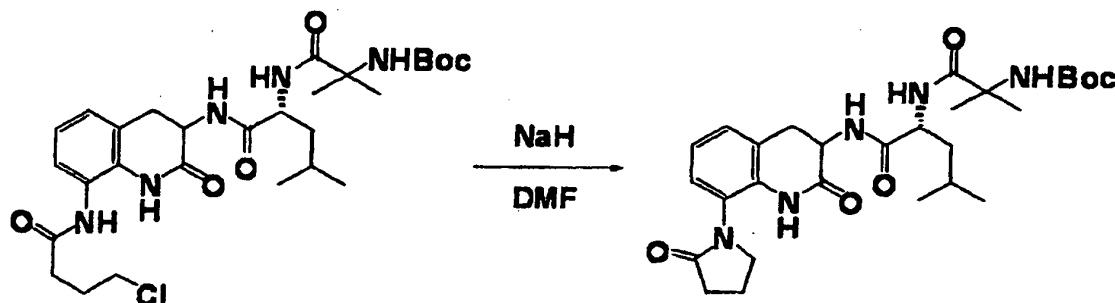
δ (ppm) 0,83 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,29 (3H, s), 1,31(3 H, s), 1,36 (9H, s), 1,44-1,72 (3H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,48-2,58 (2H, m), 2,85-3,06 (2H, m), 3,71 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,24-4,48 (2H, m), 6,94 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,98-7,15 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,69 (1H, m), 8,02-8,20 (1H, m), 9,35 (1H, s), 9,69 (1H, s).

35

Ejemplo 28 (Referencia)

Síntesis de 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

5



El procedimiento del Ejemplo 21 se repitió, con la excepción de que se usó 1-[(2R)-1-[8-(4-clorobutanamido)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino]-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (10,0 g), por lo que se produjo el compuesto del título (7,05 g).

10

MS (FAB) m/z 544 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

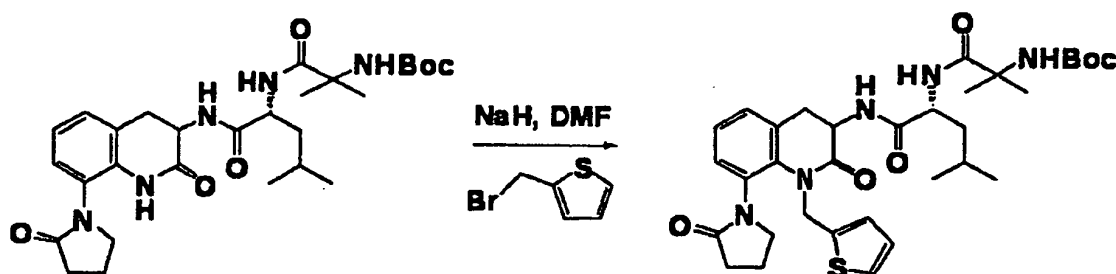
δ (ppm) 0,83 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,28 (3H, s), 1,31(3 H, s), 1,36 (9H, s), 1,44-1,72 (3H, m), 2,08-2,19 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,92 (1H, t, J = 15,0 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 6,5,15,0 Hz), 3,55-3,74 (2H, m), 4,25-4,48 (2H, m), 6,99 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, s a), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,71 (1H, m), 8,00-8,16 (1H, m), 9,77 (1H, s).

15

Ejemplo 29 (Referencia)

20

Síntesis de 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo



25

El procedimiento del Ejemplo 8 se repitió, con la excepción de que se usó 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo (3,0 g), por lo que se produjo el compuesto del título (3,73 g).

MS (FAB) m/z 640(M+H)⁺

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

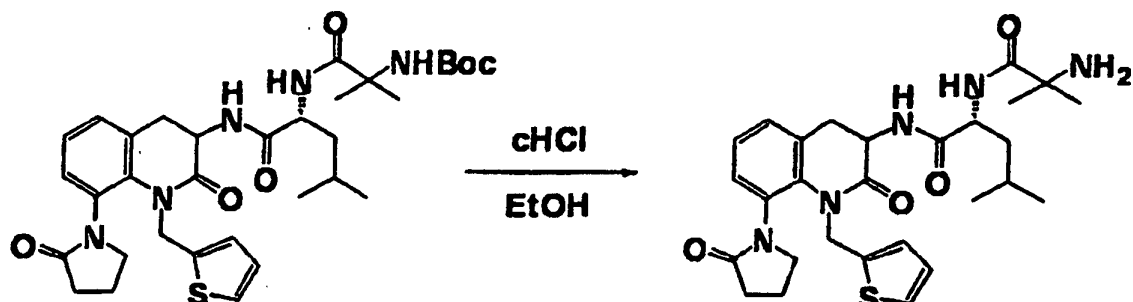
δ (ppm) 0,83 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,29 (3H, s), 1,31(3 H, s), 1,35 (9H, s), 1,40-1,72 (3H, m), 1,74-2,48 (4H, m), 2,65-2,79 (1H, m), 2,82-2,88 (1H, m), 3,23-3,75 (2H, m), 4,2 4,82 (3H, m), 5,30-5,61 (1H, m), 6,77 (1H, s a), 6,82-6,88 (1H, m), 6,93-7,08 (1H, s a), 7,13 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,22 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,32 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,53-7,71 (1H, m), 8,10-8,25 (1H, m).

35

Ejemplo 30

Síntesis de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilcarbamato de terc-butilo (3,50 g), por lo que se produjo el compuesto del título (2,02 g).

10

MS (FAB) m/z 640(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

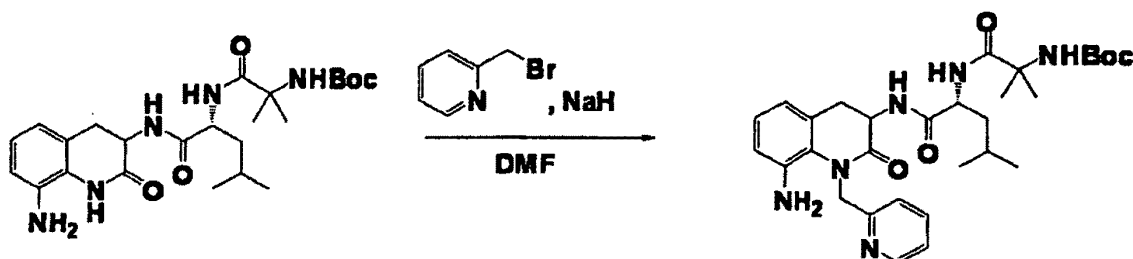
δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,19 (6H, s), 1,43-1,67 (3H, m), 1,68-2,28 (4H, m), 2,29-2,50 (2H, m), 2,73 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,20-3,80 (2H, m), 4,32-4,90 (3H, m), 5,18-5,61 (1H, m), 6,78 (1H, s a), 6,84-6,91 (1H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,17-7,29 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,96-8,18 (1H, s a), 8,49 (1H, d, J = 7,5 Hz).

15

Ejemplo 31 (Referencia)

20

Síntesis de 1-((2R)-1-(8-amino-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo



25

Se añadieron secuencialmente 1-((2R)-1-(8-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,04 g) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (553 mg) a N,N-dimetilformaldehído (7,5 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió en dos porciones hidruro sódico (174 mg) en refrigeración con hielo seguido de agitación durante dos horas. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo recuperado de esta manera se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2), por lo que se produjo el compuesto del título (393 mg).

30

MS (FAB) m/z 567(M+H)⁺

35

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

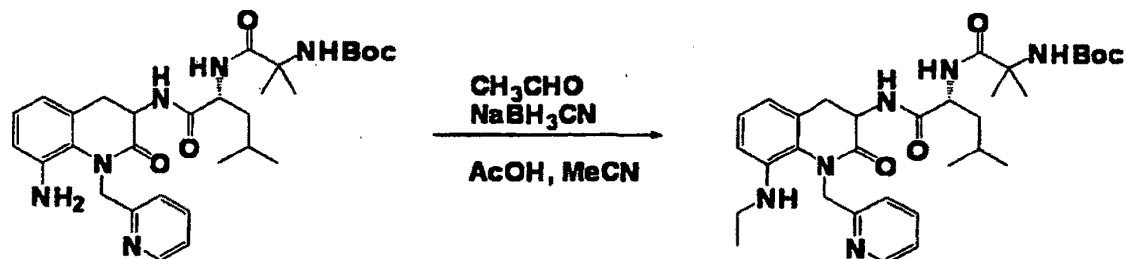
δ (ppm) 0,80 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,83 (3H, d, 6,5 Hz), 1,25 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,34 (9H, s), 1,40-1,45 (1H, m), 1,50-1,66 (2H, m), 2,72 (1H, dd, J = 5,0,10,0 Hz), 2,94 (1H, t, J = 14,0 Hz), 4,24-4,33 (2H, m), 4,95 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,06 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,51 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,82 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,9 9 (1H, a), 7,23 (1H, dd, J = 2,0, 5,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53-7,61 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 7,98-8,03 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 10,0 Hz).

40

Ejemplo 32 (Referencia)

Síntesis de 1-((2R)-1-(8-(etilamino)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

5



Se añadieron secuencialmente 1-((2R)-1-(8-amino-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (59 mg) y acetaldehído (29 μ l) a acetoneitrilo (730 μ l), y a la mezcla se le añadieron cianoborohidruro sódico (7 mg) y ácido acético (18 μ l) en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 5 minutos. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de secado sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo recuperado de esta manera se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), por lo que se produjo el compuesto del título (58 mg).

MS (FAB) m/z 59S(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

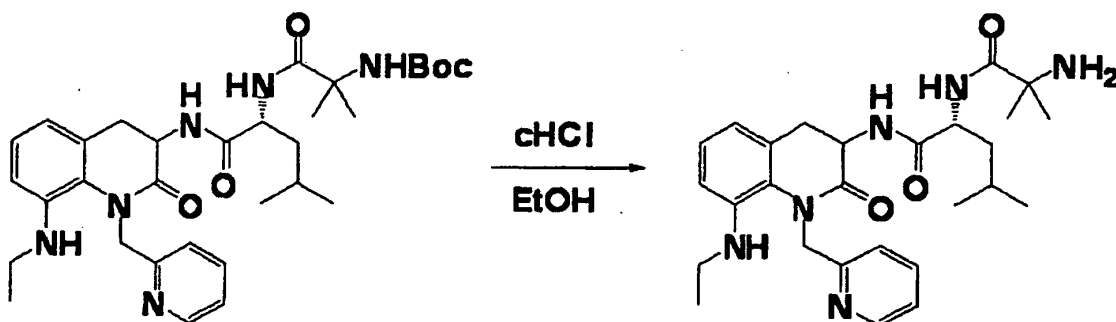
δ (ppm) 0,79 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,83 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,10 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,25 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,35 (9H, s), 1,39-1,45 (1H, m), 1,50-1,66 (2H, m), 2,74 (1H, dd, J = 5,0,10,0 Hz), 2,88-3,10 (3H, m), 4,22-4,32 (2H, m), 4,89 (2H, s), 6,35 (1H, a), 6,56 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,92-7,03 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J = 2,0, 5,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55-7,62 (1H, m), 7,74-7,80 (1H, m), 7,96-8,03 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 4,0 Hz).

25

Ejemplo 33 (Referencia)

Síntesis de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-N-(8-(etilamino)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil))-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-4-metilpentanamida

30



El procedimiento del Ejemplo 25(a) se repitió, con la excepción de que se usó 1-((2R)-1-(8-(etilamino)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (67 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (52 mg).

35

MS (FAB) m/z 495 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

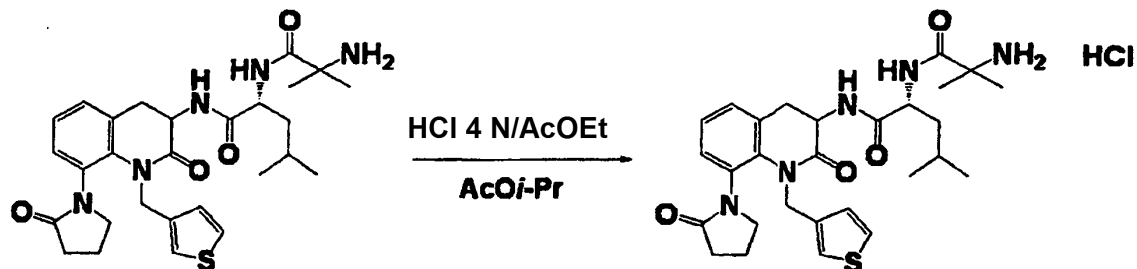
δ (ppm) 0,85 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,87 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,10 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,15 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,43-1,59 (3H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,74 (1H, dd, J = 5,0,10,0 Hz), 2,91-3,11 (3H, m), 4,29-4,42 (2H, m), 4,92 (2H, s), 6,28-6,35 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,0, 5,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73-7,80 (1H, m), 8,03 (1H, a), 8,32 (1H, t, J = 4,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 4,5 Hz).

45

Ejemplo 34(a)

Síntesis de clorhidrato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

5



Se disolvió (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (1,5 g) en acetato de isopropilo (68,5 ml), y al mismo se le añadió ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (0,95 ml). La mezcla se agitó a 55 °C durante una hora, y después se dejó en reposo enfriando a temperatura ambiente. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (1,47 g).

10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

15

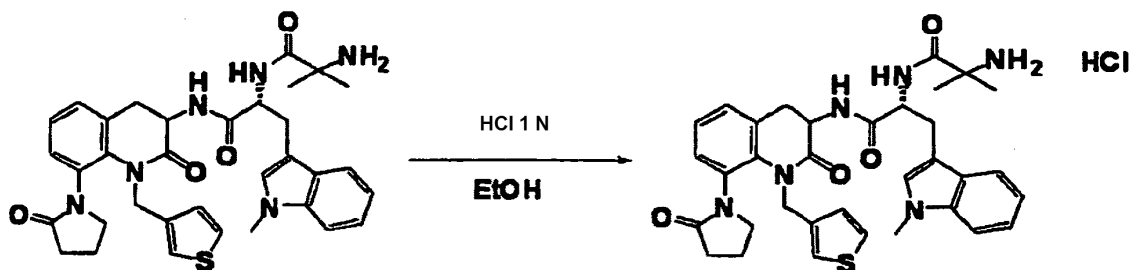
δ (ppm) 0,88 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,91 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,53-1,70 (9H, m), 1,90-2,06 (2H, m), 2,25-2,39 (2H, m), 2,80 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 5,0, 14,5 Hz), 3,37-3,43 (1H, m), 3,77-3,79 (1H, m), 4,38-4,49 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,17 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,79-6,80 (1H, m), 7,04-7,19 (4H, m), 7,32-7,34 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,10-8,25 (3H, m).

20

Ejemplo 34(b)

Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-metil-N-[(2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]propanamida

25



Se disolvió 2-amino-2-metil-N-[(2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]propanamida (116 mg) en etanol (1,0 ml), y a la misma se le añadió ácido clorhídrico 1 N (161 μl). Posteriormente, el disolvente se evaporó a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (103 mg).

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

35

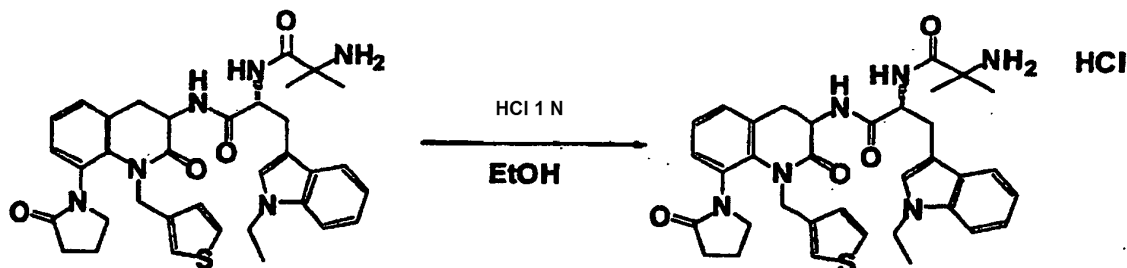
δ (ppm) 1,36 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,89-2,04 (2H, m), 2,24-2,38 (2H, m), 2,69 (1H, t, J = 14,0 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 5,0, 10,0 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 5,0, 9,0 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 5,5, 9,0 Hz), 3,38-3,42 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,76-3,78 (1H, m), 4,36-4,43 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,65-4,71 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,09-7,19 (5H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,15 (3H, s), 8,28 (1H, d, J = 8,0 Hz).

40

Ejemplo 34(c)

Síntesis de clorhidrato de 2-amino-N-[(2R)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]-2-metilpropanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 34(b) se repitió, con la excepción de que se usó 2-amino-N-[(2R)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]-2-metilpropanamida (233 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (210 mg).

10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

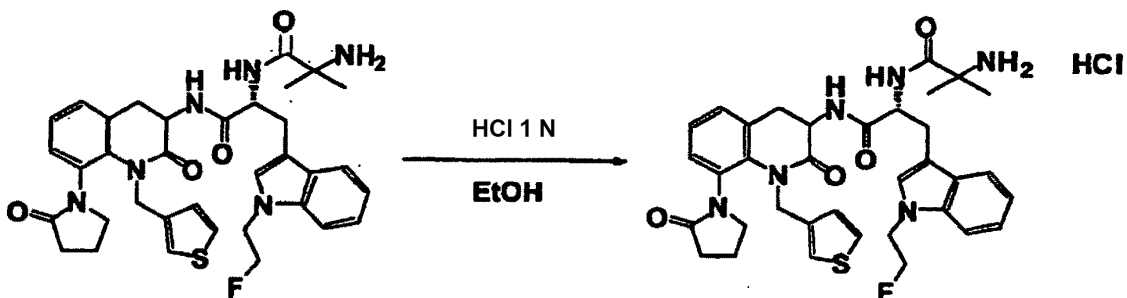
δ (ppm) 1,26-1,36 (6H, m), 1,47 (3H, s), 1,82-2,41 (4H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 3,03 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 14,0 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 5,0, 14,0 Hz), 3,40-3,53 (2H, m), 4,09-4,20 (2H, m), 4,33-4,82 (3H, m), 5,00-5,22 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,06-7,26 (6H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,04 (3H, s), 8,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,64 (1H, d, J = 8,0 Hz).

15

Ejemplo 34(d)

Síntesis de clorhidrato de 2-amino-N-[(2R)-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]-2-metilpropanamida

20



El procedimiento del Ejemplo 34(b) se repitió, con la excepción de que se usó 2-amino-N-[(2R)-3-[1-(2-fluoroetil)-1H-indol-3-il]-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]-2-metilpropanamida (205 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (210 mg).

25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 1,35 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,82-2,08 (2H, m), 2,23-2,38 (2H, m), 2,61-2,71 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J = 5,0, 15,0 Hz), 3,02-3,29 (2H, m), 3,34-3,58 (1H, m), 3,72-3,85 (1H, m), 4,33-4,49 (3H, m), 4,52-4,66 (2H, m), 4,67-4,78 (2H, m), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,74-6,81 (1H, m), 7,03 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,06-7,22 (5H, m), 7,30-7,36 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,92-8,09 (4H, m), 8,20 (1H, d, J = 8,0 Hz).

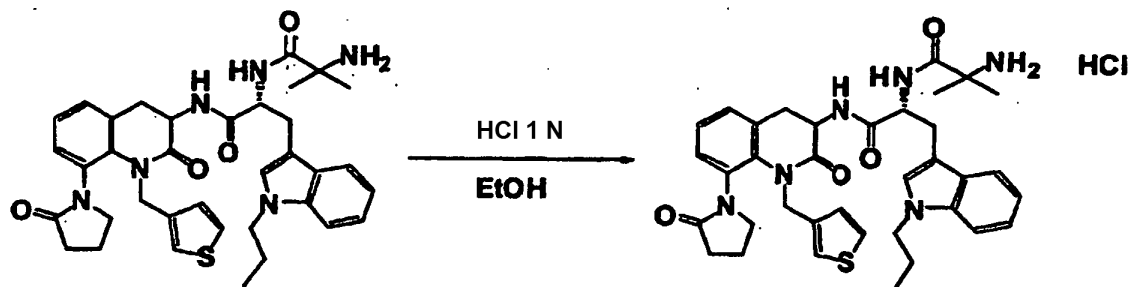
30

35

Ejemplo 34(e)

Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-metil-N-[(2R)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]-3-(1-propil-1H-indol-3-il)propan-2-il]propanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 34(b) se repitió, con la excepción de que se usó 2-amino-2-metil-N-[(2R)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]-3-(1-propil-1H-indol-3-il)propan-2-il]propanamida (260 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (266 mg).

10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

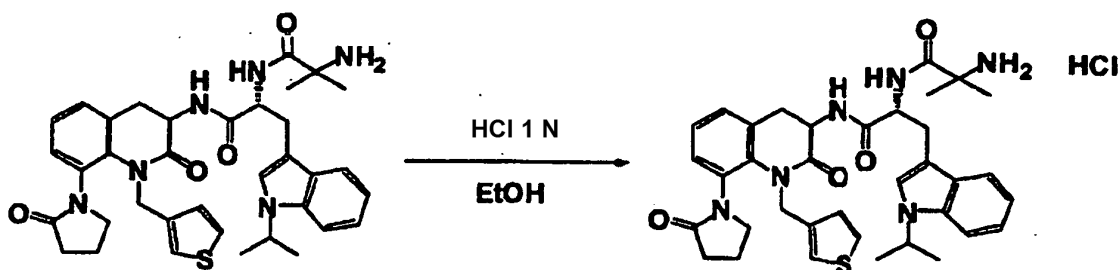
δ (ppm) 0,86 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,35 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,71-1,81 (2H, m), 1,83-2,09 (2H, m), 2,23-2,39 (2H, m), 2,65 (1H, t, J = 14,0 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 5,0,15,0 Hz), 3,01-3,28 (2H, m), 3,33-3,45 (1H, m), 3,71-3,86 (1H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 4,37-4,47 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,67-4,76 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,74-6,81 (1H, m), 6,95-7,04 (2H, m), 7,05-7,23 (5H, m), 7,29-7,40 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,95-8,14 (4H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,0 Hz).

15

Ejemplo 34(f)

20

Síntesis de clorhidrato de 2-amino-N-[(2R)-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]-2-metilpropanamida



25

El procedimiento del Ejemplo 34(b) se repitió, con la excepción de que se usó 2-amino-N-[(2R)-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]-2-metilpropanamida (337 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (298 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

δ (ppm) 1,33 (3H, s), 1,39-1,49 (9H, m), 1,83-2,08 (2H, m), 2,23-2,40 (2H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J = 5,0,15,0 Hz), 3,04-3,14 (1H, m), 3,18-3,26 (1H, m), 3,34-3,49 (1H, m), 3,51-3,86 (1H, m), 4,35-4,47 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,62-4,76 (2H, m), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,74-6,80 (1H, m), 6,96-7,03 (2H, m), 7,06-7,22 (4H, m), 7,29 (1H, s), 7,31-7,36 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47-7,76 (4H, m), 8,02 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,06-8,27 (1H, m).

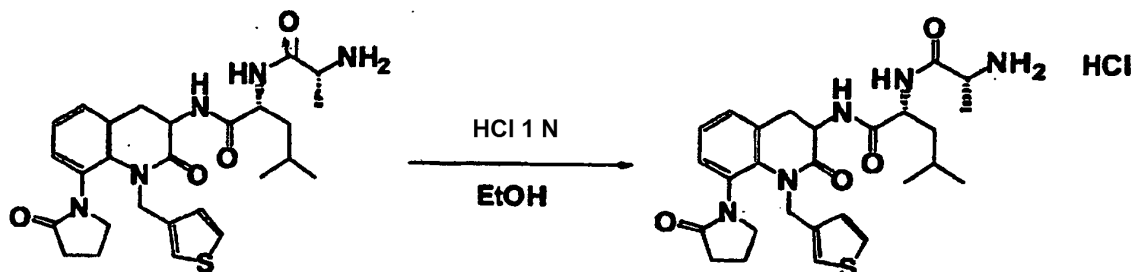
30

35

Ejemplo 34(g)

Síntesis de clorhidrato de (2R)-2-((R)-2-aminopropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 34(b) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-((R)-2-aminopropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (50 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (48 mg).

10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C):

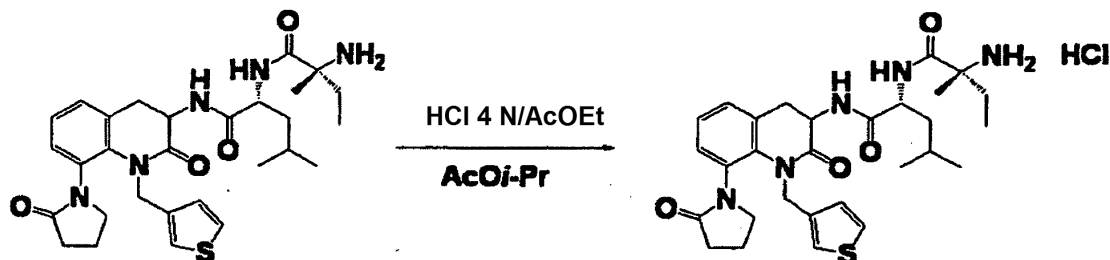
15

δ (ppm) 0,90 (6H, t, J = 6,5 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7 Hz), 1,54 (2H, m), 1,67 (1H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,78 (1H, t, J = 15 Hz), 2,91 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,45 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,16 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 5 Hz), 7,03 (1H, s a), 7,09-7,20 (3H, m), 7,34 (1H, m), 7,83-8,07 (4H, m), 8,29 (1H, s a).

Ejemplo 34(h)

Síntesis de clorhidrato de (2R)-2-((R)-2-amino-2-metilbutanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

20



El procedimiento del Ejemplo 34(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-((R)-2-amino-2-metilbutanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (5,57 g), por lo que se produjo el compuesto del título (5,55 g).

25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

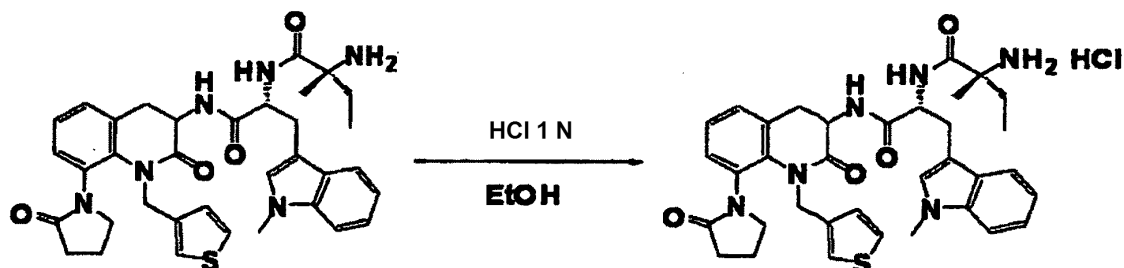
30

δ (ppm) 0,82-0,93 (9H, m), 1,47 (3H, s), 1,50 (1H, m), 1,64 (2H, m), 1,75 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,30 (2H, s a), 2,83 (2H, m), 4,50 (1H, s a), 4,54 (2H, s a), 6,80 (1H, d, J = 5 Hz), 7,09 (1H, s a), 7,14 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,42 (1H, m), 8,08 (2H, s a), 8,36 (1H, d, J = 8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 6,5 Hz).

Ejemplo 34(i)

Síntesis de clorhidrato de (2R)-2-amino-2-metil-N-[(2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]butanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 34(b) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-amino-2-metil-N-[(2R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]propan-2-il]butanamida (8,4 g), por lo que se produjo el compuesto del título (6,56 g).

10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C):

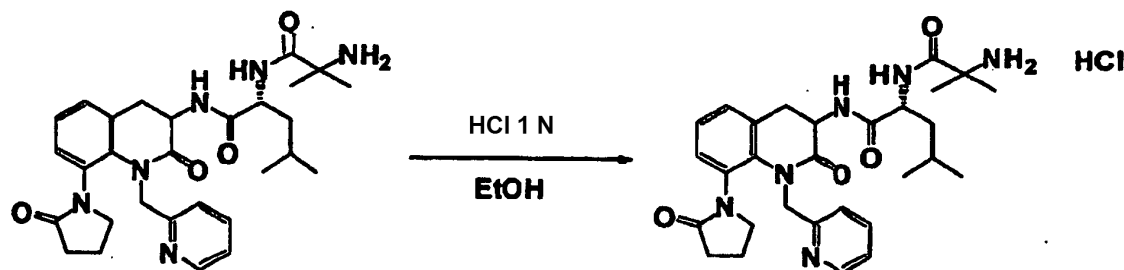
δ (ppm) 0,82 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,34 (3H, s), 1,76-1,83 (1H, m), 1,85-2,08 (3H, m), 2,25-2,39 (2H, m), 2,65 (1H, t, J = 14,0 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 5,0, 10,0 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 5,0, 9,0 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 5,5, 9,0 Hz), 3,37-3,43 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,73-3,82 (1H, m), 4,39-4,43 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,65-4,75 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,78 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 7,09-7,19 (5H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,80-7,98 (3H, m), 8,01 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,17-8,25 (1H, m).

15

Ejemplo 34(j)

20

Síntesis de clorhidrato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida



25

El procedimiento del Ejemplo 34(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (74 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (55 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C):

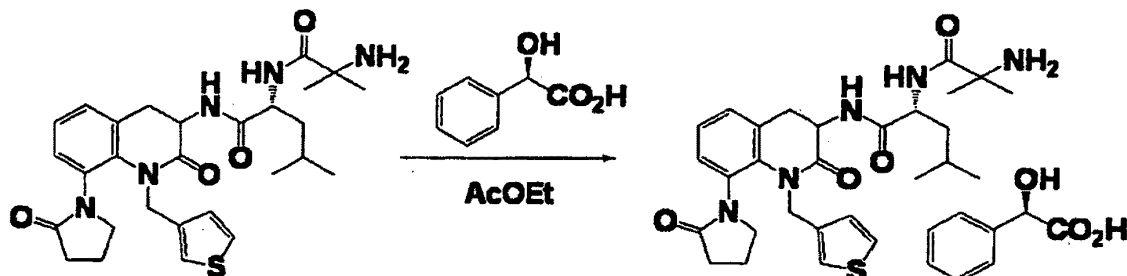
δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,19 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,48-1,81 (4H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,13-2,29 (2H, m), 2,94-3,09 (4H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,66-3,79 (1H, m), 4,37 (1H, dd, J = 5,5, 8,5 Hz), 4,43-4,53 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,14 (1H, d, J = 16,5 Hz), 7,05-7,24 (5H, m), 7,64 (1H, dt, J = 2,0, 7,5 Hz), 7,70-8,30 (1H, a), 7,94 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,39 (1H, d, J = 5,0 Hz).

35

Ejemplo 34(k)

Síntesis de (R)-(-)-mandelato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

5



Se disolvió (2R)-2-(2-Amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (542 mg) en acetato de etilo (6,5 ml), y a la misma se le añadió ácido (R)-(-)-mandélico (141 mg). La mezcla se agitó a 70 °C durante 10 minutos, y después se dejó en reposo enfriando a temperatura ambiente. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (589 mg).

P.f.: 183-185 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

15

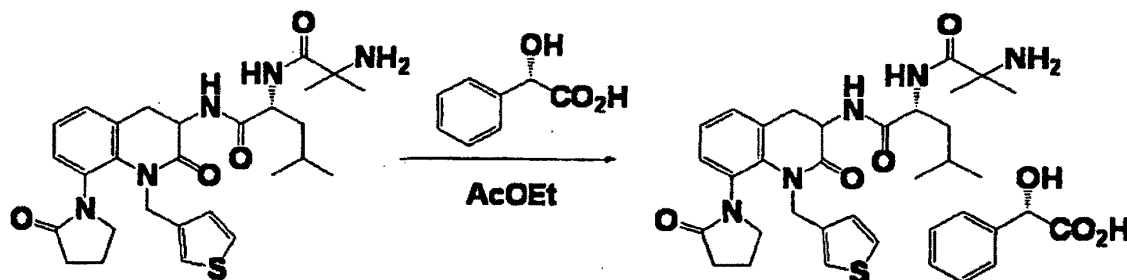
δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,36 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,43-1,66 (4H, m), 1,85-2,42 (3H, m), 2,70-2,95 (2H, m), 3,10-4,10 (2H, m), 4,35-4,80 (3H, m), 4,60 (1H, s), 4,98-5,27 (1H, m), 6,30-7,00 (3H, a), 6,81 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,05-7,28 (8H, m), 7,33-7,45 (3H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,48 (1H, d, J = 7,5 Hz).

20

Ejemplo 34(1)

Síntesis de (S)-(+)-mandelato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

25



El procedimiento del Ejemplo 34(k) se repitió, con la excepción de que se usaron (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (33 mg) y ácido (S)-(+)-mandélico (8,5 mg), por lo que se produjo el compuesto del título (24 mg).

30

P.f.: 171-173 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

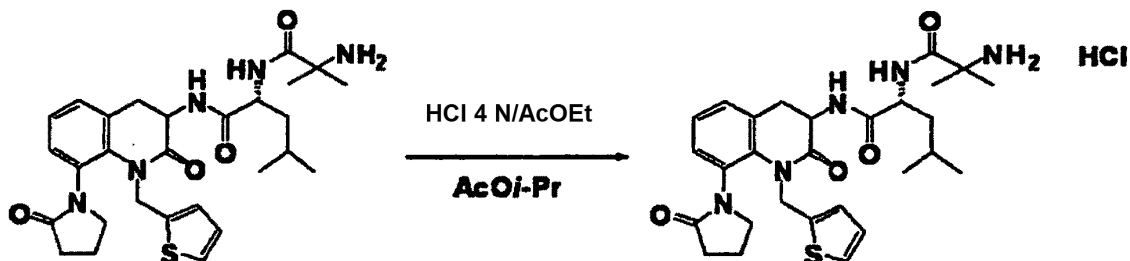
35

δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,36 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,44-1,65 (4H, m), 1,85-2,05 (1H, m), 2,20-2,40 (2H, m), 2,73-2,97 (2H, m), 3,20-4,10 (2H, m), 4,35-4,80 (3H, m), 4,62 (1H, s), 5,00-5,20 (1H, m), 6,40-7,00 (3H, a), 6,80 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,05-7,28 (8H, m), 7,33-7,44 (3H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 34(m)

Síntesis de clorhidrato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

5



El procedimiento del Ejemplo 34(a) se repitió, con la excepción de que se usó (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (1,0 g), por lo que se produjo el compuesto del título (933 mg).

10

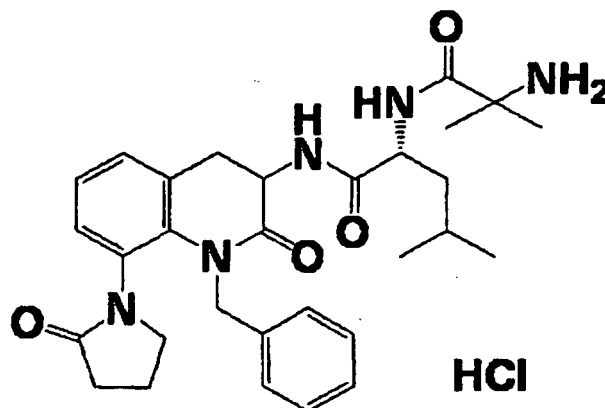
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

15

δ (ppm) 0,87 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,43-1,77 (9H, m), 1,92-2,27 (2H, m), 2,31-2,48 (2H, m), 2,73 (1H, t, $J = 14,5$ Hz), 2,87 (1H, dd, $J = 5,0, 14,5$ Hz), 3,28-3,75 (2H, m), 4,31-4,92 (3H, m), 5,23-5,65 (1H, s a), 6,75-6,89 (2H, m), 7,11-7,27 (3H, m), 7,34 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,30 (3H, s a), 8,40 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 7,5$ Hz).

Ejemplo 35

20 Clorhidrato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-N-[1-bencil-2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]-4-metilpentanamida



25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C):

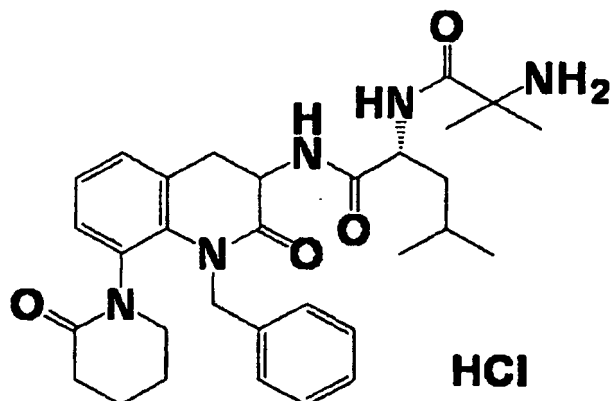
30

δ (ppm) 0,88 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 0,91 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,52-1,80 (10H, m), 1,84-1,98 (1H, m), 2,13-2,32 (2H, m), 2,85 (1H, t, $J = 14,5$ Hz), 2,98 (1H, dd, $J = 5,0, 14,5$ Hz), 3,32-3,40 (1H, m), 3,64-3,83 (1H, m), 4,41-4,52 (2H, m), 4,65 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 5,08 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,03-7,28 (8H, m), 7,99 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,11-8,38 (4H, m).

Ejemplo 36

Clorhidrato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-N-[1-bencil-2-oxo-8-(2-oxopiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]-4-metilpentanamida

5

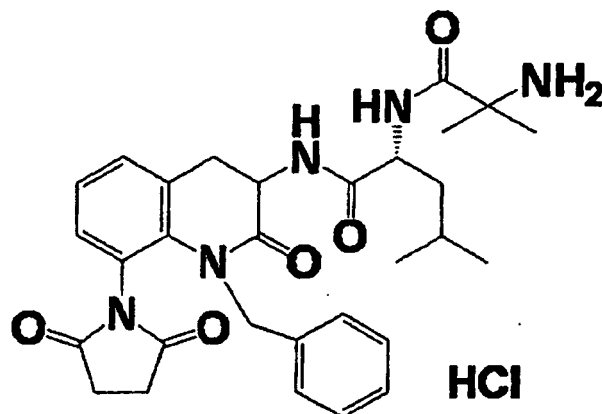


^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

10 δ (ppm) 0,84-0,91 (6H, m), 1,25-2,39 (14H, m), 2,81-3,90 (7H, m), 4,31-5,19 (4H, m), 7,04-7,33 (8H, m), 8,18-8,38 (2H, m).

Ejemplo 37

15 Clorhidrato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-N-[1-bencil-8-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]-4-metilpentanamida



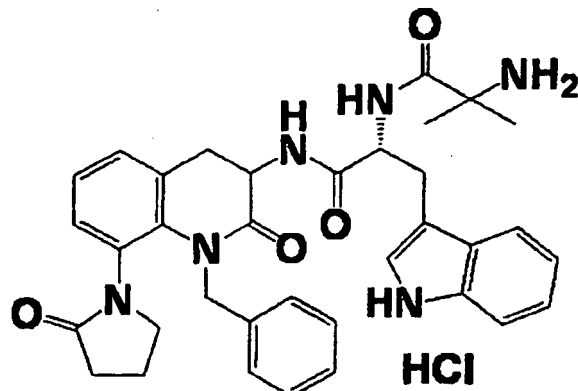
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C):

25 δ (ppm) 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,24-1,38 (1H, m), 1,44-1,73 (9H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,28-2,39 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 4,30 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,50-4,62 (2H, m), 4,98 (1H, d, J = 17,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,11-7,15 (1H, m), 7,21-7,36 (4H, m), 7,43 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,23 (3H, s a), 8,41 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 38

Clorhidrato de 2-amino-N-[(2R)-1-[1-bencil-2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-2-metilpropanamida

5

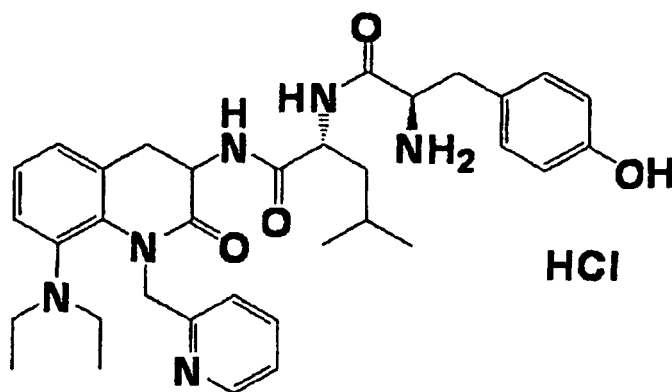


^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C):

10 δ (ppm) 1,34 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,65-1,69 (1H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 2,14-2,30 (2H, m), 2,74-2,85 (2H, m), 3,03-3,48 (3H, m), 3,64-3,78 (1H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 4,63-4,73 (2H, m), 5,10 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,96 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,03-7,24 (10H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,04-8,15 (4H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,62 (1H, s).

15 **Ejemplo 39 (Referencia)**

Clorhidrato de (2R)-2-((R)-2-Amino-3-(4-hidroxifenil)propanamido)-N-(8-(dietilamino)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)-4-metilpentanamida



20

MS (FAB) m/z 601(M+H)⁺

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

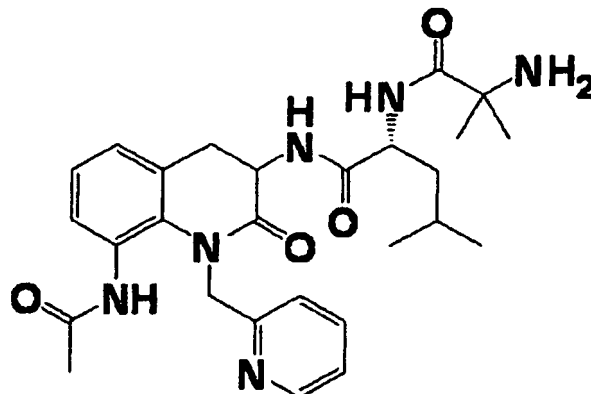
25 δ (ppm) 0,75-1,03(12H, m), 1,43-1,55 (2H, m), 1,59-1,71 (1H, m), 2,70-3,09 (8H, m), 3,97 (1H, a), 4,40-4,49 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 6,5, 8,5 Hz), 5,44 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,86(1 H, d, J = 16,0 Hz), 6,67 (2H, d, J = 12,5 Hz), 6,92-7,36 (7H, m), 7,59-7,66 (1H, m), 8,11 (3H, a), 8,36 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,60 (1H, d, J = 7,5 Hz) 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,34 (1H, s).

30

Ejemplo 40 (Referencia)

(2R)-N-(8-Acetamido-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metilpentanamida

5



MS (FAB) m/z 509(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

10

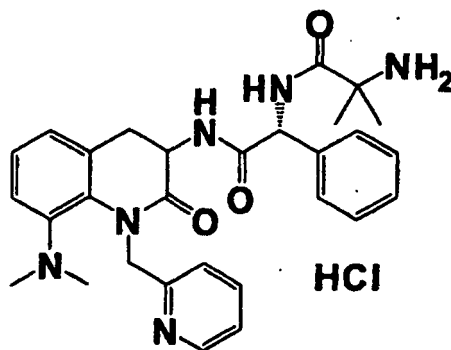
δ (ppm) 0,86 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,15 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,44-1,60 (3H, m), 1,81 (3H, s), 1,95-2,17 (2H, m), 2,88 (1H, dd, J = 5,0,10,5 Hz), 3,05 (1H, t, J = 14,5 Hz), 4,35-4,47 (2H, m), 4,87 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,02 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,21-7,29 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70-7,77 (1H, m), 8,03 (1H, a), 8,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 4,0 Hz), 10,00 (1H, s).

15

Ejemplo 41 (Referencia)

Clorhidrato de 2-amino-N-((1R)-2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino)-2-oxo-1-feniletil)-2-metilpropanamida

20



MS (FAB) m/z 515(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

25

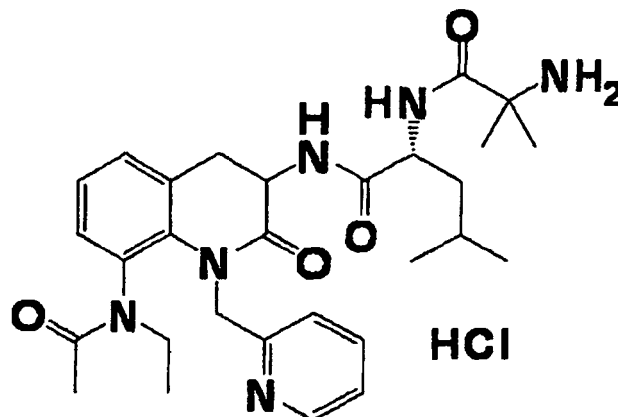
δ (ppm) 1,50 (3H, s), 1,53 (3H, s), 2,51-2,69 (6H, s), 2,76 (1H, dd, J = 5,0,10,0 Hz), 3,00 (1H, t, J = 14,5 Hz), 4,48-4,58 (1H, m), 5,42 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,53 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,84-6,99 (3H, m), 7,10-7,18 (2H, m), 7,29-7,41 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,61-7,68 (1H, m), 8,22 (3H, a), 8,35 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,89 (1H, d, J = 8,0 Hz).

30

Ejemplo 42 (Referencia)

Clorhidrato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-N-(8-(N-etilacetamido)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-4-metilpentanamida

5



MS (FAB) m/z 537(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

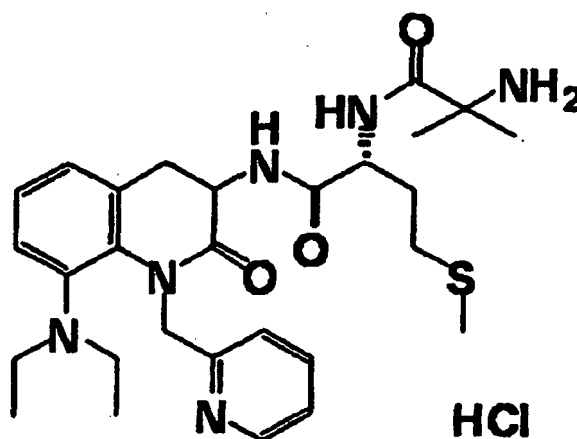
10

δ (ppm) 0,81-0,94 (9H, m), 1,08-1,75 (9H, m), 2,80-3,20 (3H, m), 3,93-4,04 (1H, m), 4,53-4,62 (2H, m), 4,69-5,68 (2H, m), 7,06-7,38 (5H, m), 7,67-7,77 (1H, m), 8,14 (3H, a), 8,30-8,58 (3H, m).

Ejemplo 43 (Referencia)

15

Clorhidrato de (2R)-2-(2-Amino-2-metilpropanamido)-N-[8-(dietilamino)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]-4-(metiltio)butanamida



20

MS (FAB) m/z 541(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

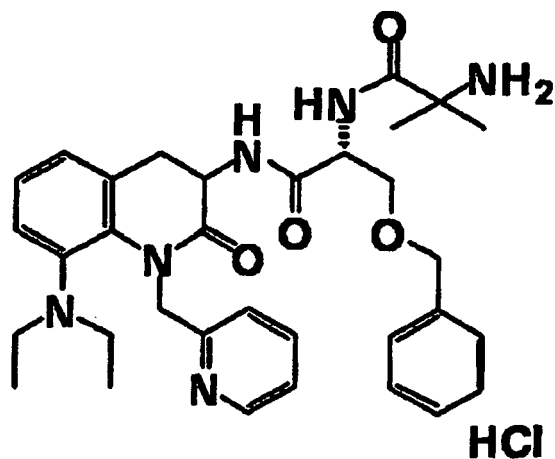
25

δ (ppm) 0,75-0,85 (3H, m), 0,93-1,03 (3H, m), 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,83-2,08 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,35-2,55 (2H, m), 2,86-3,18 (6H, m), 4,28-4,48 (1H, m), 4,54-4,63 (1H, m), 5,41 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,85 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,92-7,05 (3H, m), 7,09 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,12-7,22 (1H, m), 7,62-7,72 (1H, m), 8,16 (3H, s a), 8,37 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 44 (Referencia)

Clorhidrato de 2-amino-N-[(2R)-3-(benciloxi)-1-[8-(dietilamino)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]-1-oxopropan-2-il]-2-metilpropanamida

5



MS (FAB) m/z 587(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

10

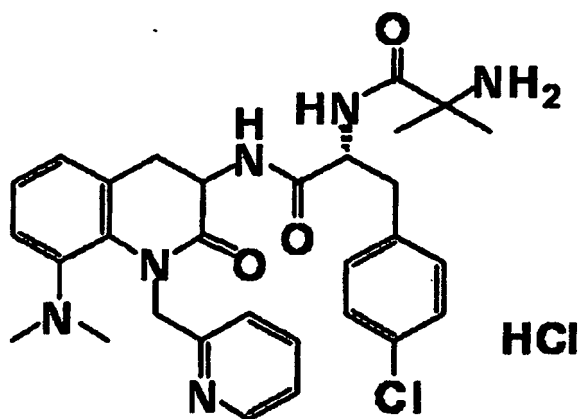
δ (ppm) 0,73-0,87 (3H, m), 0,93-1,07 (3H, m), 1,49 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,83-3,20 (6H, m), 3,62-3,75 (2H, m), 4,37-4,57 (3H, m), 4,82-4,91 (1H, m), 5,41 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,85 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,88-7,17 (5H, m), 7,27-7,39 (5H, m), 7,60-7,67 (1H, m), 8,15 (3H, s a), 8,36 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,54 (1H, d, J = 7,5 Hz).

15

Ejemplo 45 (Referencia)

Clorhidrato de 2-amino-N-[(2R)-3-(4-clorofenil)-1-[8-(dimetilamino)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]-1-oxopropan-2-il]-2-metilpropanamida

20



MS (FAB) m/z 564(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

25

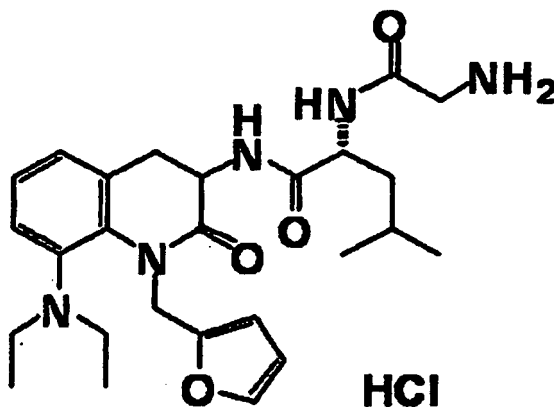
δ (ppm) 1,25 (3H, s), 1,44 (3H, s), 2,63 (6H, s a), 2,80-2,90 (2H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 3,35-3,48 (1H, m), 4,46-4,56 (1H, m), 4,76-4,85 (1H, m), 5,43 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,54 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,87-7,03 (3H, m), 7,09-7,17 (2H, m), 7,30-7,40 (4H, m), 7,64 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,04 (3H, s a), 8,35 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,51 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,71 (1H, d, J = 7,5 Hz).

30

Ejemplo 46 (Referencia)

Clorhidrato de (2R)-2-(2-aminoacetamido)-N-[8-(dietilamino)-1-(furan-2-ilmetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]-4-metilpentanamida

5



MS (FAB) m/z 484(M+H)⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

10

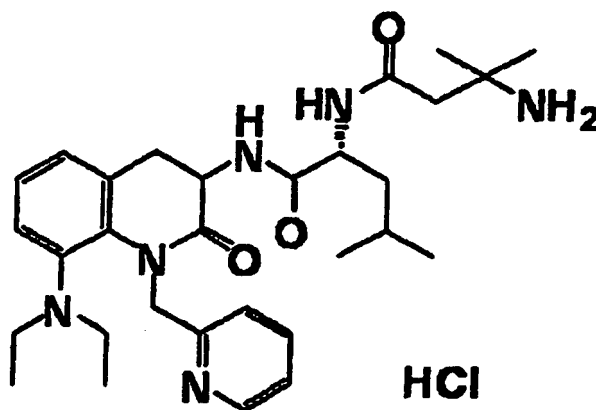
δ (ppm) 0,70-0,88 (3H, m), 0,89 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,00-1,20 (3H, m), 1,42-1,72 (3H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 2,85-3,30 (4H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 4,30-4,42 (1H, m), 4,50-4,63 (1H, m), 5,42 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,72 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,92 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,24 (1H, dd, J = 2,0, 3,0 Hz), 6,89 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,97-7,07 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,04 (3H, s a), 8,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,66 (1H, d, J = 8,0 Hz).

15

Ejemplo 47 (Referencia)

Clorhidrato de (2R)-2-(3-amino-3-metilbutanamido)-N-[8-(dietilamino)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]-4-metilpentanamida

20



MS (FAB) m/z 537(M+H)⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

25

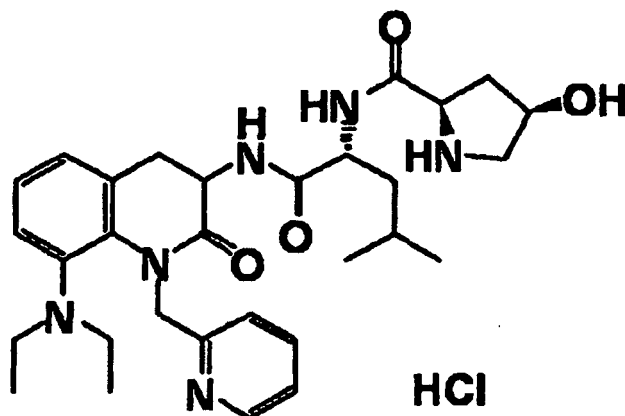
δ (ppm) 0,73-0,83 (3H, m), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,90-1,02 (3H, m), 1,26 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,41-1,68 (3H, m), 2,81-3,19 (6H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 4,38-4,55 (2H, m), 5,41 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,88 (1H, d, J = 16,5 Hz), 6,92-7,08 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,27 (1H, s a), 7,79 (1H, s a), 8,05 (3H, s a), 8,40-8,56 (2H, m).

30

Ejemplo 48 (Referencia)

Clorhidrato de (2R,4R)-N-[(2R)-1-[8-(dietilamino)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]-4-metil-1-oxopentan-2-il]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

5



MS (FAB) m/z 551(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

10

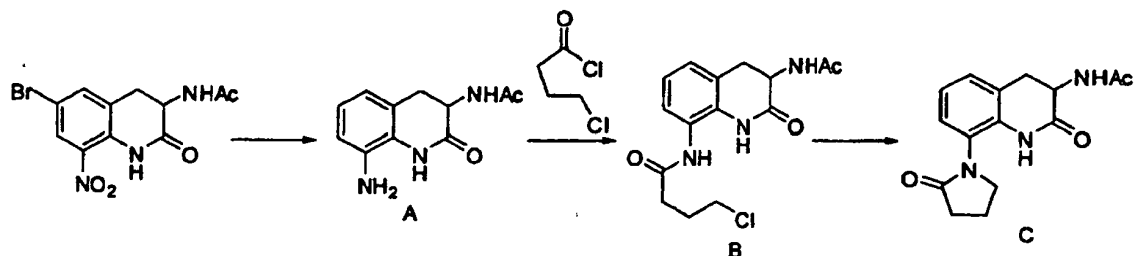
δ (ppm) 0,75-0,84 (3H, m), 0,89 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,93-1,01 (3H, m), 1,45-1,68 (3H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,83 (1H, dd, J = 5,0,15,0 Hz), 2,88-3,28 (8H, m), 4,16-4,26 (1H, m), 4,30-4,38 (1H, m), 4,41-4,61 (2H, m), 5,23-5,45 (1H, a), 5,41 (1H, d, J = 16,0 Hz), 5,86 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,92-7,05 (3H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16-7,23 (1H, m), 7,63-7,75 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,48-8,61 (2H, m), 8,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,92 (1H, s a).

15

Ejemplo 49 (Referencia)

Síntesis de N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]acetamida

20



Se disolvió diisopropiletilamina (258,5 g) en N-metilpirrolidona (1476,6 ml), y la solución se calentó a 50 °C. A la mezcla se le añadieron Pd-C (35,06 g) y N-(6-bromo-8-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)acetamida (328 g). El reactor se lavó con N-metilpirrolidona (262,5 ml), y el líquido de lavado se combinó con la mezcla. La mezcla resultante se purgó tres veces con hidrógeno, y después se agitó vigorosamente durante tres horas mientras se mantuvo la temperatura interna entre 70-80 °C (formación del Compuesto A). La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, y después se filtró a través de Celite. El sólido filtrado se lavó dos veces con N-metilpirrolidona (328 ml). Al filtrado se le añadió cloruro de 4-clorobutirilo (141,0 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas (formación del Compuesto B). A la mezcla resultante se le añadió gota a gota una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico (480 g) durante 10 minutos, y la mezcla se agitó durante una hora (formación del Compuesto C). La agitación se continuó durante una noche, y a la mezcla resultante se le añadió 2-propanol (4,8 l) seguido de agitación durante una hora. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración al vacío, y el residuo recuperado de esta manera se lavó con 2-propanol (480 ml x 2), por lo que se produjo el compuesto del título (280,7 g) en forma de un compuesto en polvo. El compuesto en polvo contenía el 33,5% de sales inorgánicas.

25

30

35

Compuesto B Ms (FAB) m/z 310(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

40

δ (ppm) 1,91 (3H, s), 2,07 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,53 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,91 (1H, t, J = 14,4 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 6,3,14,4 Hz), 3,69 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,4 1-4,45 (1H, m), 6,92 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,35

(1H, d, J = 7,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,17 (1H, s), 9,34 (1H, s).

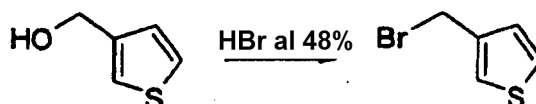
Compuesto C Ms (FAB) m/z 288(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

5 δ (ppm) 1,92 (3H, s), 2,07-2,19 (1H, m), 2,42 (1H, t, J = 7,8 Hz), 2,90 (1H, t, J = 15,0 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 6,3,15,0 Hz), 3,58-3,71 (2H, m), 4,41-4,48 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,25 (1H, d, J = 7,5 Hz), 9,74 (1H, s).

10 Ejemplo 50 (Referencia)

Síntesis de 3-(bromometil)tiofeno



15 Se enfrió sobre hielo ácido bromhídrico al 48% (147,6 g), y al mismo se le añadió 3-hidroximetiltiofeno (10 g) seguido de agitación durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se sometió a destilación al vacío (4,5 mmHg) a 46-48 °C, por lo que se produjo el compuesto del título (5,2 g).

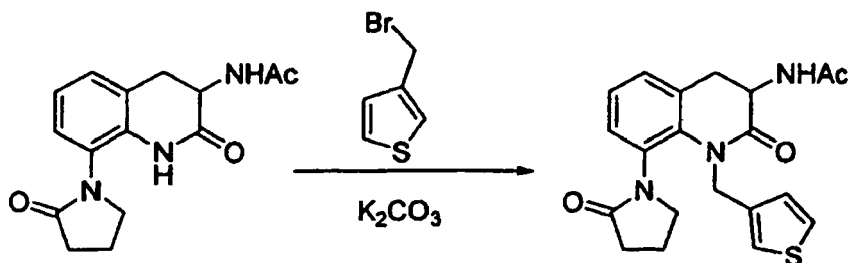
20 Ms (FAB) m/z 178(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 4,72 (2H, s), 7,16 (1H, dd, J = 1,0, 5,0 Hz), 7,55 (1H, J = 3,0, 5,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 3,0 Hz).

25 Ejemplo 51 (Referencia)

Síntesis de N-(2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)acetamida



30 Se añadió metil etil cetona (5 ml) a una mezcla de N-(2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)acetamida (500 mg) y polvo de carbonato potásico (265 mg), y a la misma se le añadió 3-(bromometil)tiofeno. La mezcla se agitó a una temperatura interna de 79 °C durante 20,5 horas, y después se dejó en reposo a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 ml) y acetato de etilo (1 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 ml + 1 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo recupero de este modo se le añadieron acetato de etilo (1,5 ml) y tolueno (2,5 ml), y los cristales precipitados se recuperaron a través de filtración. El recipiente de la mezcla de reacción se lavó con una mezcla de acetato de etilo y tolueno (3:5) (0,5 ml x 2). Los cristales recuperados de este modo se lavaron con una mezcla de acetato de etilo y tolueno (3:5) (1,0 ml x 2), y después se secaron a presión reducida a 60 °C, por lo que se produjeron solvatos de acetato de etilo del compuesto del título (510 mg).

Ms (FAB) m/z 384(M+H)⁺

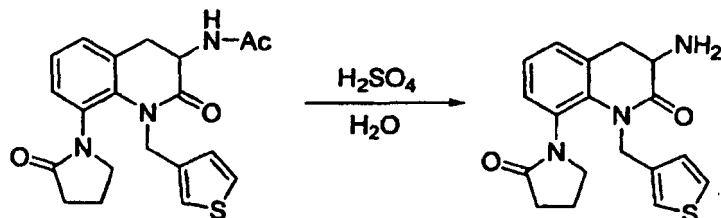
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C):

45 δ (ppm) 1,92 (3H, s), 1,95-2,07 (2H, m), 2,22-2,39 (2H, m), 2,75 (1H, t, J = 14,4 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 5,1,14,4 Hz), 3,34-3,40 (1H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,17 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 1,0, 4,9 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,0, 2,6 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,15 -7,17 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 3,0, 4,9 Hz), 7,87 (1H, d, J = 6,8 Hz).

50

Ejemplo 52

Síntesis de 3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

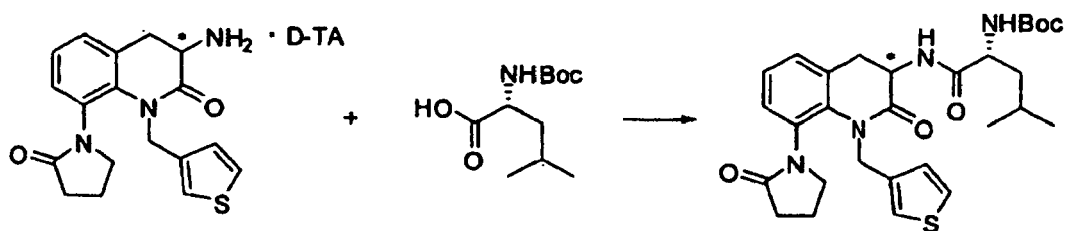


5

Se añadió ácido sulfúrico (470,6 ml) a agua (5,65 l) a temperatura ambiente, y al mismo se le añadió N-(2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)acetamida (561,5 g) a una temperatura interna de 41-43 °C. La mezcla se calentó a una temperatura interna de 80 °C a 92 °C durante cuatro horas mientras se agitaba. En refrigeración con hielo, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota hidróxido sódico al 25% (2,715 g) a una temperatura interna de 50 °C o menor, para ajustar así el pH de la mezcla a 7. A la mezcla resultante se le añadió acetato de etilo (1,0 l) mientras se agitaba, y a la misma se le añadió hidróxido sódico al 25% (300 g) a una temperatura interna de 50 °C o inferior, para ajustar así el pH de la mezcla a 10. A la mezcla se le añadió más cantidad de acetato de etilo (1,83 l), y la agitación se realizó durante cinco minutos, para repartir así la mezcla. A la capa acuosa se le añadió acetato de etilo (2,83 l) a una temperatura interna de 30 °C o menor, y la agitación se realizó durante cinco minutos, para repartir así la mezcla. A la capa acuosa se le añadió más cantidad de acetato de etilo (2,83 l), y el procedimiento de extracción que se ha descrito anteriormente se repitió. Las capas de acetato de etilo se combinaron, y la capa combinada de acetato de etilo se concentró a presión reducida, para evaporar así el acetato de etilo (6,8 l). La mezcla de reacción se dejó en reposo durante una noche en un refrigerador, y los cristales que precipitaron se recuperaron a través de filtración. Los cristales recuperados de este modo se lavaron con acetato de etilo (566 ml). El sólido obtenido de este modo se secó al aire durante una noche y después a 60 °C a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (389,2 g) en forma de cristales de color amarillo pálido.

25 Ejemplo 53 (Referencia)

Síntesis de (2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilcarbamato de terc-butilo



30

Se disolvió N-terc-butoxicarbonil-D-leucina monohidrato (25,00 g) en tetrahidrofurano (224 ml), y al mismo se le añadieron secuencialmente trietilamina (20,30 g) y clorocarbonato de isobutilo (13,06 g) a 5 °C o menor en refrigeración con hielo. A la mezcla se le añadió D-(-)-tartrato de 3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (44,80 g) en una solución acuosa de hidróxido sódico (una mezcla de una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico (14,58 g) y agua (89,6 g)) a 5 °C o inferior. La mezcla se agitó durante 10 minutos en refrigeración con hielo, y después la temperatura se elevó a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico (44,8 g) para repartir la mezcla, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con tetrahidrofurano (224 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se concentró a la mitad de su volumen, por lo que se produjo una solución del compuesto del título en tetrahidrofurano.

40

Ejemplo 54 (Referencia)

Síntesis de (2R)-2-amino-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

5



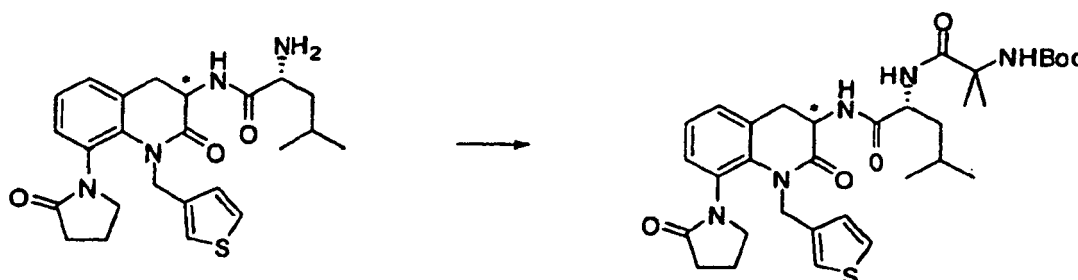
Se añadió ácido clorhídrico concentrado (89,6 ml) a la solución en tetrahidrofurano de (2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilcarbamato de terc-butilo, y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 48 ± 2 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico (172 g) en refrigeración sobre un baño de hielo, y la capa orgánica se separó, por lo que se produjo una solución del compuesto del título en tetrahidrofurano.

10

Ejemplo 55 (Referencia)

15

Síntesis de 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo



20

A la solución en tetrahidrofurano de (2R)-2-amino-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida se le añadieron secuencialmente ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (20,4 g), 1-hidroxibenzotriazol (15,3 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19,2 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A la mezcla resultante se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la capa orgánica se separó, por lo que se produjo una solución del compuesto del título en tetrahidrofurano.

25

Ejemplo 56

30

Síntesis de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida



35

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (89,6 ml) a la solución en tetrahidrofurano de 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopropan-

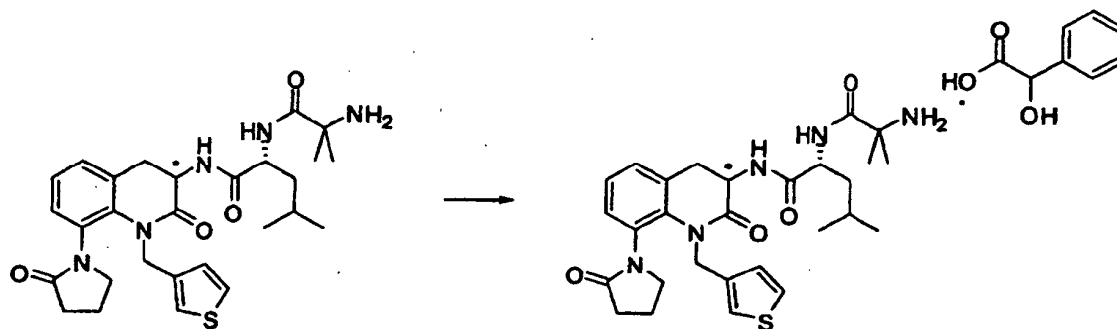
2-ilcarbamato de terc-butilo, y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 48 ± 2 °C durante 30 minutos. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico (172 g) en refrigeración sobre un baño de hielo. La capa orgánica se separó y después se concentró a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (49,36 g).

5

Ejemplo 57 (Referencia)

Síntesis de (R)-(-)-mandelato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

10



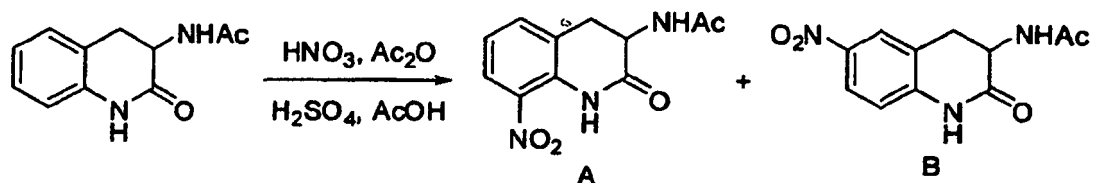
Se disolvió (2R)-2-(2-Amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (540 mg) en tolueno (5,4 ml), y a la misma se le añadió una solución de ácido D-(-)-mandélico (152 mg) en isopropanol (1,6 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, se lavaron con una mezcla de tolueno e isopropanol (1:1), y se secaron a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (502 mg).

15

Ejemplo 58 (Referencia)

20

Síntesis de N-(8-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetamida



Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (2 ml) a anhídrido acético (81 ml) a una temperatura interna de 8 °C o inferior, y al mismo se le añadieron secuencialmente ácido sulfúrico (81 μ l) y una solución de N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetamida (8,1 g) en ácido acético (81 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla se le añadieron éter diisopropílico (162 ml), y la agitación se realizó en refrigeración con hielo durante 30 minutos. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, se lavaron con éter diisopropílico y se secaron a presión reducida, por lo que se produjo una mezcla del compuesto del título (A) y N-(8-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetamida (B) (A:B = 1:1) (7,15 g).

30

Compuesto A

35

MS (FAB) m/z 250(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,92 (3H, s), 3,04 (1H, t, J = 15,2 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 5,1,15,2 Hz), 4,59-4,65 (1H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,99 (1H, s).

40

Compuesto B

[0303] MS (FAB) m/z 250(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

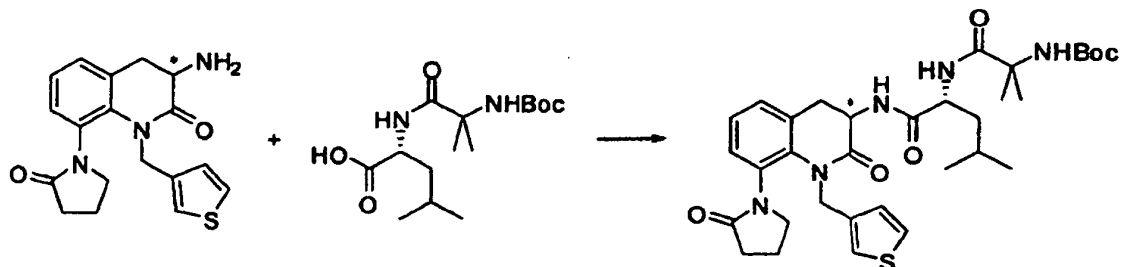
45

δ (ppm) 1,91 (3H, s), 2,99 (1H, t, J = 15,1 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 6,5,15,1 Hz), 4,54-4,61 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 10,7 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 8,17(1 H, d, J = 2,5 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,92 (1H, s).

Ejemplo 59 (Referencia)

Síntesis de 2-metil-1-[(2R)-4-metil-1-oxo-1-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilamino]pentan-2-ilamino]-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

5

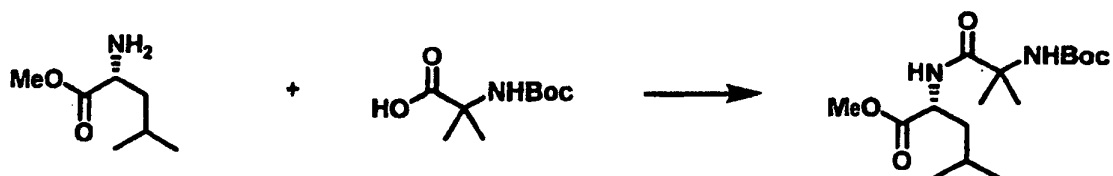


Se disolvieron 3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (200 mg) y ácido (R)-2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanamido)-4-metilpentanoico (200 mg) en diclorometano (2 ml), y a la solución se le añadió gota a gota una solución de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (126 mg), 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (107 mg) y trietilamina (42 μ l) en diclorometano (2 ml) durante 10 minutos en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo recuperado de esta manera se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo recuperado de esta manera se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo (1:1), cloroformo:metanol (10:1)), por lo que se produjo el compuesto del título (342 mg).

Ejemplo 60 (Referencia)

20

Síntesis de éster metílico del ácido (R)-2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanamido)-4-metilpentanoico



Se disolvieron ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (22,4 g) y clorhidrato de éster metílico D-leucina (20,0 g) en N,N-dimetilformamida (224 ml), y al mismo se la añadió gota a gota trietilamina (11,1 g) en refrigeración con hielo. A la mezcla se le añadieron secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol (14,9 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19,1 g), y la agitación se realizó durante dos horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (224 ml), y los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, por lo que se produjo el compuesto del título (57,8 g) en forma de cristales húmedos.

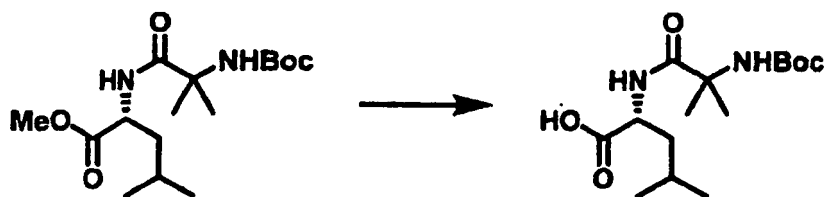
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 0,83 (6H, dd, J = 6,3,16,1 Hz), 1,28 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,36 (9H, s), 1,41-1,45 (1H, m), 1,58-1,68 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,23-4,29 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 61 (Referencia)

40

Síntesis de ácido (R)-2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanamido)-4-metilpentanoico



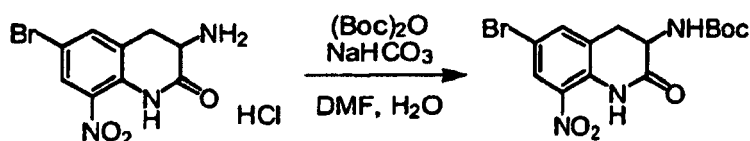
Se suspendió éster metílico del ácido (R)-2-(2-(terc-Butoxicarbonilamino)-2-metilpropanamido)-4-metilpentanoico en forma de cristales húmedos (57,8 g) (peso en seco: 36,3 g) en terc-butil metil éter (182 g), y al mismo se le añadió gota a gota una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico (52,8 g). La mezcla se calentó a 40 °C en un baño de aceite mientras se agitaba durante 20 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado (27,5 ml) en refrigeración con hielo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó, por lo que se produjo el compuesto del título (22,2 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 0,83 (6H, dd, J = 6,5,13,9 Hz), 1,29 (3H, s), 1,30 (3H, s), 1,36 (9H, s), 1,41-1,49 (1H, m), 1,56-1,69 (2H, m), 4,18-4,24 (1H, m), 6,82 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,35 (1H, s a).

Ejemplo 62 (Referencia)

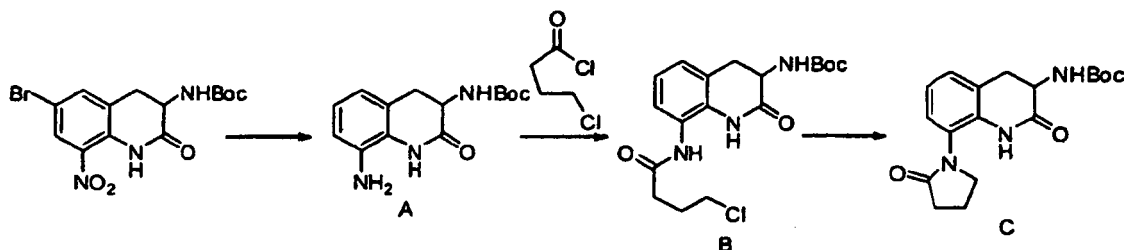
Síntesis de 6-bromo-8-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo



Se añadió clorhidrato de 3-amino-6-bromo-8-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,08 g) a N,N-dimetilformamida (9,8 ml), y al mismo se le añadió gota a gota una solución de bicarbonato sódico (518 mg) en agua (6,5 ml) en refrigeración con hielo. Posteriormente, a la mezcla se le añadió (Boc)₂O (706 mg), y la agitación se realizó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (1,1 g) en forma de un compuesto en polvo.

Ejemplo 63 (Referencia)

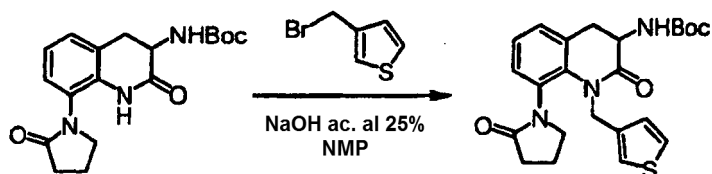
Síntesis de terc-butil 2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo



Se suspendió 6-bromo-8-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo (200 g) se suspendió en N-metilpirrolidona (520 ml), y al mismo se le añadieron diisopropiletilamina (136,6 g) y Pd al 10%-C (contenido de agua: 52,5%) (12,6 g). El reactor se lavó con N-metilpirrolidona (200 ml), y el líquido de lavado se combinó con la mezcla. La mezcla resultante se purgó tres veces con hidrógeno, y la mezcla se agitó vigorosamente durante cuatro horas mientras se mantuvo la temperatura interna a 50-56 °C (formación del Compuesto A). La mezcla resultante se enfrió a 25 °C, y la mezcla se filtró a través de Celite. El sólido filtrado se lavó tres veces con N-metilpirrolidona (20 ml). El filtrado se enfrió a 8 °C, y al mismo se le añadió gota a gota cloruro de 4-clorobutilo (80,3 g) seguido de agitación a 14-17 °C durante 20 minutos (formación del Compuesto B). A la mezcla resultante se le añadió gota a gota una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico (265,2 g) durante 12 minutos, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas (formación del Compuesto C). A la mezcla resultante se le añadió agua (720 ml), y la agitación continuó durante una hora. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración al vacío, y el residuo recuperado de esta manera se lavó tres veces con agua (200 ml), por lo que se produjo el compuesto del título (154 g) (contenido de agua: 14%) en forma de un compuesto en polvo.

Ejemplo 64 (Referencia)

Síntesis de 2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo



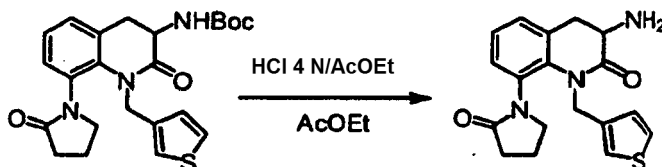
5

Se añadió 2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de t-butilo (128 g) (contenido de agua: 14%) a N-metilpirrolidona (308 ml). El reactor se lavó con N-metilpirrolidona (88 ml), y el líquido de lavado se combinó con la mezcla. A la mezcla resultante se le añadió gota a gota una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico (56 g) en refrigeración con hielo. El reactor se lavó con N-metilpirrolidona (22 ml), y el líquido de lavado se combinó con la mezcla. Posteriormente, a la mezcla se le añadió gota a gota 3-bromometiltiofeno (62 g). El reactor se lavó con N-metilpirrolidona (22 ml), y el líquido de lavado se combinó con la mezcla. La mezcla de reacción resultante se agitó a 14-22 °C durante una hora, y a la misma se le añadió agua (880 ml) en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 30 minutos. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, y el residuo recuperado de esta manera se lavó cuatro veces con agua (110 ml) y una vez con tolueno (110 ml). Al sólido en polvo obtenido de este modo se le añadió tolueno (1120 ml), y la mezcla se calentó de 80 a 89 °C para disolver la materia sólida. Posteriormente, la mezcla se filtró mientras se calentaba, y el filtrado se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Los precipitados formados se recuperaron a través de filtración, se lavaron con tolueno (70 ml) y se secaron a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (145 g) (contenido de tolueno: 8%) en forma de un compuesto en polvo.

Ejemplo 65

Síntesis de 3-amino-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

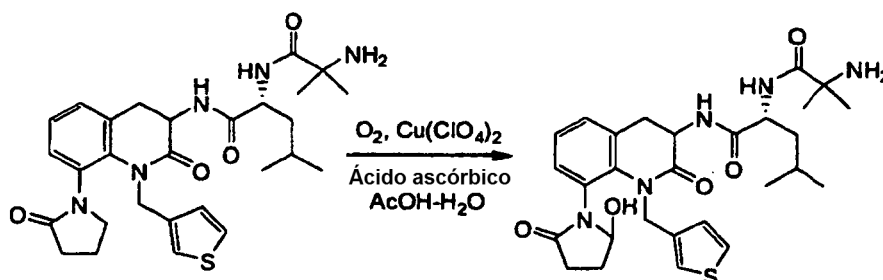
25



Se suspendió 2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de terc-butilo (5,0 g) en acetato de etilo (30 ml), y al mismo se le añadió ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (28,3 ml) seguido de agitación a 35-40 °C durante una hora. La mezcla de reacción se añadió a una solución de bicarbonato potásico (11,3 g) en agua (20 ml), y la mezcla se repartió a 45 °C. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida hasta que se formaron precipitados. El residuo concentrado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y los precipitados formados se recuperaron a través de filtración. El sólido obtenido de este modo se lavó con acetato de etilo y después se secó a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (2,93 g) en forma de cristales.

Ejemplo 66

Síntesis de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-N-(8-(2-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-4-metilpentanamida



Se disolvió (2R)-2-(2-Amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (1,08 g) en ácido acético (30 ml), y a la misma se le añadió una solución de ácido L-(+)-ascórbico (3,52 g) y Cu(ClO₄)₂·6H₂O (741 mg) en agua (40 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos mientras se burbujeó gas oxígeno en la mezcla. A la mezcla de reacción se le añadió una

5 solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la mezcla se lavó dos veces con acetato de etilo. A la capa acuosa se le añadió bicarbonato sódico (88,2 g), y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo recuperado de esta manera se purificó a través de cromatografía, por lo que se produjo el compuesto del título (0,5 mg).

MS (FAB) m/z 557(M+H)⁺

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 50 °C):

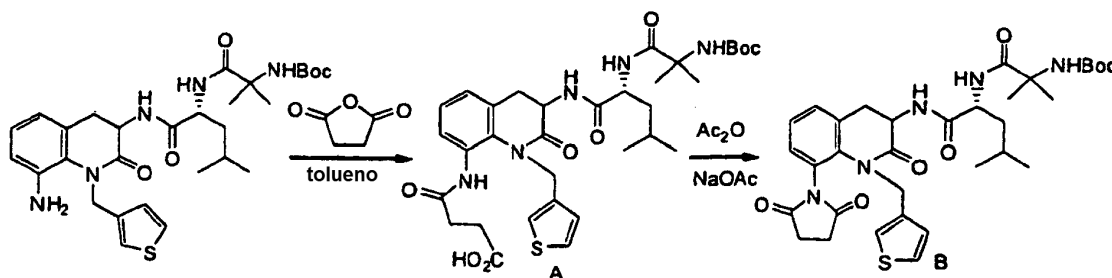
δ (ppm) δ (ppm) 0,95 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,33 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,38-1,92 (7H, m),
2,22-2,33 (1H, m), 2,55-2,68 (2H, m), 3,22 (1H, dd, J = 5,0,14,5 Hz), 3,30-3,60 (1H, m), 4,42 (1H, dt, J = 5,5, 8,5
15 Hz), 4,53 (1H, dt, J = 5,5,14,0 Hz), 4,80 (1H, d, J = 14,5 Hz), 5,05 (1H, d, J = 14,5 Hz), 5,21-5,31 (1H, m), 6,87
(1H, dd, J = 1,5, 5,0 Hz), 7,00-7,04 (1H, m), 7,14-7,22 (3H, m), 7,24-7,38 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo 67 (Referencia)

Síntesis de 1-((2R)-1-(8-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

20 4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-metilo

4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-metilo



25 Se añadieron 1-((2R)-1-(8-amino-2-oxo-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (100 mg) y anhídrido succínico (21 mg) a tolueno (1 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas mientras se agitaba. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo recuperado de esta manera se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo, cloroformo:metanol (5:1)), por lo que se produjo el Compuesto A (114 mg). Se añadieron el Compuesto A (110 mg), acetato sódico (75 mg) y anhídrido acético (1 ml) a tolueno (1 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a la misma se le añadió agua. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida, por lo que se produjo el

35 compuesto del título (100 mg).

Compuesto A

MS (FAB) m/z 672(M+H)⁺

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 0,85 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,88 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,33 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,49-1,71 (m,
3H), 2,48-2,53 (m, 4H), 2,71 (t, 1H, J = 14,8 Hz), 2,85 (dd, 1H, J = 5,1, 15,0 Hz), 4,28-4,38 (m, 2 H), 4,76 (d, 1H,
45 J = 15,5 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H, J = 1,2, 5,0 Hz), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,24 (dd,
1H, J = 3,0, 6,8 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 3,0, 5,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 9,43 (s, 1H),
11,5 (s a, 1H).

Compuesto B

MS (FAB) m/z 654(M+H)⁺

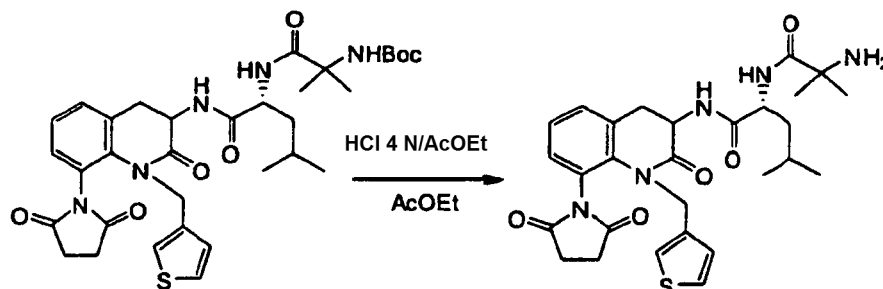
50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 0,83 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,87 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,29 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,43-1,53 (m,
1H), 1,55-1,78 (m, 3H), 2,26-2,37 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 4,30-4,51 (m, 3H),
55 4,78 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 1,0, 4,8 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,01 (s a, 1H), 7,12 (dd, 1H, J =
1,3, 7,9 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 3,0, 4,9 Hz), 7,62 (s a, 1H), 8,15 (s

a, 1H).

Ejemplo 68

- 5 Síntesis de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-N-(8-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-4-metilpentanamida



- 10 Se añadió 1-((2R)-1-(8-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (30 mg) en 4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-2-metilo a acetato de etilo (0,3 ml), y al mismo se le añadió ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (230 μ l) seguido de agitación a 50 °C durante seis horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (17 mg).

MS (FAB) m/z 554(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 50 °C):

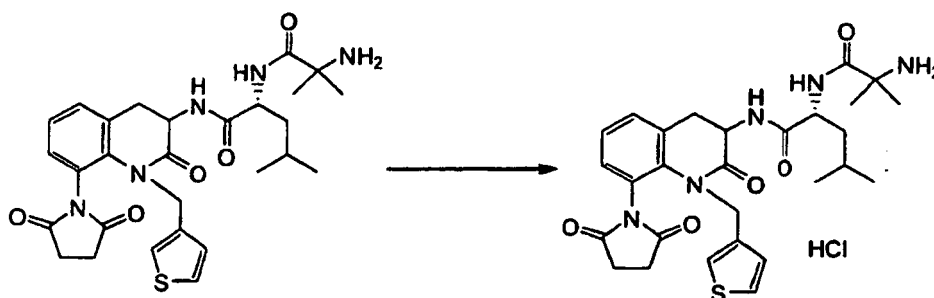
- 20 δ (ppm) 0,94 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,96 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,36 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,48 (s, 2H), 1,53-1,85 (m, 4H), 2,25 (ddd, 1H, J = 3,8, 9,8, 18,2 Hz), 2,40 (ddd, 1H, J = 3,9, 9,8, 18,2 Hz), 2,58 (ddd, 1H, J = 4,8, 10,0, 13,4 Hz), 2,76 (t, 1H, J = 14,0 Hz), 3,48 (dd, 1H, J = 5,3, 15,1 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 4,43-4,49 (m, 1H), 4,67 (dt, 1H, J = 5,3, 13,4 Hz), 5,04 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 1,0, 5,0 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,19 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,22 (s a, 1H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 7,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz).

25

Ejemplo 69 (Referencia)

Síntesis de clorhidrato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-N-(8-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-4-metilpentanamida

30



- 35 Se disolvió (2R)-2-(2-Amino-2-metilpropanamido)-N-(8-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-4-metilpentanamida (14 mg) en etanol (1 ml), y al mismo se le añadió ácido clorhídrico concentrado (solución acuosa al 35% de ácido clorhídrico) (25 μ l). El disolvente se evaporó a presión reducida, por lo que se produjo el compuesto del título (16 mg).

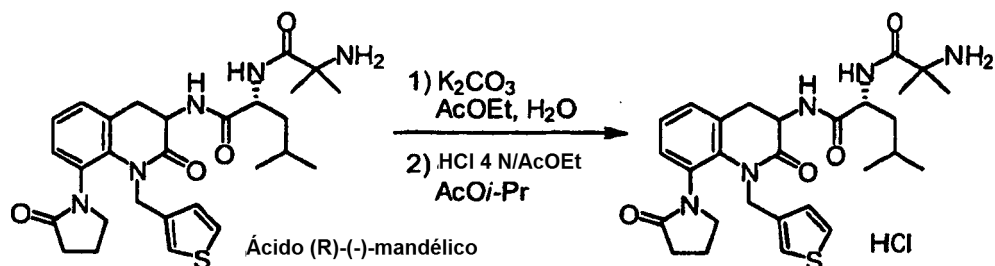
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

- 40 δ (ppm) 0,87 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,91 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,48 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,52-1,82 (m, 4H), 2,28-2,37 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,98 (d, 2H, J = 9,5 Hz), 4,41-4,62 (m, 3H), 4,79 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 1,2, 5,0 Hz), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, J = 1,4, 7,9 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 2,9, 4,9 Hz), 8,17 (s a, 3H), 8,38 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 7,7 Hz).

Ejemplo 70

Síntesis de clorhidrato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida

5



Se disolvió carbonato potásico (46,7 g) en agua (585 ml), y a la misma se le añadieron acetato de etilo (500 ml) y (R)-(-)-mandelato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-4-metil-N-[2-oxo-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]pentanamida (117 g) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla resultante se repartió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico seguido de secado sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo recuperado de esta manera se trató como se ha descrito en el Ejemplo 34(a), por lo que se produjo el compuesto del título (98,9 g).

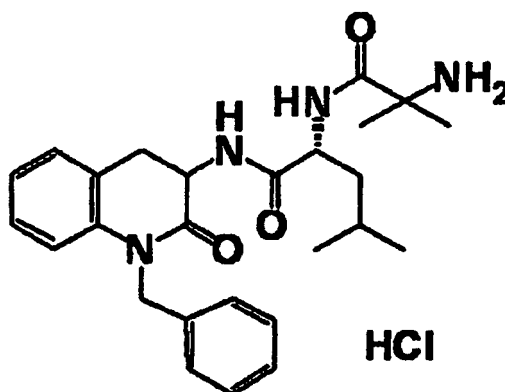
10

15

Ejemplo Comparativo 1

Clorhidrato de (2R)-2-(2-amino-2-metilpropanamido)-N-(1-bencil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-4-metilpentanamida

20



Los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4, Ejemplo 11(a), Ejemplo 12(a) y Ejemplo 16 se repitieron, con la excepción de que se usó N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)acetamida que puede obtenerse por el procedimiento descrito en una bibliografía públicamente conocida [J. Chem. Soc., 1080 (1965)], por lo que se produjo el compuesto del título.

25

MS (FAB) m/z 451(M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

30

δ (ppm) 0,88 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,91 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,45-1,75 (9H, m), 2,97-3,10 (2H, m), 4,53-4,68 (2H, m), 5,12 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,23 (1H, d, J = 16,5 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,15-7,35 (7H, m), 8,24 (3H, s a), 8,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,53 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de ensayo 1 (Medición de la actividad agonista utilizando una línea celular que expresa establemente GHS-R1a humano).

35

(Método del experimento)

Se transfectaron células CHO-K1 con genes GHS-R1a humanos, para de esta manera proporcionar células que expresaban GHS-R1a (hGHS-R1a/ CHO) de manera estable, y se evaluó la actividad agonista de cada compuesto utilizando las células basándose en el porcentaje de aumento del calcio intracelular como índice.

40

Las células hGHS-R1a / CHO se inocularon a 6×10^4 células/ pocillo en una placa de 96 pocillos (placa negra de fondo transparente, producto de Corning), y se cultivaron en medio de Ham F12, que contenía un 10% de suero fetal bovino, a 37 °C y un 5% de CO₂ durante 18 horas. Después del cultivo, se retiró el medio, y luego se cultivaron las células hGHS-R1a/ CHO durante dos horas en solución salina equilibrada de Hank / HEPES (HBSS/ HEPES, 100 µl) que contenía un indicador fluorescente de calcio (Fluo-3AM 4 µM, producto de Dojin), Probenecid 2 mM, 0,1% de Pluronic F-127, y 0,1% de BSA, de forma que el indicador se incorporó en las células. Después de lavar las células, se añadió a la placa HBSS/ HEPES (175 µl/pocillo) que contenía Probenecid 2 mM y 0,1% de BSA, y se determinó la fluorescencia antes y después de la adición de cada compuesto utilizando una FLEXstation (Ex: 485 nm, Em: 525 nm, producto de Molecular Devices). Cada compuesto de ensayo se diluyó varias veces con dimetil sulfóxido y luego se diluyeron con HBSS/ HEPES que contenían Probenecid 2 mM, 0,04% Pluronic F-127, y 0,1% de BSA, para de esta forma alcanzar una concentración final de interés. La solución diluida de esta manera (25 µl/pocillo) se añadió a los pocillos.

Se calculó la actividad agonista por la fórmula siguiente, y se obtuvo la CE₅₀ (concentración de compuesto a la que se obtiene el 50% de actividad agonista) de cada compuesto de ensayo a partir de una curva de dosis-respuesta.

$$\text{Actividad agonista (\%)} = (A - B) / (C - D) \times 100$$

- A: Intensidad de fluorescencia después de la adición del compuesto de ensayo
- B: Intensidad de fluorescencia antes de la adición del compuesto de ensayo
- C: Intensidad de fluorescencia después de la adición de grelina 100 nM
- D: Intensidad de fluorescencia antes de la adición de grelina

Como se muestra en la Tabla 1, todos los compuestos ensayados que se encuentran dentro del alcance del compuesto (1) de la presente invención muestran una potente actividad agonista del GHS-R. En particular, tales potentes actividades agonistas GHS-R eran de 100 a 1.000 veces más potentes con respecto a los derivados de tetrahidroisoquinolina que tienen un grupo no amino en la posición 8 de los mismos.

[Tabla 1]

Actividad agonista del GHS-R humano	
Compuestos	Actividad agonista de GHS-R CE ₅₀ : nM
Ejemplo 34a	0,38
Ejemplo 34k	0,47
Ejemplo 34l	0,37
Ejemplo 35	0,9
Ejemplo 36	1,1
Ejemplo 34m	1,5
Ejemplo 37	1
Ejemplo 34g	2,75
Ejemplo 25h	6,13
Ejemplo 25j	4,13
Ejemplo 34h	0,74
Ejemplo 34b	0,052
Ejemplo 25l	<0,1
Ejemplo 38	0,1
Ejemplo 34i	0,2
Ejemplo 34c	0,02
Ejemplo 34f	1,13
Ejemplo 34d	0,22
Ejemplo 34e	0,07
Ejemplo 47*	18,2
Ejemplo 40*	80
Ejemplo 41*	11,3
Ejemplo 39*	12,9
Ejemplo 66	0,45
Grelina humana	0,70
Hidrocloruro de anamorelina	0,15
Comp. Ex. 1	149
* Referencia	

Ejemplo 2 (Biodisponibilidad)

(Método del experimento)

- 5 Se administró un compuesto de ensayo a ratas macho por vía intravenosa (1 a 3 mg/kg) o por vía oral (30 mg/kg), y a beagles macho vía intravenosa o vía oral (3 mg/kg). Después de la administración, se recolectó sangre en tiempos determinados, para de esa forma obtener las muestras de plasma. Se determinó el nivel del compuesto de ensayo en el plasma utilizando LC-MS/MS, a partir del cual se calculó la biodisponibilidad (BD) (n = 3).

10 (Resultados)

El compuesto del Ejemplo 34a mostraba una BD del 35% (hidrocloruro de anamorelina: 21%) en las ratas y una BD del 84% (hidrocloruro de anamorelina: 19%) en los perros. Por tanto el compuesto mostró una biodisponibilidad más alta al compararse con el hidrocloruro de anamorelina.

15

Ejemplo de ensayo 3 (Distribución en el cerebro)

(Método del experimento)

- 20 Bajo anestesia, se administró un fármaco de ensayo por vía intravenosa en ratas macho (1 a 4 mg/kg) y luego se administró por vía intravenosa a una tasa constante (14 a 95 µg/kg). A las dos horas después del comienzo de la infusión, cuando se pensó que se había alcanzado un estado estable, se recolectó toda la sangre de cada rata y se extirpó el cerebro. Se determinaron las concentraciones del fármaco de ensayo en las muestras cerebrales y en las muestras de plasma utilizando LC-MS/MS, y se calculó el coeficiente de partición cerebro-plasma (valor Kp) (n = 6 o 9).

25

(Resultados)

- 30 El compuesto del Ejemplo 34a mostró un valor Kp medio (en términos de concentración del fármaco) de 0,06 (hidrocloruro de anamorelina: 0,42). Por tanto, el compuesto mostraba una distribución en el cerebro considerablemente reducida en comparación con el hidrocloruro de anamorelina, y el fármaco no produce virtualmente efectos secundarios adversos en el cerebro.

Ejemplo de ensayo 4 (actividad inhibidora de la CYP3A4)

35

(Método del experimento)

Se determinó la actividad inhibidora de la CYP3A4 in vitro utilizando microsomas del hígado humano basándose en la actividad de hidroxilación del midazolam como índice, y se calcularon los valores Ki.

40

(Resultados)

- 45 El compuesto del Ejemplo 34a mostró un valor Ki medio (en términos de concentración de fármaco) de 86 µmol/l (hidrocloruro de anamorelina: 3 µmol/l). Por tanto, el compuesto mostró una actividad inhibidora de la CYP3A4 más baja al compararse con el hidrocloruro de anamorelina, y evitaba la interacción del fármaco con la enzima.

Ejemplo de ensayo 5 (Ensayo de toxicidad: administración única vía oral a los perros)

- 50 Se administró forzosamente un fármaco de ensayo encapsulado a los beagles, y se estudió la toxicidad aguda del fármaco.

(Método)

- 55 El compuesto del Ejemplo 34a se administró únicamente por vía oral a machos beagles a una dosis de 30 y 100 mg/kg. Por separado, se administró únicamente por vía oral hidrocloruro de anamorelina a machos beagles a una dosis de 3, 10, y 30 mg/kg. Se observó el estado general de los beagles, y se llevaron a cabo análisis sanguíneos hematológicos y bioquímicos.

60 (Resultados)

- 65 En los grupos a los que se administró el compuesto 34a, solo se observaron vómitos ligeros a la dosis máxima (100 mg/kg). Sin embargo, en los grupos a los que se administró hidrocloruro de anamorelina, se observaron trastornos anómalos graves en su estado general, tales como vómitos, pulso irregular, temblores y trastornos en la marcha a la dosis de 30 mg/kg.

Por tanto, el compuesto del Ejemplo 34a no mostró los trastornos anómalos que muestra el hidrocloreuro de anamorelina, confirmando la alta seguridad del compuesto.

Ejemplo de ensayo (Mejoría de la caquexia inducida por IL-1 β)

5

(Método del experimento)

Se examinaron los efectos de un compuesto de ensayo sobre la mejoría en la reducción de peso corporal y en la ingesta de alimento, utilizando modelos de ratas con caquexia inducida por IL-1 β .

10

Se acondicionaron ratas SD (machos, 8 semanas de edad, de 270 a 340 g, Charles River Japón) en una jaula (una rata/ jaula), y se les dejó agua y una dieta (CRF-1, producto de Oriental Yeast Co., Ltd.) ad libitum. Las condiciones de iluminación empleadas en la instalación eran las siguientes: 10:30 a 22:30 (oscuridad) y 22:30 a 10:30 (luz).

15

Se conectó una bomba osmótica (bomba Mini-Osmotic Modelo 2001, producto de ALZET, llena de solución salina) a una cánula, y la cánula se insertó en el ventrículo cerebral de una rata. Las ratas obtenidas se acondicionaron durante tres días, y la bomba osmótica se cambió por otra bomba osmótica llena con IL-1 β (rIL-1 β) recombinante de ratón. A través de la bomba, se inyectaba continuamente rIL-1 β en el ventrículo cerebral (5 μ g/ μ l/h), para de esta manera inducir la caquexia. Dos días después de comenzar con la inyección de IL-1 β , se administró a cada rata por vía oral, un compuesto de ensayo disuelto en una solución de metilcelulosa al 0,5%, justo antes de apagar la luz. Durante el periodo de administración del compuesto de ensayo, se midieron el peso corporal y la ingesta de alimento cada 24 horas.

20

(Resultados)

25

El compuesto del Ejemplo 34a suprimió significativamente la reducción de peso corporal y de la ingesta de alimento, que causaba por otro lado la IL-1 β a una dosis de 100 mg/kg, mejorando por tanto la caquexia inducida por IL-1 β .

(Ejemplo de preparación del fármaco)

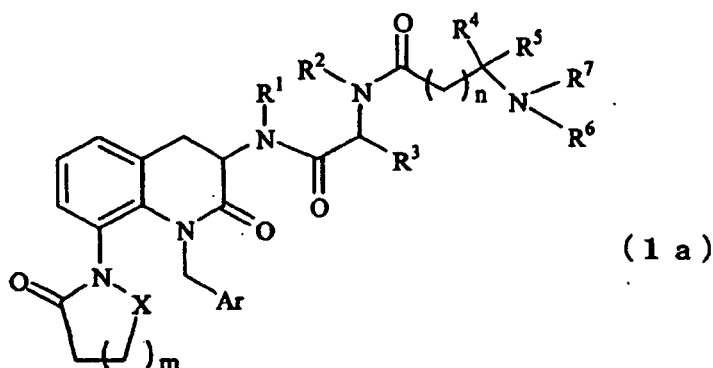
30

De acuerdo con la Farmacopea Japonesa, se mezclaron el compuesto del Ejemplo 34a (en polvo) (8 g), lactosa (19,8 g), celulosa cristalina (6 g), hidroxipropil celulosa (2 g), y crospovidona (4 g), y la mezcla se granuló utilizando agua purificada como líquido de granulación. Los gránulos obtenidos se secaron para dar un polvo granulado. Se añadió estearato magnésico (0,2 g) al polvo, preparando de esta manera un polvo para comprimidos. El polvo se aglomeró con una carga apropiada, para preparar de esta forma comprimidos que contenían 40 mg del compuesto del Ejemplo 34a (diámetro: 8 mm, 200 mg/comprimido).

35

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 3,8-diaminotetrahydroquinolina representado por la fórmula (1 a):



5

(donde X representa CH₂, C=O, CH-OR, CH-SR, o CH-NRR';
m es un número de 1 o 2;

10

Ar representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que tiene uno o dos elementos seleccionados entre S, N y O, o un grupo heterocíclico aromático condensado formado entre un anillo de benceno y un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros que tiene uno o dos elementos seleccionados entre S, N y O (donde los grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos aromáticos pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6, o un grupo alcoxi C1 a C6);

15

R¹ y R², que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R³ representa un grupo alquilo C1 a C6 (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo metililo o benciloxi), un grupo fenilo, un grupo fenil-alquilo C₁₋₄ o un grupo indolil-alquilo C₁₋₄ (estando el grupo fenilo o el grupo indolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1 a C6, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C1 a C6);

20

n es un número de 0 o 1;

R⁴ y R⁵, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo fenilo, un grupo benciloxi o un grupo hidroxifenilo), o R⁴ o R⁵, y R⁶ o R⁷ pueden unirse al átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina (estando el anillo de pirrolidina o el anillo de piperidina opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo);

25

R⁶ y R⁷, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6; y

30

R y R', que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6 lineal, ramificado o cíclico) o una sal del mismo.

2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, donde m es 1.

35

3. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde Ar es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofurilo, un grupo indolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirimidinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo imidazolilo, un grupo bencimidazolilo, o un grupo benzotiazolilo (donde estos anillos pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6).

40

4. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde Ar es un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo tienilo, o un grupo furilo.

45

5. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R³ es un grupo alquilo C1 a C6, un grupo bencilo, o un grupo indolilmetilo (estando el grupo indolilo opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno del mismo con un grupo alquilo C1 a C6).

50

6. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde n es 0.

7. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde cada uno de R⁴ y R⁵, que son idénticos a o diferentes entre sí, es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1 a C4 lineal, ramificado o cíclico.

8. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde cada uno de R^6 y R^7 es un átomo de hidrógeno.

5 9. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^3 es un grupo alquilo C4.

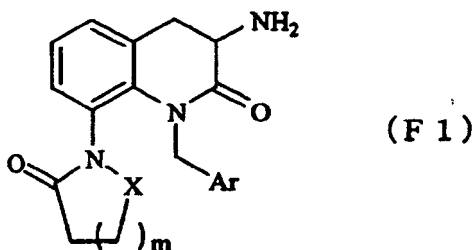
10. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde cada uno de R^4 y R^5 , que son idénticos a o diferentes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, o R^4 y R^5 se unen juntos para formar un grupo ciclobutilo.

10 11. Un fármaco que contiene un compuesto o sal como los que se detallan en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

15 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal como los que se detallan en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13 El uso de un compuesto o sal como los que se detallan en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para producir un agente terapéutico para una enfermedad sistémica debilitante.

20 14. Un compuesto representado por la fórmula (F1):



(donde X representa CH_2 o $C=O$; m es un número de 1 o 2; y

25 Ar representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que tiene uno o dos elementos seleccionados entre S, N y O, o un grupo heterocíclico aromático condensado formado entre un anillo de benceno y un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros que tiene uno o dos elementos seleccionados entre S, N y O (donde los grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos aromáticos pueden estar sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6, o un grupo alcoxi C1 a C6), o una sal del mismo.