

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 345**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/38** (2006.01)

**C07D 239/94** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/502** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2012 E 12750818 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2734503**

54 Título: **Moduladores del receptor de quinolinilglucagón**

30 Prioridad:

**22.07.2011 US 201161510582 P**

**03.05.2012 US 201261642077 P**

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

**06.11.2015**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**DIDIUK, MARY;  
FILIPSKI, KEVIN J.;  
GUZMAN-PEREZ, ANGEL;  
LEE, ESTHER C.;  
PFEFFERKORN, JEFFREY A.;  
STEVENS, BENJAMIN y  
TU, MEIHUA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 550 345 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

Moduladores del receptor de quinolinilglucagón

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales, moduladores alostéricos negativos o agonistas inversos del receptor del glucagón, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y a los usos de los compuestos o las composiciones.

**Antecedentes**

10 La diabetes es un importante problema de la salud pública debido a su prevalencia creciente y a los riesgos de salud asociados. La enfermedad se caracteriza por los defectos metabólicos en la producción y utilización de carbohidratos que da como resultado un fallo en el mantenimiento de niveles apropiados de glucosa en sangre. Se reconocen dos formas principales de la diabetes. La diabetes Tipo I, o diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM T1DM), es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina. La diabetes Tipo II, o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM T2DM), ocurre con frecuencia con niveles normales o, incluso, elevados de insulina y parece ser el resultado de la incapacidad de los tejidos y las células para responder de modo apropiado a la insulina.

15 El control agresivo de la NIDDM T2DM con medicación es esencial; de otro modo puede progresar hacia un fallo de las células  $\beta$  y a la dependencia de la insulina.

20 El glucagón es un péptido de veintinueve aminoácidos que se secreta desde las células  $\alpha$  del páncreas a la vena porta hepática exponiendo de este modo al hígado a niveles mayores de esta hormona que a los tejidos no hepáticos. Los niveles de glucagón en plasma disminuyen en respuesta a la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, los niveles elevados en plasma de ácidos grasos no esterificados y somatostatina mientras que la secreción de glucagón aumenta en respuesta a la hipoglucemia y los niveles elevados en plasma de aminoácidos. El glucagón, mediante la activación de su receptor, es un potente activador de la producción de glucosa hepática mediante la activación de la gluconeólisis y la gluconeogénesis.

25 El receptor del glucagón es una proteína de 62 kDa que se activa mediante el glucagón y es un miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G clase B. Otros receptores acoplados a la proteína G estrechamente relacionados incluyen el receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), el receptor del péptido 2 similar al glucagón (GLP-2) y el receptor de polipéptidos inhibidores gástricos. El receptor del glucagón está codificado por el gen GCGR en humanos y estos receptores se expresan principalmente en el hígado con menores cantidades encontradas en el riñón, el corazón, el tejido adiposo, el bazo, el timo, las glándulas suprarrenales, el páncreas, la corteza cerebral y el tracto gastrointestinal. La estimulación del receptor del glucagón da como resultado la activación de la adenilato ciclasa y el aumento de los niveles de AMPc intracelular.

30

35 Los informes han indicado que una mutación con cambio de sentido poco común en el gen GCGR se correlaciona con la diabetes mellitus Tipo 2 y una mutación inactivante del receptor del glucagón en humanos comunicada causa resistencia al glucagón y está asociada a la hiperplasia de las células  $\alpha$  pancreáticas, la nesidioblastosis, la hiperglucagonemia y tumores neuroendocrinos pancreáticos. En estudios en roedores con ratones con inactivación génica (*knockout*) GCGR y ratones tratados con oligonucleótidos antisentido GCGR los ratones exhibieron una glucosa en ayunas, una tolerancia a la glucosa y una función de las células  $\beta$  pancreáticas mejoradas. Tanto en los animales de control sanos como en los animales modelo de diabetes Tipo 1 y Tipo 2, la eliminación del glucagón circulante con anticuerpos selectivos y específicos ha dado como resultado una reducción del nivel glucémico. Más específicamente, el tratamiento tanto de ratones como monos *Cynomolgus* con anticuerpos que antagonizan el GCGR (mAb B y mAb Ac) ha mostrado una mejora del control glucémico sin causar hipoglucemia. Estudios recientes en ratones han demostrado, además, que el antagonismo del receptor del glucagón da como resultado una homeostasis de la glucosa mejorada mediante un mecanismo que requiere un receptor del GLP-1 funcional. El antagonismo del receptor del glucagón da como resultado la sobreproducción compensatoria de GLP-1, probablemente desde las células  $\alpha$  pancreáticas, y esto puede desempeñar un importante papel en la regulación interna (*intraislet*) y el mantenimiento de la función de las células  $\beta$ .

40

45

50 Un área prometedora de la investigación sobre la diabetes supone el uso de antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales, moduladores alostéricos negativos o agonistas inversos del receptor del glucagón de molécula pequeña para reducir el nivel del glucagón circulante y para reducir de este modo el nivel glucémico. Terapéuticamente, se anticipa que la inactivación del receptor del glucagón sería una estrategia eficaz para disminuir la glucosa en sangre reduciendo la salida de glucosa hepática y normalizando la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Por consiguiente, un antagonista del glucagón, un agonista/antagonista mixto, un agonista parcial, un modulador alostérico negativo o un agonista inverso puede proporcionar el tratamiento terapéutico para la NIDDM T2DM, la IDDM T1DM y complicaciones asociadas, entre otras, la hiperglucemia, la dislipidemia, el síndrome de resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la hipertensión, y la obesidad.

55

Están disponibles diversos fármacos en cinco categorías principales, cada una actuando mediante mecanismos diferentes, para el tratamiento de la hiperglucemia y posteriormente, la NIDDM T2DM (Moller, D. E., "New drug

- targets for Type 2 diabetes and the metabolic syndrome" *Nature* 414; 821-827, (2001)): (A) Los secretagogos de la insulina, que incluyen sulfonil-ureas (por ejemplo, la glipizida, la glimepirida, la gliburida) y meglitinidas (por ejemplo, la nateglidina y la repaglinida) aumentan la secreción de insulina al actuar sobre las células beta pancreáticas. Aunque esta terapia puede disminuir el nivel de glucosa en sangre, tiene una tolerabilidad y una eficacia limitada, causa un aumento de peso e induce con frecuencia la hipoglucemia. (B) Las biguanidas (por ejemplo, la metformina) se creen que actúan principalmente disminuyendo la producción de glucosa hepática. Las biguanidas causan frecuentemente alteraciones gastrointestinales y acidosis láctica, limitando adicionalmente su uso. (C) Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (por ejemplo, la acarbosa) disminuyen la absorción de la glucosa intestinal. Estos agentes causan frecuentemente alteraciones gastrointestinales. (D) Las tiazolidinedionas (por ejemplo, la pioglitazona, la rosiglitazona) actúan sobre un receptor específico (el receptor gamma activado por proliferadores peroxisomales) en los tejidos hepáticos, musculares y grasos. Regulan el metabolismo de los lípidos aumentando posteriormente la respuesta de estos tejidos a las acciones de la insulina. El uso frecuente de estos fármacos puede llevar a un aumento de peso y puede inducir edema y anemia. (E) La insulina se usa en los casos más graves, bien sola, o bien combinada con los agentes anteriores.
- 5  
10  
15  
20
- Idealmente, un nuevo tratamiento eficaz para la NIDDM T2DM cumpliría los siguientes criterios: (a) no tendría efectos secundarios significativos que incluyen la inducción de la hipoglucemia; (b) no provocaría un aumento de peso; (c) reemplazaría, al menos parcialmente, la insulina actuando mediante un mecanismo o mecanismos que son independientes de las acciones de la insulina; (d) deseablemente sería metabólicamente estable para permitir un uso menos frecuente; y (e) se podría usar en combinación con cantidades tolerables de cualquiera de las categorías de los fármacos listados en el presente documento.

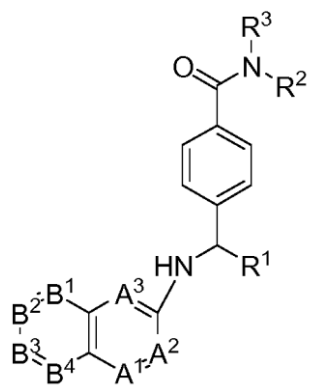
Han aparecido una serie de publicaciones que divulgan compuestos no peptídicos que actúan en el receptor del glucagón. Por ejemplo, cada uno de los documentos WO 03/048109, WO 2004/002480, WO 2005/123668, WO 2005/118542, WO 2006/086488, WO 2006/102067, WO 2007/106181, WO 2007/114855, WO 2007/120270, WO 2007/123581, WO 2009/110520 y Kurukulasuriya y col. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14(9), 2047-2050 divulga compuestos no peptídicos que actúan como antagonistas del receptor del glucagón. Si bien hay investigaciones en curso, sigue existiendo la necesidad de un tratamiento terapéutico más eficaz y seguro para la diabetes, particularmente la NIDDM y la IDDM.

25

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I que actúan como moduladores del receptor del glucagón, en particular, como antagonistas del glucagón; que se pueden usar, por tanto, en el tratamiento de enfermedades mediadas por tal antagonismo (por ejemplo, enfermedades relacionadas con la diabetes Tipo 2, la diabetes Tipo 1 y las comorbilidades relacionadas con la diabetes y con la obesidad). Una primera realización de la presente invención son los compuestos de Fórmula I

30



- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>1</sup> es etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de flúor y en la que dicho ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo está cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos metilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son cada uno de modo independiente CR<sup>4</sup> o N, con la condición de que al menos uno, pero no más de dos, de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son N; R<sup>4</sup>, en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor, o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>); B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup> y B<sup>4</sup> son cada uno CR<sup>5</sup>; y R<sup>5</sup>, en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor, o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor, o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>).
- 40  
45
- Una segunda realización de la presente invención es el compuesto de la realización anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son cada uno CR<sup>4</sup> y A<sup>3</sup> es N; R<sup>4</sup>, en cada aparición, es de

modo independiente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o etilo; y R<sup>5</sup>, en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

5 Una tercera realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A<sup>1</sup> es N y A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son cada uno CR<sup>4</sup>; R<sup>4</sup>, en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o etilo; y R<sup>5</sup>, en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

10 Una cuarta realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son cada uno CR<sup>4</sup> y A<sup>2</sup> es N; R<sup>4</sup>, en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o etilo; y R<sup>5</sup>, en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

Una quinta realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son cada uno CR<sup>4</sup> y A<sup>3</sup> es N.

Una sexta realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son cada uno CR<sup>4</sup> y A<sup>1</sup> es N.

15 Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en: ácido (+/-)-3-(4-(1-(3-metilquinolin-2-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-{4-[1-(7-fluoroquinazolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-{4-[1-(8-metoxi-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(3-metil-quinoxalin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(4-metil-quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-{4-[1-(7-fluoro-4-metil-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-{4-[1-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinazolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(7-(trifluorometil)quinolin-2-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(6-(trifluorometil)quinolin-2-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(2-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico; ácido (+/-)-3-(4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(7-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino)-propiónico; ácido (+/-)-3-(4-[(3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil]benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-(4-[(3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil]benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-(4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-(4-[(6,7-difluoroquinolin-3-ilamino)(3,3-dimetilciclobutil)metil]benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(7-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(8-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(6-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; y ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(5-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Otra realización adicional de la presente invención es un compuesto seleccionado de entre el ácido (+)-3-(4-(1-(3-metilquinolin-2-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; el ácido (-)-3-(4-(1-(3-metilquinolin-2-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; el ácido (+)-3-(4-(3-metil-1-(3-metilquinolin-2-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; el ácido (-)-3-(4-(3-metil-1-(3-metilquinolin-2-ilamino)butil)benzamido)-propanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la presente invención, y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La composición puede contener también al menos un agente farmacéutico adicional (descrito en el presente documento). Los agentes preferidos incluyen agentes anti-obesidad y/o agentes antidiabéticos (descritos en el presente documento más adelante).

50 En otro aspecto adicional de la presente invención es un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad, dolencia, o trastorno mediado por el glucagón, en particular, la desactivación (tal como el antagonismo) del receptor del glucagón, en un mamífero, preferiblemente un humano.

55 Las enfermedades, trastornos, o dolencias mediados por el glucagón incluyen la diabetes Tipo II, la diabetes Tipo I, la hiperglucemia, el síndrome metabólico, la tolerancia a la glucosa alterada, la glucosuria, las cataratas, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión, la hiperinsulinemia, y el síndrome de resistencia a la insulina. Las enfermedades, trastornos, o dolencias preferidos incluyen la diabetes Tipo II, la hiperglucemia, la tolerancia a la glucosa alterada, la obesidad, y el síndrome de

resistencia a la insulina. Más preferidas son la diabetes Tipo II, la diabetes Tipo I, la hiperglucemia, y la obesidad. Las más preferidas son la diabetes Tipo I y la diabetes Tipo II.

5 En otro aspecto adicional de la presente invención es un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica del mismo para su uso en un procedimiento para reducir el nivel de glucosa en sangre en un mamífero, preferiblemente un humano.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacéuticos (en particular, los agentes anti-obesidad y/o agentes antidiabéticos descritos en el presente documento más adelante). La terapia de combinación se pueden administrar en forma de (a) una única composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden.

### Definiciones

20 Tal y como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de fórmula general  $C_nH_{2n+1}$ . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo ( $C_1-C_6$ )" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, y similares). Análogamente, la porción alquilo (es decir, el resto alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (por ejemplo, alcanilo), alquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilo, y alquiltio tienen la misma definición que la descrita anteriormente. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o el resto alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (generalmente, de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes de halógeno tales como percloro o perfluoroalquilos).

30 El término "cicloalquilo" se refiere a anillos no aromáticos que están totalmente hidrogenados y pueden existir en forma de un único anillo, un anillo bicíclico o un anillo espiro. A menos que se indique de otro modo, el anillo carbocíclico es generalmente un anillo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) incluye grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, norbonilo (biciclo[2.2.1]heptilo) y similares. En determinadas realizaciones uno o más de los átomos de carbono en un cicloalquilo pueden estar sustituidos por un heteroátomo tal y como se ha especificado, tal como por un O, S, NH o N-alquilo.

35 El término "cicloalquil-alquilo" significa un radical del cicloalquilo del tamaño especificado unido a un radical del grupo alquilo del tamaño especificado. Por ejemplo, el término cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ) significa un cicloalquilo con de tres a siete miembros tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo que está unido a un grupo alquilo con de uno a seis miembros.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, dolencia, o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, dolencia, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, dolencia, o trastorno particular descritos en el presente documento.

40 El término "animal" se refiere a humanos (machos o hembras), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales como fuente alimenticia, animales de zoo, animales marinos, aves y otras especies animales similares. "Animales comestibles" se refiere a animales como fuente alimenticia tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.

45 La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.

Los términos "tratando", "tratar", o "tratamiento" abarcan tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como el tratamiento paliativo.

50 Los términos "modulado" o "modulación", o "modula(n)", tal y como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refieren a los cambios de la actividad del receptor del glucagón como resultado de la acción de los compuestos de la presente invención.

55 Los términos "mediado" o "mediación" o "media(n)", tal y como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refieren al tratamiento o prevención de la enfermedad, dolencia, o trastorno particular, (ii) la atenuación, mejora, o eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad, dolencia, o trastorno particular, o (iii) la prevención de uno o más síntomas, o el retraso del inicio de los mismos, de la enfermedad, dolencia, o trastorno particular descritos en el presente documento, mediante la modulación del glucagón.

5 El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifiquen específicamente de otro modo) se refiere a los compuestos de Fórmula I y a cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como todos los estereoisómeros (que incluyen diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros, isómeros conformacionales, y compuestos marcados con isótopos. Los hidratos y los solvatos de los compuestos de la presente invención se consideran composiciones de la presente invención, en las que el compuesto está asociado a agua o a un disolvente, respectivamente.

El símbolo "\*", tal y como se usa en el presente documento significa un centro quiral (átomo de carbono) que tiene una estereoquímica absoluta (R) o (S). El centro quiral es al menos un 51 % de (R) o (S), preferiblemente al menos un 80 % de (R) o (S) y lo más preferible superior al 95 % de (R) o (S).

## 10 Descripción detallada

15 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante rutas de síntesis que incluyen procedimientos análogos a aquellos bien conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida generalmente están disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo, preparados mediante procedimientos descritos de modo general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, que incluyen suplementos (disponibles también mediante la base de datos en línea de [Beilstein](#))).

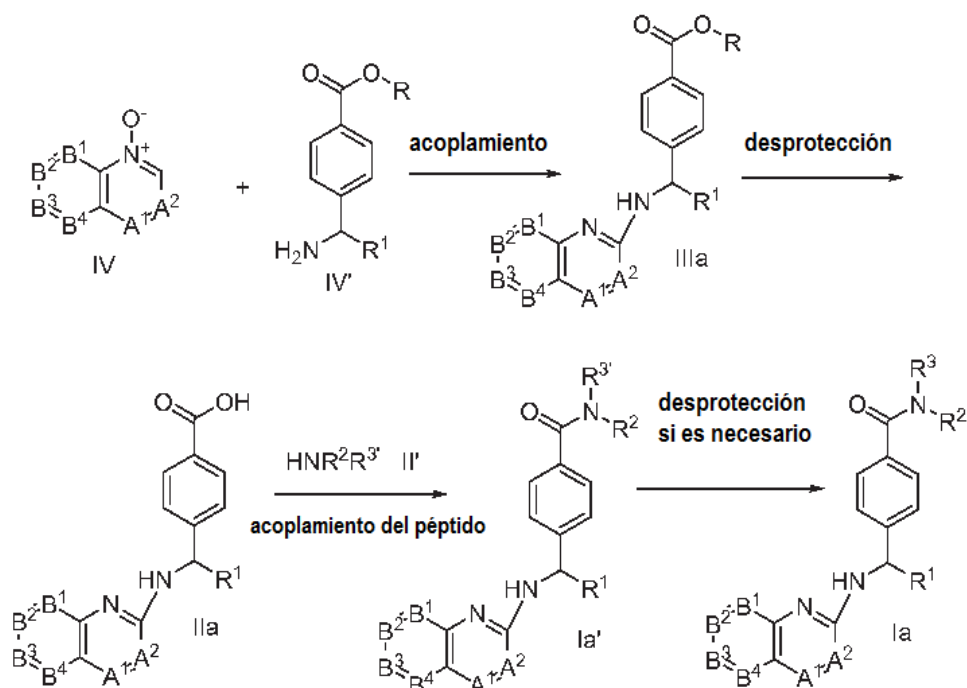
20 Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados a continuación proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos de más adelante. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Si bien se representan y se discuten materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas que siguen, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Asimismo, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos más adelante se pueden modificar adicionalmente a la luz de la presente descripción usando la química convencional bien conocida para los expertos en la materia.

30 En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, una amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Grupos protectores de amina adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). Análogamente, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Grupos protectores de hidroxilo adecuados (O-Pg) incluyen por ejemplo, alilo, acetilo, sililo, bencilo, *para*-metoxibencilo, tritilo, y similares. Grupos protectores de ácido carboxílico adecuados (C(O)O-Pg) incluyen por ejemplo, grupos tales como metilo, etilo, t-butilo, bencilo, *para*-metoxibencilo y difenilmetileno. La necesidad de tal protección es determinada fácilmente por el experto en la materia. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

40 Los Esquemas de reacción I-IV proporcionan rutas generales que se pueden emplear para preparar los compuestos de Fórmula I. Se ha de entender que los esquemas de reacción son ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación en modo alguno.

El Esquema de reacción I resume los procedimientos generales que se pueden usar para proporcionar los compuestos de la presente invención dentro de la Fórmula I.

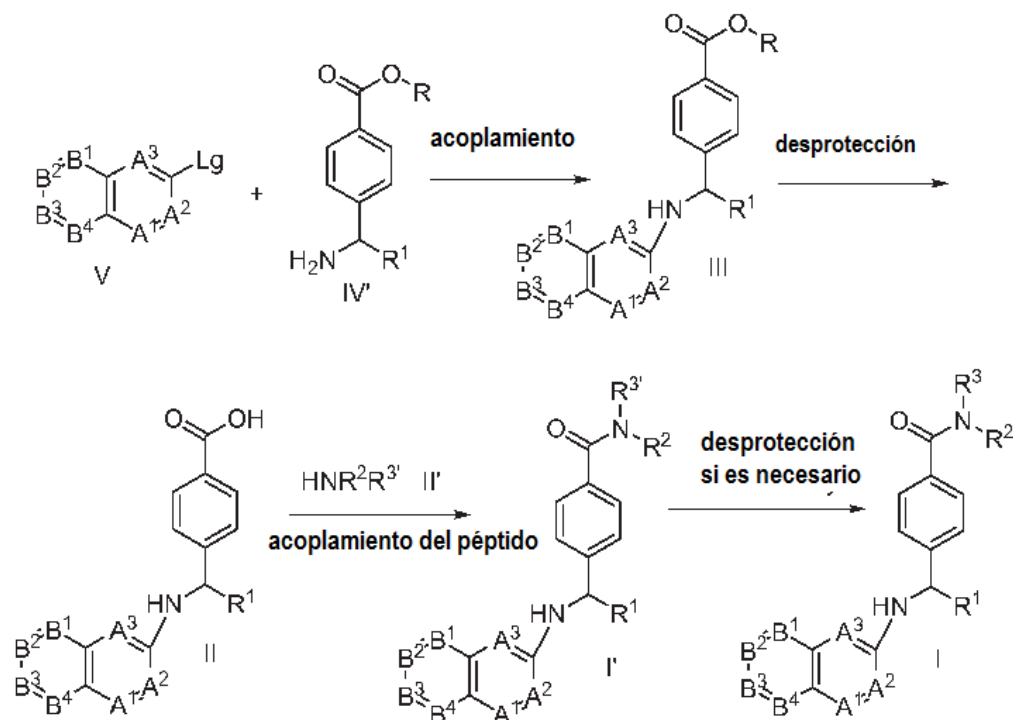
## Esquema de reacción I



- La primera etapa del Esquema de reacción I representa la reacción de sustitución nucleófila llevada a cabo con la amina nucleófila de Fórmula IV' y el N-óxido de quinolina de Fórmula IV para proporcionar el compuesto de Fórmula IIIa. En el compuesto de Fórmula IV' el grupo R representa un grupo protector de ácido carboxílico apropiado (es decir el grupo Pg dentro del grupo ácido protegido C(O)O-Pg tal y como se ha descrito previamente), normalmente un alquilo inferior tal como metilo, etilo o t-butilo o un grupo tal como bencilo, para-metoxibencilo o difenilmetileno. El N-óxido de Fórmula IV se prepara normalmente mediante oxidación del compuesto correspondiente con un nitrógeno no oxidado mediante tratamiento con un agente oxidante apropiado tal como peróxido de hidrógeno en ácido acético, normalmente a una temperatura elevada, tal como 80 °C, durante un periodo de 1 a 24 horas.
- Normalmente, la adición nucleófila de la amina IV' al N-óxido de quinolina se puede llevar a cabo en condiciones suaves usando una sal de fosfonio apropiada como activador en presencia de una base y un disolvente apropiados. Por ejemplo, la reacción entre los compuestos de Fórmulas IV y IV' se puede llevar a cabo usando PyBroP (hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio) en presencia de una base apropiada tal como diisopropiletilamina en un disolvente apropiado tal como diclorometano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante un periodo de 1 a 24 horas (véase Londregan, A.T. et al; en *Org. Lett.* 2010, 12, 5254-5257 y *Org. Lett.* 2011, 13(7), 1840-1843) para proporcionar el compuesto de Fórmula IIIa. El resto éster en el compuesto de Fórmula IIIa se puede desproteger después en las condiciones de desprotección apropiadas para proporcionar el compuesto de ácido carboxílico libre de Fórmula IIa. Cuando el grupo R en el compuesto de Fórmula IIIa representa un grupo metilo o etilo la desprotección se puede llevar a cabo usando hidrólisis catalizada por una base. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula IIIa se puede tratar con una base apropiada tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio en tetrahidrofurano y metanol a temperatura ambiente durante un periodo de 1 a 24 horas. Cuando el grupo R en el compuesto de Fórmula IIIa es t-butilo, para-metoxibencilo o difenilmetileno la desprotección se puede llevar a cabo mediante tratamiento con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado tal como diclorometano.
- El compuesto de ácido libre de Fórmula IIa se puede someter a una reacción de acoplamiento de péptidos con la amina  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  (II') para proporcionar el compuesto de Fórmula Ia'. El acoplamiento de péptidos se lleva a cabo usando condiciones convencionales de la literatura. El ácido de Fórmula IIa se puede convertir en el correspondiente cloruro de ácido usando un agente de cloración adecuado, tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tolueno, opcionalmente en presencia de DMF catalítica, a una temperatura adecuada, normalmente de entre 0 °C y temperatura ambiente. El cloruro de ácido se puede hacer reaccionar después con la amina de fórmula genérica  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$  en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tolueno, a una temperatura de entre 0 °C y temperatura ambiente.  $\text{R}^3$  puede representar el propio  $\text{R}^3$  o una versión protegida de  $\text{R}^3$  que se puede desproteger posteriormente para proporcionar  $\text{R}^3$ . De modo alternativo, el ácido de Fórmula IIa se puede convertir en una especie activada adecuada con un agente de acoplamiento, tal como EDCI.HCl, HBTU, HATU, PyBop, DCC, o CDI, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, acetonitrilo o DMF. En presencia de EDCI.HCl, se añade normalmente HOBT. EDCI es la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; HBTU es el hexafluorofosfato de O-

- 5 benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HATU es el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; PyBop es el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidinofosfonio; DCC es la dicitclohexilcarbodiimida; CDI es el N,N'-carbonildiimidazol y HOBT es el 1-hidroxi benzotriazol. Una base adecuada, tal como la trietilamina o la diisopropiltilamina, se usa también y la reacción se lleva a cabo normalmente a temperatura ambiente. En el caso de que R<sup>3</sup> represente una versión protegida de R<sup>3</sup>, la desprotección posterior se puede llevar a cabo después mediante procedimientos conocidos en la técnica para proporcionar R<sup>3</sup>. Por ejemplo, cuando R<sup>3</sup> es un éster, se puede llevar a cabo una hidrólisis catalizada por una base o un ácido apropiado, tal y como se ha descrito previamente, para proporcionar el correspondiente ácido libre en el compuesto de Fórmula Ia.

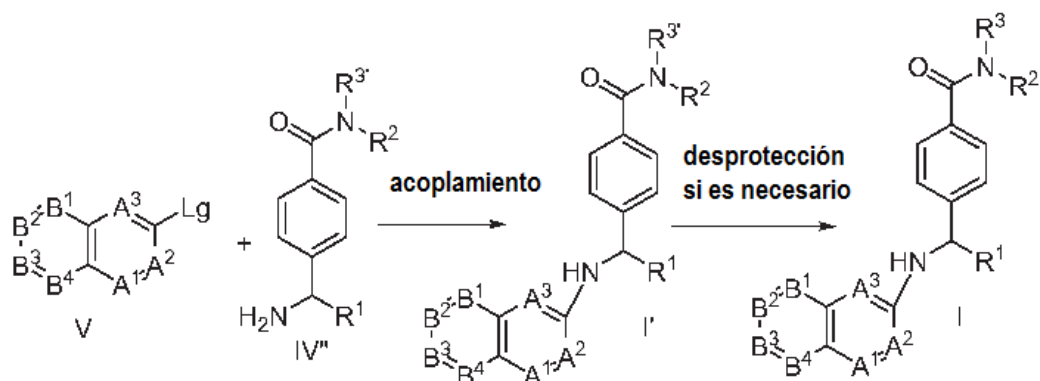
## Esquema de reacción II



- 10 El Esquema de reacción II proporciona otro procedimiento para preparar los compuestos de Fórmula I. En la etapa uno del Esquema de reacción II el compuesto de Fórmula V y el compuesto de Fórmula IV' se acoplan. En el compuesto de Fórmula V, el grupo Lg representa un grupo saliente apropiado tal como un haluro, mesilato o triflato. En el compuesto de Fórmula IV' el grupo R representa un grupo protector de ácido carboxílico apropiado, normalmente un alquilo inferior tal como metilo, etilo o t-butilo o un grupo tal como bencilo, para-metoxibencilo o difenilmetileno. La reacción de acoplamiento entre los compuestos V y IV' se puede llevar a cabo en una variedad de condiciones. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula V se puede acoplar con el compuesto IV' usando condiciones de reacción de aril aminación catalizada con paladio tal como las descritas por Buchwald, S.; y col. en *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(21), 6686-6687; *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(41), 13552-13554 y *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(45), 15914-15917. El acoplamiento catalizado con paladio se puede llevar a cabo usando 2-(dicitclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (Brettphos) como ligando y cloro[2-(dicitclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (paladaciclo Brettphos) como precatalizador. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado tal como dioxano a temperatura ambiente hasta 100 °C durante un periodo de 1 a 24 horas seguido de tratamiento para proporcionar el compuesto de Fórmula III. El compuesto éster de Fórmula III se puede desproteger después para proporcionar el compuesto de ácido libre de Fórmula II que, a continuación, se puede someter a una reacción de acoplamiento de péptidos con la amina R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH, seguida de desprotección, si es necesario, para proporcionar el compuesto de Fórmula I. El grupo R<sup>3</sup> en la amina R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH puede representar el propio R<sup>3</sup> o una versión protegida de R<sup>3</sup> que se puede desproteger posteriormente si es necesario para proporcionar R<sup>3</sup>.
- 15
- 20
- 25

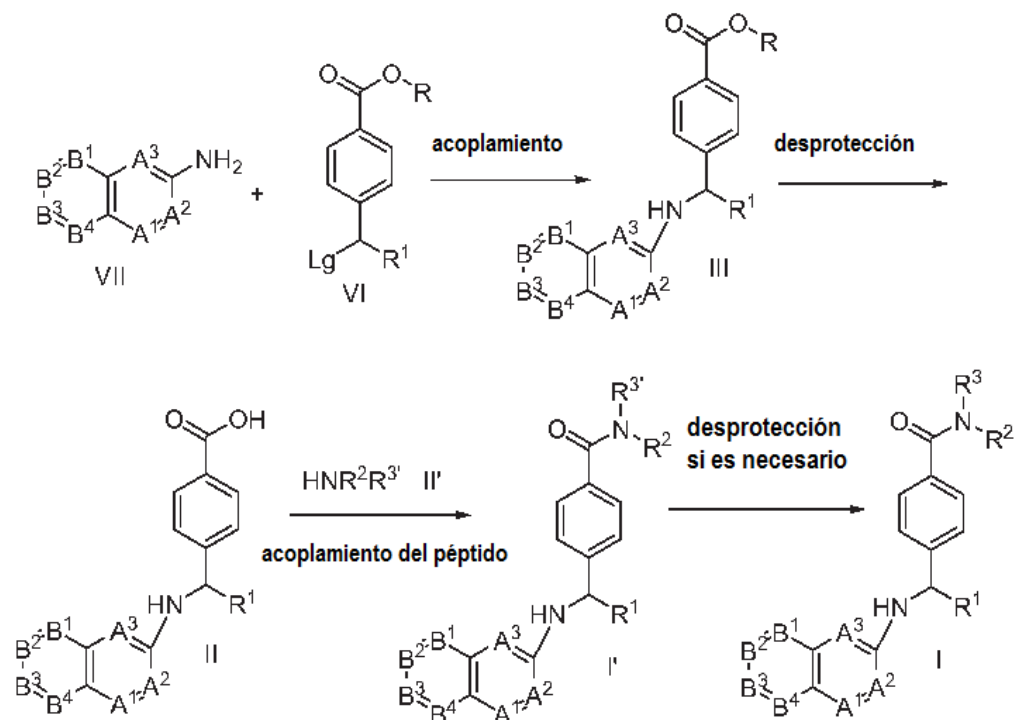


Esquema de reacción III



5 El Esquema de reacción III resume otro procedimiento general que se puede usar para proporcionar los compuestos de la presente invención que tienen la Fórmula I. El compuesto de Fórmula V se puede acoplar con el compuesto de Fórmula IV' usando los procedimientos tal y como se han descrito previamente en la primera etapa del Esquema de reacción II para proporcionar el compuesto de Fórmula I'. El compuesto de Fórmula I' se puede desproteger después, en caso necesario, tal y como se ha descrito previamente para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

Esquema de reacción IV



10 El Esquema de reacción IV proporciona otro procedimiento para la preparación de los compuestos de Fórmula I. En la etapa uno el compuesto amina de Fórmula VII se acopla con el compuesto de Fórmula VI para proporcionar el compuesto de Fórmula III. En el compuesto de Fórmula VI el grupo Lg representa un grupo saliente apropiado tal como un mesilato, triflato o haluro. La reacción de sustitución nucleófila entre los compuestos VII y VI se lleva a cabo normalmente en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio o fosfato de potasio dentro de un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta 80 °C durante un periodo de una a veinticuatro horas. En ciertos casos, el grupo Lg en el compuesto de Fórmula VI puede representar también un átomo de oxígeno de carbonilo y la amina de Fórmula VII se puede hacer reaccionar después con él en condiciones de aminación reductora normales para proporcionar el compuesto de Fórmula III. El

compuesto de Fórmula III a continuación se puede convertir secuencialmente en los compuestos de Fórmulas II, I' y I, tal y como se ha descrito previamente para el Esquema de reacción I.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden aislar y usar *per se*, o cuando sea posible, en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales" se refiere a sales orgánicas e inorgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto con una base o un ácido, orgánico o inorgánico, adecuado y aislar la sal así formada. Sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, yodohidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, benceno sulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y lauril sulfonato, y similares. Estas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalino-térreos, tal como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como cationes de amonio, amonio cuaternario, y amina no tóxicos que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Véase, por ejemplo, Berge, y col., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

15 Los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales o asimétricos, y, por tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. A menos que se indique de otro modo, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención así como mezclas de las mismas, que incluyen las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Asimismo, la presente invención engloba todos los isómeros geométricos. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma *cis*- como la forma *trans*-, así como mezclas, están incluidas en el alcance de la invención.

25 Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diaestereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un adyuvante quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diaestereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diaestereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Igualmente, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, bariolos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros se pueden separar también mediante el uso de una columna quiral de HPLC. De modo alternativo, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar usando un material de partida ópticamente activo, mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un estereoisómero en el otro mediante transformación asimétrica.

35 También es posible que los intermedios y los compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautómeras, y todas estas formas están incluidas en el alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protón es el resto imidazol en el que el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones del enlace.

45 Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que se pueden separar. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo, debido al impedimento estérico o la tensión del anillo, puede permitir la separación de los diferentes confómeros.

La presente invención también engloba compuestos marcados con isótopos de la presente invención que son idénticos a los descritos en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferentes de la masa atómica o el número de masa encontrados normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

55 Determinados compuestos marcados con isótopos de la presente invención (por ejemplo, los marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución en tejidos de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (es decir,  $^3\text{H}$ ) y de carbono 14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como el deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que provienen de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación) y, por consiguiente, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ , y  $^{18}\text{F}$  son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención se pueden preparar generalmente mediante los siguientes procedimientos

análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos en el presente documento más adelante, sustituyendo un reactivo marcado con un isótopo por un reactivo no marcado con un isótopo.

5 Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma cristalina (generalmente denominados "polimorfos"). Los polimorfos se pueden preparar mediante cristalización en diversas condiciones, por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; la cristalización a diferentes temperaturas; y/o diversos modos de enfriamiento, que varían desde un enfriamiento muy rápido hasta uno muy lento durante la cristalización. Los polimorfos se pueden obtener también mediante calentamiento o fusión del compuesto de la presente invención seguido de un enfriamiento rápido o gradual. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopía de RMN con sonda sólida, espectroscopía de IR, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X en polvo u otras de tales técnicas.

10 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades, dolencias y/o trastornos modulados por el glucagón; por tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención (que incluyen las composiciones y los procedimientos usados en las mismas) se pueden usar también en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.

15 Una formulación normal se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes o excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros hinchables o solubles en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua, y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito para el que se va a aplicar el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente en base a disolventes reconocidos por los expertos en la materia como seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como el agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propileno glicol, polietileno glicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes de deslizamiento, adyuvantes de procesado, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación agradable del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

20 Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. Por ejemplo, la sustancia del fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente acomplejante conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para proporcionar al paciente un producto agradable y fácilmente manipulable.

25 Las composiciones farmacéuticas también incluyen los solvatos y los hidratos de los compuestos de Fórmula I. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la Fórmula I (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son las usadas habitualmente en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, etileno glicol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua. Los solvatos y/o los hidratos existen preferiblemente en forma cristalina. Se pueden usar otros disolventes como solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, metil t-butil éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propileno glicol, (R)-propileno glicol, 1,4-butano-diol, y similares.

30 La composición farmacéutica (o formulación) para su aplicación se puede envasar en una variedad de maneras dependiendo del método usado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un envase que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los envases adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El envase puede incluir también un ensamblaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indiscreto al contenido del envase. Asimismo, el envase tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del envase. La etiqueta pueden incluir también las advertencias adecuadas.

35 La presente invención proporciona también compuestos para su uso en un método de tratamiento de enfermedades, dolencias y/o trastornos modulados por el glucagón en un animal que incluye administrar a un animal que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El método es particularmente útil para el tratamiento de enfermedades, dolencias y/o trastornos que se benefician de la modulación del glucagón, que incluyen: la diabetes,

trastornos de la alimentación (por ejemplo, el trastorno alimenticio compulsivo, la anorexia, la bulimia, el control o la pérdida de peso y la obesidad), la prevención de la obesidad y resistencia a la insulina.

Un aspecto de la presente invención es la provisión de compuestos para su uso en el tratamiento de la obesidad, y trastornos relacionados con la obesidad (por ejemplo, el sobrepeso, el aumento de peso, o el mantenimiento del peso).

La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente mediante el índice de masa corporal (IMC), que se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de la enfermedad. El IMC se calcula como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados ( $\text{kg/m}^2$ ). El sobrepeso se define normalmente como un IMC de 25-29,9  $\text{kg/m}^2$ , y la obesidad se define normalmente como un IMC de 30  $\text{kg/m}^2$ . Véase, por ejemplo, *National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*, Washington, DC: Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Publicación del NIH N° 98-4083 (1998).

Otro aspecto de la presente invención es para el tratamiento, o el retraso de la progresión, o el inicio de la diabetes o trastornos relacionados con la diabetes que incluyen la diabetes Tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente, también denominada "IDDM") y la diabetes Tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, también denominada "NIDDM"), la tolerancia a la glucosa alterada, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, y complicaciones de la diabetes (tales como la aterosclerosis, la cardiopatía coronaria, la apoplejía, la enfermedad vascular periférica, la nefropatía, la hipertensión, la neuropatía, y la retinopatía).

Otro aspecto adicional de la presente invención es el tratamiento de comorbilidades relacionadas con la obesidad o la diabetes, tal como el síndrome metabólico. El síndrome metabólico incluye enfermedades, dolencias o trastornos tal como la dislipidemia, la hipertensión, la resistencia a la insulina, la diabetes (por ejemplo, la diabetes Tipo 2), el aumento de peso, la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca. Para una información más detallada sobre el síndrome metabólico, véase, por ejemplo, Zimmet, P.Z., y col., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth -Where Does the International Diabetes Federation Stand?," *Diabetes & Endocrinology*. 7(2), (2005); y Alberti, K.G., y col., "The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition," *Lancet*, 366, 1059-62 (2005). Preferiblemente, la administración de los compuestos de la presente invención proporciona una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en al menos un factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, tal como la disminución en plasma de la leptina, la proteína reactiva C (PRC) y/o el colesterol, en comparación con un control de vehículo que no contiene fármaco. La administración de los compuestos de la presente invención puede proporcionar también una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en los niveles séricos de glucosa.

En otro aspecto adicional de la presente invención, la dolencia tratada es la tolerancia a la glucosa alterada, la hiperglucemia, complicaciones de la diabetes tal como las cataratas debidas al azúcar, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética y la cardiomiopatía diabética, la anorexia nerviosa, la bulimia, la caquexia, la hiperuricemia, la hiperinsulinemia, la hipercolesterolemia, la hiperlipidemia, la dislipidemia, la dislipidemia mixta, la hipertrigliceridemia, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la aterosclerosis, la arteriosclerosis, la insuficiencia cardíaca aguda, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad arterial coronaria, la cardiomiopatía, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la hipertensión, la hipotensión, la apoplejía, la isquemia, lesión por reperfusión isquémica, el aneurisma, la restenosis, la estenosis vascular, tumores sólidos, el cáncer de piel, el melanoma, el linfoma, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal, el cáncer de estómago, el cáncer de esófago, el cáncer pancreático, el cáncer de próstata, el cáncer renal, el cáncer hepático, el cáncer de vejiga, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de útero, el cáncer testicular y el cáncer de ovario.

La presente invención también se refiere a métodos terapéuticos para el tratamiento de las dolencias anteriormente descritas en un mamífero, que incluyen un humano, en los que un compuesto de Fórmula I de esta invención se administra como parte de un regimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los beneficios de la terapia. El regimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis del compuesto dependerán del compuesto de Fórmula (I) de esta invención que se va a usar, el tipo de composiciones farmacéuticas que se va a usar, las características del sujeto que se va a tratar y la gravedad de las dolencias.

En general, una dosificación eficaz para los compuestos de la presente invención está en el intervalo de 0,01 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 mg/kg/día a 5 mg/kg/día de compuesto activo en una única dosis o en dosis divididas. No obstante, puede ser necesaria cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que se va a tratar, la vía de administración prevista, el compuesto particular que se está administrando y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular está dentro de la capacidad del experto en la materia que tiene la ayuda de la presente descripción. Los profesionales apreciarán que "kg" se refiere al peso del paciente medido en kilogramos.

Los compuestos o las composiciones de esta invención se pueden administrar en una dosis única (por ejemplo, una vez al día) o en múltiples dosis o mediante infusión constante. Los compuestos de esta invención se pueden

administrar también solos o en combinación con medios de soporte, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una dosis única o en múltiples dosis. Medios de soporte, vehículos y diluyentes farmacéuticos adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos.

5 Los compuestos o las composiciones de la presente invención se pueden administrar a un sujeto que necesita el tratamiento mediante una variedad de vías de administración convencionales, que incluyen la vía oral y parenteral, (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramedular). Además, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía intranasal, en forma de supositorio, o usando una formulación "instantánea", es decir, permitiendo que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de usar agua.

10 Se ha de indicar también que los compuestos de la presente invención se pueden usar en formulaciones de liberación sostenida, de liberación controlada y de liberación retardada, cuyas formas también son bien conocidas para el experto en la materia.

Los compuestos de esta invención se pueden usar también junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, dolencias y/o trastornos descritos en el presente documento. Por tanto, se proporcionan también métodos de tratamiento que incluyen la administración de los compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad (que incluyen supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes reductores de lípidos, y agentes antihipertensivos.

20 Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) tal como los descritos en los documentos WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 y WO2008065508, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT1), tal como los descritos en los documentos WO09016462 o WO2010086820, el AZD7687 o el LCQ908, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT-2), inhibidores de la monoacilglicerol O-aciltransferasa, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de la AMPK, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, Diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de la  $\alpha$ -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de la  $\alpha$ -glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camigliosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradamicina-Q, y salbostatina), un agonista del PPAR $\gamma$  (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista del PPAR  $\alpha/\gamma$  (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, I-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un modulador del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) tal como un agonista (por ejemplo, exendina-3 y exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta®), albiglutida, taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1 B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal, y compuestos descritos por Zhang, S., y col., *Drug Discovery Today*, 12(9/10), 373-381 (2007)), un inhibidor de la SIRT-1 (por ejemplo, el resveratrol, el GSK2245840 o el GSK184072), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los del documento WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), un secretagogo de insulina, un inhibidor de la oxidación de los ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de la quinasa N-terminal de c-Jun (JNK), activadores de glucoquinasa (GKa) tales como los descritos en los documentos WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, el TTP-399, el TTP355, el TTP-547, el AZD1656, el ARRY403, el MK-0599, el TAK-329, el AZD5658 o el GKM-001, la insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa (por ejemplo el GSK1362885), un agonista del receptor de VPAC2, inhibidores de SGLT2, tales como los descritos en E.C. Chao y col. *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (Julio 2010) que incluyen dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211 así como los del documento WO2010023594, un modulador del receptor del glucagón tales como los descritos en Demong, D.E. y col. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119, particularmente agonistas, tal como los descritos en los documentos WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. y col. en *Medicinal Chemistry* 2009, 44, 149-170 (por ejemplo MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), derivados o análogos de FGF21 tales como los descritos en Kharitonov, A. y col. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4)359-364, moduladores del receptor TGR5 (denominado también GPBAR1), particularmente agonistas, tales como los descritos en Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396 y INT777, agonistas de GPR40, tales como los descritos en Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, TAK-875, moduladores de GPR120, particularmente agonistas, activadores del receptor de ácido nicotínico (HM74A) de alta afinidad, e inhibidores de SGLT1, tal como GSK1614235, e inhibidores de SGLT2 tales como (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencilo)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol, sergliflozina, remogliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, TA-7284, YM543, BI10773. Una lista representativa adicional de agentes antidiabéticos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención se puede encontrar, por ejemplo, desde la página 28, línea 35 hasta la página 30, línea 19 del documento WO2011005611. Los agentes antidiabéticos preferidos son la metformina y los inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina) y los inhibidores de SGLT2. Otros agentes antidiabéticos pueden incluir inhibidores o moduladores de enzimas carnitina palmitoil transferasa,

inhibidores de fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoide, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de las isoformas PKC (por ejemplo PKC $\alpha$ , PKC $\beta$ , PKC $\gamma$ ), inhibidores de ácido graso sintetasa, inhibidores de serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína transportadora de retinol tipo 4, receptor de glucocorticoides, receptores de somatostatina (por ejemplo SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia de IL1 que incluyen IL1beta, moduladores de RXRalfa. Asimismo, agentes antidiabéticos adecuados incluyen los mecanismos listados por Carpino, P.A., Goodwin, B. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2010, 20(12), 1627-51.

Los agentes anti-obesidad adecuados (algunos de los cuales pueden actuar igualmente como agentes antidiabéticos también) incluyen inhibidores de la 11 $\beta$ -hidroxi esteroide deshidrogenasa 1 (11 $\beta$ -HSD Tipo 1), inhibidor de la estearoil-coA desaturasa 1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de la colecistoquinina A, inhibidores de la recaptación de monoamina (tal como sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas de adrenérgicos  $\beta_3$ , agonistas de la dopamina (tal como bromocriptina), análogos de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de la lipasa (tal como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anorécticos (tal como un agonista de la bombesina), antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, antagonistas del NPY Y5 tal como el velneperit), PYY<sub>3-36</sub> (que incluyen análogos del mismo), modulador de BRS3, antagonistas mixtos de subtipos de receptores de opioides, agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas del péptido 1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tal como Axokine® disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de la proteína relacionada con Agouti humana (AGRP), antagonistas o agonistas inversos de la histamina 3, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP selectivos de intestino, tal como dirlotapida, JTT130, Usistapida, SLx4090), antagonista de opioides, moduladores del receptor mu de opioides, que incluyen, si bien no se limitan al mismo, el GSK1521498, inhibidores de MetAp2, que incluyen si bien no se limitan al mismo, el ZGN-433, agentes con actividad moduladora mixta en 2 o más receptores de glucagón, GIP y GLP1, tales como el MAR-701 o el ZP2929, inhibidores del transportador de norepinefrina, antagonistas/agonistas inversos del receptor de cannabinoides 1, agonistas/antagonistas de grelina, oxintomodulina y análogos, inhibidores de la recaptación de monoamina tal como, si bien no se limitan a la misma, tesofensina, un antagonista de orexina, agentes de combinación (tal como bupropión más zonisamida, pramlintida más metrelleptina, bupropión más naltrexona, fentermina más topiramato), y similares.

Los agentes anti-obesidad preferidos para su uso en los aspectos de combinación de la presente invención incluyen inhibidores de MTP selectivos de intestino (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida e implitapida, R56918 (CAS No. 403987) y CAS No. 913541-47-6), agonistas de CCKa (por ejemplo, N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida descrita en la publicación PCT N° WO 2005/116034 o la publicación US No. 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT2c (por ejemplo, lorcaserina), agonistas de MCR4 (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidor de lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY<sub>3-36</sub> (tal y como se usa en el presente documento "PYY<sub>3-36</sub>" incluye análogos, tal como el PYY<sub>3-36</sub> pegilado por ejemplo, los descritos en la publicación US 2006/0178501), antagonistas de opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil estrona (CAS No. 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 (CAS No. 221231-10-3) y sibutramina. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta sensata.

Las realizaciones de la presente invención se ilustran mediante los siguientes Ejemplos. Se ha de entender, no obstante, que las realizaciones de la invención no se limitan a los detalles específicos de estos Ejemplos, ya que otras variaciones del mismo serán conocidas, o evidentes, a la luz de la presente descripción, para el experto en la materia.

### Ejemplos

A menos que se indique de otro modo, los materiales de partida generalmente están disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, NJ), y AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra).

#### Procedimientos experimentales generales

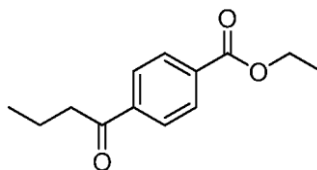
Los espectros de RMN se registraron en un dispositivo Varian Unity® 400 (disponible en Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 MHz para protón. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón ( $\delta$ ) relativos al disolvente residual como referencia interna. Las formas de los picos se indican tal como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; sa, singlete ancho; 2s, dos singletes. Los espectros de masas por ionización química a presión atmosférica (IQPA) se obtuvieron en un espectrofotómetro Fisons® Platform II (gas portador: acetonitrilo: disponible en Micromass Ltd, Manchester, GB). Los espectros de masas por ionización química (IQ) se obtuvieron en un instrumento Hewlett-Packard® 5989 (ionización de

amoníaco, PBMS: disponible en Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Los espectros de masas por ionización química mediante electropulverización (ES) se obtuvieron en un instrumento Waters® ZMD (gas portador: acetonitrilo: disponible en Waters Corp., Milford, MA). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se obtuvieron en un dispositivo Agilent® Model 6210 usando el método del tiempo de vuelo. Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, se observó la relación de intensidades esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen  $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$  y 1:1 para iones que contienen  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ) y se da la rotación óptica del ion de menor masa. En algunos casos se dan solo los picos de RMN  $^1\text{H}$  representativos. Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PerkinElmer® 241 (disponible en PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) usando la línea D del sodio ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) a la temperatura indicada y se presentan tal como sigue  $[\alpha]_D^{\text{temp}}$ , concentración ( $c = \text{g}/100 \text{ ml}$ ), y disolvente.

La cromatografía en columna se efectuó con gel de sílice Baker® (40  $\mu\text{m}$ ; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o con Silica Gel 50 (EM Sciences®, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columnas Flash 40 Biotage® (ISC, Inc., Shelton, CT) o un cartucho Biotage® SNAP KPsil o sílice Redisep Rf (de Teledyne® Isco®) a baja presión de nitrógeno. La SFC (cromatografía de fluidos supercríticos) quiral se efectuó en columnas quirales tal y como se ha especificado. Las siguientes abreviaturas pueden aparecer en el presente documento: BSA, seroalbúmina bovina; AMPc, adenosin monofosfato cíclico; CsOAc, acetato de cesio; DCM, diclorometano; DIEA, diisopropiltilamina; DMEM-F12, Medio de Eagle modificado por Dulbecco - Mezcla de nutrientes F12; DMF, N,N-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; EtOAc, acetato de etilo; EtOH, etanol; g, gramo; h, hora; IBMX, 3-isobutil-1-metilxantina; i-PrOH, isopropanol; l, litro; CL-EM, cromatografía líquida con espectrometría de masas; Me-OH, metanol; mg, miligramo; ml, mililitro; mmol, milimol; min, minuto; N, normal; PVT, polivinil tolueno; TA, temperatura ambiente; SPA, ensayo de proximidad de centelleo; TEA, trietilamina; THF, tetrahidrofurano; y WGA, aglutinina del germen de trigo.

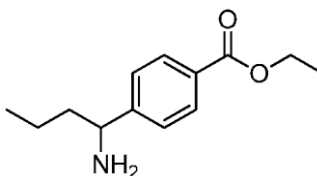
#### Preparación de los materiales de partida e intermedios

##### Intermedio 1: Butirilbenzoato de etilo



A  $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (15,3 ml, 1,3 M en THF, 19,9 mmol) a una solución de 4-yodobenzoato de etilo (5000 mg, 18,11 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La solución se agitó a  $-40 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 40 minutos. Se añadió butiraldehído (1830 mg, 25,4 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J = 8,6 \text{ Hz}$ , 2H), 7,41 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 2H), 4,83 - 4,66 (m, 1 H), 4,38 (c,  $J = 7,2 \text{ Hz}$ , 2H), 1,86 (d,  $J = 3,7 \text{ Hz}$ , 1H), 1,83 - 1,61 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 1 H), 1,39 (t,  $J = 7,2 \text{ Hz}$ , 3H), 1,36 - 1,23 (m, 1H), 0,94 (t,  $J = 7,6 \text{ Hz}$ , 3H).

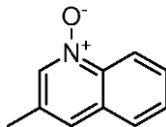
Una mezcla del alcohol crudo (1,0 g, 4,5 mmol) en diclorometano (16,7 ml), dimetilsulfóxido (4,79 ml) y trietilamina (2,28 g, 22,5 mmol) se enfrió hasta  $0 \text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió en porciones el complejo piridina - trióxido de azufre (2,15 g, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora. La reacción después se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con salmuera y se diluyó con diclorometano. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (0-30 % de acetato de etilo en heptano) dio 4-butirilbenzoato de etilo (Intermedio 1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 - 8,17 (m, 2H), 8,04 - 7,92 (m, 2H), 4,40 (c,  $J = 7,15 \text{ Hz}$ , 2H), 2,96 (t,  $J = 7,22 \text{ Hz}$ , 2H), 1,86 - 1,69 (m, 2 H), 1,40 (t,  $J = 7,12 \text{ Hz}$ , 3H), 1,00 (t,  $J = 7,22 \text{ Hz}$ , 3H). Intermedio 2: (+/-)-4-(1-aminobutil)benzoato de etilo



Se añadió cianoborohidruro sódico (29,8 g, 0,450 mol) a una solución del Intermedio 1 (66,1 g, 0,300 mol) y acetato de amonio (236 g, 3,00 mol) en metanol (1000 ml). La solución se ajustó con un condensador de reflujo y se calentó hasta  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 16 h. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se activó mediante la adición gota a gota de HCl 1 N (300 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta eliminar el metanol. Esta mezcla se diluyó mediante la adición cuidadosa de NaOH 1 N (500 ml) seguida de la extracción con diclorometano (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de

sílice (metanol / diclorometano) dio el (+/-)-4-(1-aminobutil)benzoato de etilo (Intermedio 2). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 4,38 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 3,98 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 1,95 (s, 2 H), 1,74 - 1,56 (m, 2 H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,16 - 1,37 (m, 2 H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H).

Intermedio 3: 1-óxido de 3-metilquinolina



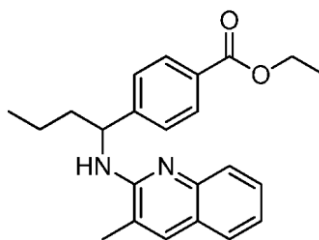
5

Se disolvió 3-metilquinolina (30,0 ml, 224 mmol) en ácido acético (85 ml), y se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (30,4 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h antes de enfriar en un baño de hielo. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. al 10 % (199 ml, 0,5 eq) seguido de yoduro sódico (2,358 g, 0,05 eq). Esta mezcla se agitó durante 5 min. Una tira de ensayo de peróxido indicó que no quedaba peróxido remanente. Se añadió después NaOH acuoso 5 N, manteniendo la temperatura interna por debajo de 24 °C. Se formó un color oscuro, indicando que la solución era básica (ensayado como pH 10). La solución se extrajo con cuatro porciones de diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol / acetato de etilo) dio el 1-óxido de 3-metilquinolina (Intermedio 3, 32,09 g) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,68 (td, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 2,45 (s, 3 H); EM (M+1): 160,2.

10

15

Intermedio 4: (+/-)-4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoato de etilo

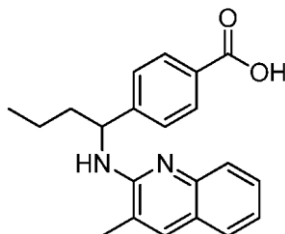


El Intermedio 2 (22,9 g, 104 mmol) se combinó con el N-óxido de 3-metilquinolina (Intermedio 3, 17,3 g, 109 mmol) y diclorometano (414 ml). Se añadió diisopropiletilamina (68,0 ml, 389 mmol), seguida de hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (61,0 g, 130 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h antes de diluirla con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (400 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) dio el (+/-)-4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoato de etilo (Intermedio 4). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,65 - 7,58 (m, 2 H), 7,56 - 7,48 (m, 3 H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 5,50 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,35 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,04 - 1,83 (m, 2 H), 1,54 - 1,39 (m, 2 H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H).

20

25

Intermedio 5: ácido (+/-)-4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoico



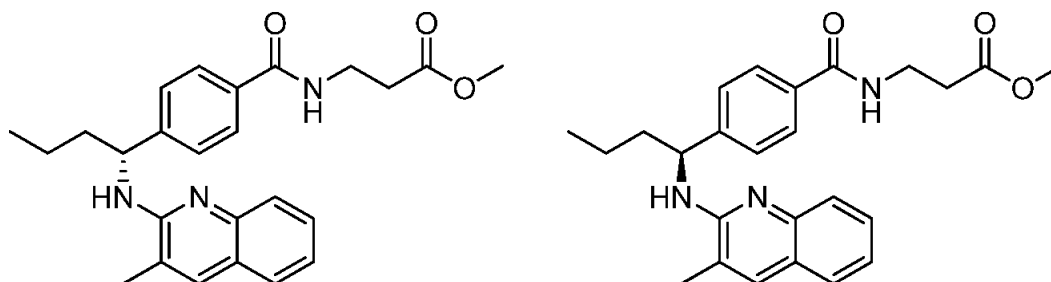
30

A una solución del Intermedio 4 (34,29 g, 94,60 mmol) en tetrahidrofurano (234 ml) y metanol (234 ml) se añadió hidróxido de sodio ac. 1 N (473 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano y el metanol. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso 3 N hasta pH 2. La suspensión resultante se filtró, y el sólido se lavó con agua (300 ml, después 100 ml). El sólido se secó mediante la eliminación azeotrópica del agua, primero con tolueno, después con heptano (7 x 100 ml), seguida de calentamiento hasta 70 °C a presión reducida para proporcionar el ácido (+/-)-4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoico (Intermedio 5). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,09 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,66 - 7,58 (m, 3 H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,56 (dd, *J* = 6,0, 8,6 Hz, 1

35



H), 2,49 (s, 3 H), 2,24 - 2,10 (m, 1 H), 2,08 1,95 (m, 1 H), 1,66 -1,52 (m, 1 H), 1,52 -1,39 (m, 1 H), 1,03 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H). Intermedio 6: (+)-3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoato de metilo e Intermedio 7: (-)-3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoato de metilo

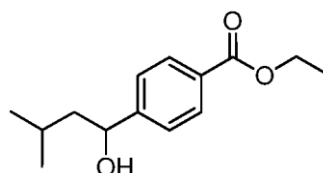


5

El Intermedio 5 (31,64 g, 94,61 mmol), clorhidrato del éster etílico de  $\beta$ -alanina (45,9 g, 284 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 %, 20 % en peso de agua, 47,9 g, 284 mmol) se suspendieron en diclorometano (946 ml). Se añadieron trietilamina (119 ml, 852 mmol) seguida de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (46,0 g, 237 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 900 ml), y después con NaCl ac. sat. (300 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) seguida de SFC quiral (columna Chiralpak AD-H, 30 x 250, eluyente de 20 % de metanol / dióxido de carbono, modificador de 0,2 % de isopropilamina) dio el (+)-3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoato de metilo (Intermedio 6, SFC quiral analítica 4,6 min de retención) y el (-)-3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoato de metilo (Intermedio 7, SFC quiral analítica 6,5 min de retención) - nótese que el éster etílico se convirtió en el éster metílico durante la secuencia de reacción y/o purificación. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,64 - 7,58 (m, 2 H), 7,55 - 7,48 (m, 3 H), 7,44 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 7,16 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H), 6,76 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 5,48 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 4,78 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 3,76 (c,  $J = 6,0$  Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,64 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,04 -1,82 (m, 2 H), 1,52 -1,29 (m, 2 H), 0,98 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

20

Intermedio 8: éster etílico del ácido (+/-)-4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico

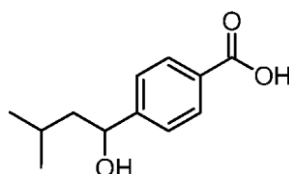


25

30

A una solución de 4-yodobenzoato de etilo (140 g, 507 mmol) en tetrahidrofurano a  $-40$  °C se añadió gota a gota una solución del complejo cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 429 ml, 558 mmol) a una velocidad que mantuviera la temperatura interna por debajo de  $-30$  °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos momento en el cual se añadió gota a gota isobutiraldehído (61 g, 710 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de  $-35$  °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos y después se templó lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 1 N (3 l) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 l x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 l) y agua (1 l), y se secaron después sobre  $\text{Na}_2\text{SO}$  anhidro. Esto se concentró a vacío para dar el éster etílico del ácido (+/-)-4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico (120 g, 100 %) en forma de un aceite. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,47 (s,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 4,76 - 4,73 (m, 1 H), 4,33 - 4,28 (m, 2 H), 1,71 - 1,60 (m, 2 H), 1,46 - 1,41 (m, 1 H), 1,39 -1,31 (m, 3 H), 0,92 - 0,87 (m, 6 H).

Intermedio 9: ácido (+/-)-4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico

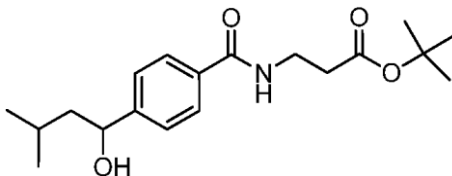


35

A una solución del Intermedio 8 (15 g, 63 mmol) en tetrahidrofurano (63,5 ml) se añadió NaOH 2 N (63,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después a  $60$  °C durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH 4 y se extrajo después con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el ácido (+/-)-4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico (11 g, 83 %) en forma de un sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

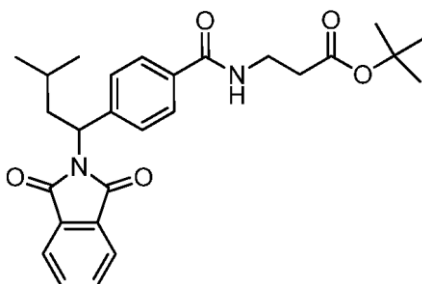
8,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,51 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 4,81 (c,  $J = 8,4$  Hz, 5,2 Hz, 1 H), 1,81 -1,71 (m, 2 H), 1,55 -1,51 (m, 1 H), 1,03 (c,  $J = 6,4$  Hz, 2,4 Hz, 6 H).

Intermedio 10: éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-[4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoilamino]-propiónico



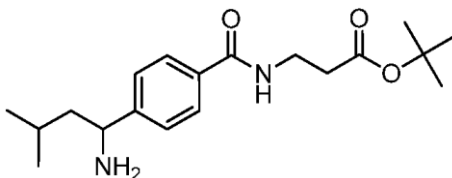
- 5 A una solución del Intermedio 9 (9,5 g, 46 mmol) en DMF (120 ml) se añadió HATU (34,7 g, 91,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 min y se añadieron lentamente el éster terc-butílico de la beta-alanina (13,2 g, 91,2 mmol) y diisopropiletilamina (35,4 g, 274 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de añadir acetato de etilo (50 ml) y salmuera (100 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto crudo (40 g) en forma de un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / éter de petróleo) dio el éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-[4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoilamino]-propiónico (14 g, 90 %) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,84 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,50 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 4,80 (dd,  $J = 8,4$  Hz, 5,6 Hz, 1 H), 3,67 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 2,64 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2 H), 1,78 - 1,72 (m, 2 H), 1,55 - 1,52 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H), 1,02 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6 H).

Intermedio 11: éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-[4-[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-metil-butil]-benzoilamino]-propiónico



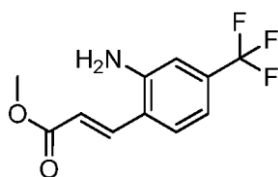
- 20 A una solución del Intermedio 10 (14 g, 42 mmol), ftalimida (12,3 g, 83,5 mmol) y PPh<sub>3</sub> (21,9 g, 83,5 mmol) en tetrahidrofurano se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (16,9 g, 83,5 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de añadir agua (60 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-[4-[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-metil-butil]-benzoilamino]-propiónico crudo (26 g) en forma de un aceite amarillo. El compuesto crudo se usó en la siguiente etapa directamente.

Intermedio 12: éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-[4-(1-amino-3-metil-butil)-benzoilamino]-propiónico



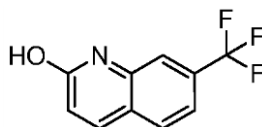
- 30 A una solución del Intermedio 11 crudo (26 g, 26 mmol) en etanol (100 ml) se añadió hidrato de hidrazina (30 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante la noche. Después de enfriar, se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (50 ml), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto crudo (20 g) en forma de un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol / diclorometano) dio el éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-[4-(1-amino-3-metil-butil)-benzoilamino]-propiónico (6,8 g, 79 %) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 7,38 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 4,01 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 3,69 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2 H), 2,55 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2 H), 2,05 - 1,81 (m, 2 H), 1,59 - 1,48 (m, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 0,94 - 0,89 (m, 6 H); EM (M+23): 357,3.

Intermedio 13: 3-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-metilo



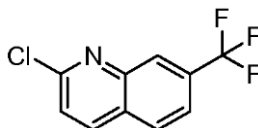
5 Un matraz de 3 bocas de 100 ml con un agitador magnético se cargó con 2-bromo-5-(trifluorometil)anilina (500 mg, 2,08 mmol), acrilato de metilo (538 mg, 6,25 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (23,3 mg, 0,104 mmol), P(*o*-tolil)<sub>3</sub> (64 mg, 0,21 mmol), trietilamina (422 mg, 4,7 mmol) y acetonitrilo (20 ml). El matraz se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó hasta 90 °C durante la noche. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (40 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el 3-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (*E*)-metilo (180,9 mg, 37 %) en forma de un sólido verde claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), δ 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), δ 6,92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), δ 6,86 (s, 1 H), δ 6,34 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), δ 4,05 (s, 2H), δ 3,73 (s, 3H).

10 Intermedio 14: 7-(trifluorometil)quinolin-2-ol



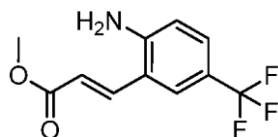
15 Un matraz de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con el Intermedio 13 (600 mg, 2,44 mmol), HCl acuoso concentrado (893 mg), THF (6 ml) y agua (6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el 7-(trifluorometil)quinolin-2-ol (440 mg, 84,3 %) en forma de un sólido verde. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,56 (s, 1 H), 7,99 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,97 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,59 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H).

Intermedio 15: 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolina



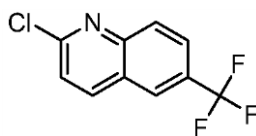
20 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con el Intermedio 14 (100 mg, 0,47 mmol) y POCl<sub>3</sub> (5 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas. El POCl<sub>3</sub> se eliminó a presión reducida y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar la 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolina (27,7 mg, 25,4 %) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 8,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), δ 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), δ 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), δ 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

Intermedio 16: 3-(2-amino-5-(trifluorometil)fenil)acrilato de (*E*)-metilo



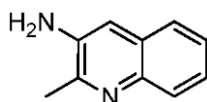
30 Un matraz de 3 bocas de 100 ml con un agitador magnético se cargó con 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina (500 mg, 2,08 mmol), acrilato de metilo (538 mg, 6,25 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (23,3 mg, 0,104 mmol), P(*o*-tolil)<sub>3</sub> (64 mg, 0,21 mmol), trietilamina (422 mg, 4,7 mmol) y acetonitrilo (20 ml). El matraz se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó hasta 90 °C durante la noche. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (40 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el 3-(2-amino-5-(trifluorometil)fenil)acrilato de (*E*)-metilo (185,9 mg, 36,5 %) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 4,20 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

35 Intermedio 17: 2-cloro-6-(trifluorometil)quinolina



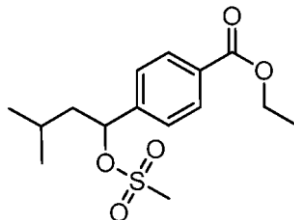
Un matraz de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con el Intermedio 16 (740 mg, 3,02 mmol), HCl acuoso concentrado (3,1 ml), THF (7 ml) y agua (7 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron para dar 560 mg de un sólido amarillo. El residuo crudo se disolvió in POCl<sub>3</sub> (20 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas. El POCl<sub>3</sub> se eliminó a presión reducida y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (40 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar la 2-cloro-6-(trifluorometil)quinolina (438 mg, 63 %) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 2H), 7,85 - 7,90 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

Intermedio 18: 3-amino-2-metilquinolina



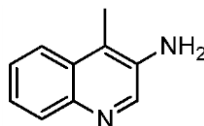
Una solución de 2-metil-3-nitroquinolina (400 mg, 2,13 mmol) en HCl conc. (8 ml) se calentó hasta 50 °C. Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,2 g, 5,3 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml). El pH se llevó a 9 mediante la adición de NaOH acuoso 5 N. La mezcla se enfrió hasta 4 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo-agua fría (40 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar la 3-amino-2-metilquinolina (270 mg, 80 %) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1 H), 3,77 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Intermedio 19: 4-(3-metil-1-(metilsulfoniloxi)butil)benzoato de etilo



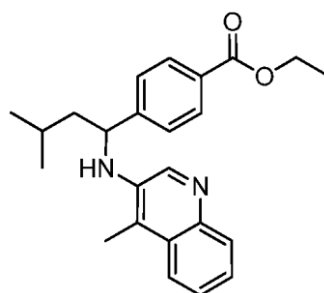
A una solución del Intermedio 8 a 0 °C (350 mg, 1,48 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se añadió trietilamina (449,4 mg, 16,7 mmol), seguida de cloruro de metanosulfonilo (186,8 mg, 1,63 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el 4-(3-metil-1-(metilsulfoniloxi)butil)benzoato de etilo (180 mg, 39 %) en forma de un aceite que contenía algo de clorhidrato de trietilamonio. Este material se usó sin purificación posterior. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,56 (m, 1 H), 4,32 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,01-1,92 (m, 1 H), 1,69 - 1,51 (m, 2H), 1,31 - 1,40 (m, 3H, se superpone con el pico del clorhidrato de trietilamonio), 0,89 - 0,95 (m, 6H).

Intermedio 20: 3-amino-4-metilquinolina



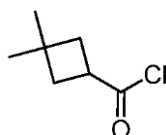
Una solución de 4-metil-3-nitroquinolina (500 mg, 2,66 mmol) en HCl conc. (10 ml) se calentó hasta 50 °C. Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,5 g, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se ajustó hasta pH 9 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se enfrió hasta 4 °C y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo-agua fría (40 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar la 3-amino-4-metilquinolina (340 mg, 80 %) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,79 - 7,82 (m, 1 H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 3,77 (s a, 2H), 2,37 (s, 3H).

Intermedio 21: 4-(3-metil-1-(4-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo



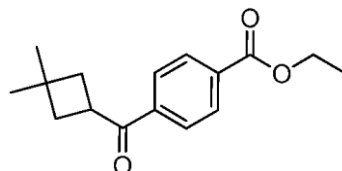
Una mezcla del Intermedio 20 (200 mg, 1,26 mmol), el Intermedio 19 (476 mg) y carbonato de potasio (349 mg, 2,53 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2) y agua (30 ml), se secaron después sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el 4-(3-metil-1-(4-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo (40 mg, 10 %) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (s, 1 H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 - 7,33 (m, 4H), 4,62 - 4,65 (m, 1 H), 4,27 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,64 (m, 2H), 1,17 (c, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Intermedio 22: cloruro de 3,3-dimetilciclobutanocarbonilo



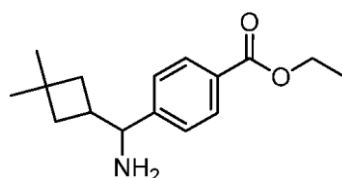
Se disolvió ácido 3,3-dimetil-ciclobutanocarboxílico (Parkway Scientific, Nueva York, NY, EE.UU.) (500 mg, 3,90 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (1,02 ml, 11,7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de concentrarla a vacío para proporcionar el cloruro de 3,3-dimetil-ciclobutanocarbonilo con el que se prosiguió sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,49 (quin, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,15 - 2,27 (m, 2H), 2,06 - 2,14 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

Intermedio 23: éster etílico del ácido 4-(3,3-dimetil-ciclobutanocarbonil)-benzoico



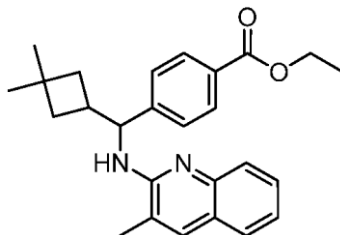
Se disolvió 4-yodobenzoato de etilo (600 mg, 2,17 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) y se llevó hasta -40 °C. Se añadió gota a gota una solución del complejo cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,365 ml, 2,17 mmol) y la solución amarillo rojiza se agitó a -40 °C durante 40 min. Se añadió CuI (124 mg, 0,65 mmol) en una porción y la mezcla se agitó después a -15 °C durante 20 min para disolver todos los sólidos. La solución amarilla se llevó de nuevo a -40 °C y se añadió gota a gota cloruro de 3,3-dimetilciclobutanocarbonilo (Intermedio 22) (450 mg, 3,07 mmol). El color cambió de ligeramente verde a amarillo, después a rojo, después a amarillo. La mezcla se templó hasta 0 °C a lo largo de 2 h en el mismo baño. La mezcla se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío. El material crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) para dar el éster etílico del ácido 4-(3,3-dimetil-ciclobutanocarbonil)-benzoico impuro (588 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H) 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H) 4,38 - 4,48 (m, 2 H) 3,90 (quin, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 2,16 - 2,29 (m, 2 H) 2,04 - 2,13 (m, 2 H) 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 1,28 (s, 3 H) 1,09 (s, 3 H); EM (M+1): 261,4.

Intermedio 24: éster etílico del ácido (+/-)-4-[amino-(3,3-dimetil-ciclobutil)-metil]-benzoico



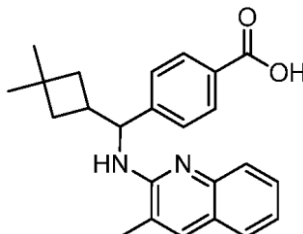
El éster etílico del ácido 4-(3,3-dimetil-ciclobutanocarbonil)-benzoico (Intermedio 23) (235 mg, 0,903 mmol) se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió acetato de amonio (710 mg, 9,03 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (89,6 mg, 1,36 mmol). Este se calentó hasta 60 °C durante 17 h antes de enfriar y añadir HCl 1 N (3 ml). Esto se agitó durante 15 min y se añadió después NaOH 1 N (10 ml). El material se extrajo en dos porciones de acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol/acetato de etilo) dio el éster etílico del ácido (+/-)-4-[amino-(3,3-dimetil-ciclobutil)-metil]-benzoico (137 mg) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H) 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H) 4,38 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H) 3,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H) 2,39 (sxt, *J* = 8,7 Hz, 1 H) 1,90 - 2,02 (m, 1 H) 1,60 - 1,70 (m, 1 H) 1,46 - 1,57 (m, 2 H) 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H) 1,11 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H); CG/EM (M): 261.

10 Intermedio 25: éster etílico del ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoico



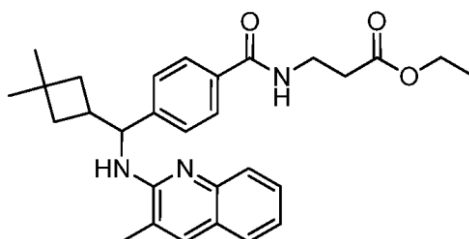
El éster etílico del ácido (+/-)-4-[amino-(3,3-dimetil-ciclobutil)-metil]-benzoico (Intermedio 24) (45 mg, 0,17 mmol) se combinó con N-óxido de 3-metilquinolina (27,4 mg, 0,172 mmol, Alfa Aesar, Ward Hill, MA, EE.UU.) y diclorometano (2 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,112 ml, 0,645 mmol) seguida de hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (109 mg, 0,224 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 28 h antes de repartirla entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo adicional y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) dio el éster etílico del ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoico (44,0 mg) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H) 7,56 - 7,62 (m, 2 H) 7,46 - 7,53 (m, 3 H) 7,38 - 7,46 (m, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H) 5,33 (dd, *J* = 9,5, 6,7 Hz, 1 H) 4,77 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H) 4,34 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H) 2,67 (sxt, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 1,97 (ddd, *J* = 11,1, 8,1, 3,2 Hz, 1 H) 1,74 - 1,85 (m, 1 H) 1,66 - 1,73 (m, 2 H) 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H) 1,16 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H); EM (M+1): 403,3.

Intermedio 26: ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoico



El éster etílico del ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoico (Intermedio 25) (43 mg, 0,11 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml), y se añadió NaOH 1,0 M (2 ml). Esta se agitó a 50 °C, primero en forma de suspensión y después en forma de una solución transparente, durante 4 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N hasta que la solución tuvo pH 5. Esta se extrajo dos veces con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se concentró a vacío para dar el ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoico (37,7 mg) en forma de un sólido blanco. EM (M+1): 375,1.

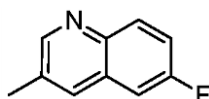
Intermedio 27: éster etílico del ácido (+/-)-3-[4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino]-propiónico



35

El ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoico (Intermedio 26) (37 mg, 0,099 mmol) se combinó con hidrato de 1-hidrobenzotriazol (23,0 mg, 0,149 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (29,0 mg, 0,149 mmol), y clorhidrato del éster etílico de la beta-alanina (18,0 mg, 0,119 mmol). Se añadió diclorometano anhidro (5 ml) seguido de trietilamina (0,027 ml, 0,198 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 d antes de repartirla entre acetato de etilo y cloruro de amonio ac. sat. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) dio el éster etílico del ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico (37,9 mg) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 7,59 (t, J = 3,9 Hz, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 3 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 1 H) 6,75 (t, J = 5,8 Hz, 1 H) 5,32 (dd, J = 9,7, 6,7 Hz, 1 H) 4,75 (d, J = 6,6 Hz, 1 H) 4,10 - 4,21 (m, 2 H) 3,70 (c, J = 6,0 Hz, 2 H) 2,55 - 2,74 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 1,96 (ddd, J = 11,1, 8,2, 2,9 Hz, 1 H) 1,75 - 1,84 (m, 1 H) 1,64 - 1,73 (m, 2 H) 1,26 (m, 3 H) 1,16 (s, 3 H) 1,09 (s, 3 H); EM (M+1): 474,7.

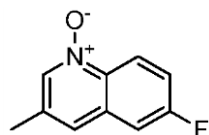
Intermedio 28: 6-fluoro-3-metil-quinolina



Se añadió éster terc-butílico del ácido (4-fluoro-fenil)-carbámico (2,11 g, 10,0 mmol, ABCR, Karlsruhe, Alemania) a un matraz de fondo redondo y se purgó con nitrógeno. Se añadió tetrahydrofurano anhidro (200 ml) para disolver los sólidos y el matraz se colocó en un baño de hielo seco / acetona (la temperatura interna de -74 °C no corregida). Se añadió terc-butil litio (1,7 M en pentano, 14,2 ml, 24,0 mmol) durante 5 min originando el desarrollo de un color amarillo. Una vez completada la adición, la reacción se agitó en un baño a -20 °C durante 1 h. En ese momento, se añadió gota a gota 3-etoximetacroleína (1,43 ml, 12,0 mmol) a lo largo de 5 min, manteniendo la temperatura por debajo de -19 °C. La reacción se agitó a -20 °C durante 2 h antes de añadir lentamente ácido trifluoroacético (14 ml) a lo largo de 5 min. La solución roja se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de llevarla hasta pH 12 con NaOH 1 N. Esta se extrajo dos veces con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) dio el material deseado impuro. Este se extrajo en tres porciones de HCl 1 N, las capas acuosas combinadas se llevaron hasta pH 12 con NaOH 6 N, y se extrajeron después en dos porciones de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar la 6-fluoro-3-metil-quinolina (48,0 mg) en forma de un aceite naranja.

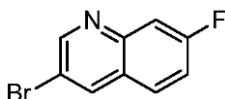
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (s, 1 H) 8,07 (dd, J = 9,1, 5,4 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,33 - 7,46 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H); EM (M+1): 162,1.

Intermedio 29: 1-óxido de 6-fluoro-3-metil-quinolina



Se disolvió 6-fluoro-3-metil-quinolina (Intermedio 28) (48,0 mg, 0,298 mmol) en ácido acético (1 ml) y se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso al 30 % (0,040 ml, 0,396 mmol). Esto se agitó a 80 °C durante 16 h antes de enfriar. Se añadieron unos pocos ml de una solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. al 10 % y después una punta de espátula de yoduro sódico. Esta se agitó durante 10 min antes de repartirla entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol/acetato de etilo) dio el 1-óxido de 6-fluoro-3-metil-quinolina (29,4 mg) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 7,36 - 7,50 (m, 3 H) 2,46 (s, 3 H); EM (M+1): 178,1.

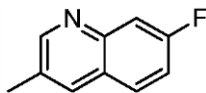
Intermedio 30: 3-bromo-7-fluoro-quinolina



Se combinó 6-fluoroindol (500 mg, 3,70 mmol) con cloruro de benciltrietilamonio (44,4 mg, 0,185 mmol) y se añadió tolueno (0,32 ml). Se añadió bromoformo (0,342 ml, 3,70 mmol) y la temperatura se llevó hasta 40 °C. Se añadió después una solución de NaOH (1,110 g, 7,50 mmol) en agua (2,22 ml) a lo largo de 15 minutos. Esto originó la formación de un color muy oscuro. La reacción se agitó como una mezcla bifásica a 40 °C durante 16 h antes de enfriarla y repartirla entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de

sílice (acetato de etilo / heptano) dio la 3-bromo-7-fluoro-quinolina (171,9 mg) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 7,68 - 7,82 (m, 2 H) 7,39 (td, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1 H); EM (M+1): 226,0.

Intermedio 31: 7-fluoro-3-metil-quinolina

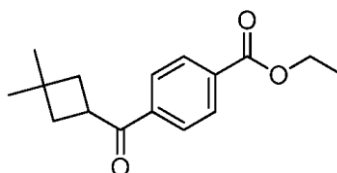


5

Se combinó la 3-bromo-7-fluoro-quinolina (Intermedio 30) (100 mg, 0,442 mmol) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (153 mg, 1,10 mmol), 1,4-dioxano anhidro (3 ml), y trimetilboroxina (0,092 ml, 0,663 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la solución para desgasificar la reacción y se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50,9 mg, 0,044 mmol). Se volvió a desgasificar y se calentó después hasta 90 °C durante 5 h. La reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) dio la 7-fluoro-3-metil-quinolina (52,7 mg) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,65 - 7,79 (m, 2 H) 7,32 (td, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1 H) 2,52 (s, 3 H); EM (M+1): 162,1.

10

Intermedio 32: 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de etilo



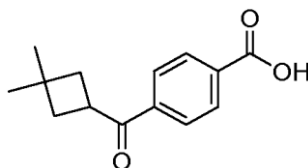
15

En un matraz de 3 bocas a -30 °C (monitoreado con un termopar) que contenía 4-yodobenzoato de etilo (25,0 g, 89,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (148 ml) se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (51,0 ml, 20,4 mmol) a lo largo de 30 min y después se agitó a la misma temperatura durante otros 105 min. A continuación se añadió rápidamente yoduro de cobre (5,07 g, 26,6 mmol) en una porción. La mezcla se llevó hasta -20 °C durante 25 min para asegurar que el sólido se disolviera. Seguidamente, la reacción se llevó de nuevo hasta -40 °C. Se añadió después cloruro de 3,3-dimetilciclobutanocarbonilo (15,6 g, 106 mmol) C a lo largo de 5 min. La reacción se templó después hasta 0 °C a lo largo de 4 h. La mezcla se diluyó después con HCl 1 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera y se secaron después sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 26,6 g de un aceite crudo marrón. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dos veces (0 - 5 % de acetato de etilo en heptano) dio el 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de etilo (17,2 g, 74 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,40 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (quin, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). EM (M+1): 261,2.

20

25

Intermedio 33: ácido 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoico



30

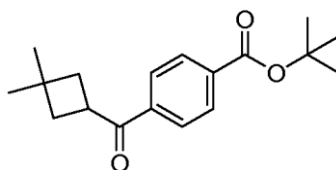
A un matraz que contenía 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de etilo (3,00 g, 12,0 mmol) se añadió tetrahidrofurano anhidro (28,8 ml), metanol (28,8 ml), e hidróxido de sodio 1 N (28,8 ml, 28,8 mmol). Al cabo de 1 h, la reacción se concentró hasta un sólido blanco. El sólido se redisolvió después en 700 ml de agua. Con agitación vigorosa se añadió gota a gota HCl 1 N (29,0 ml) y la suspensión se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido se recogió después en un embudo Buchner y el sólido se lavó dos veces con agua. A continuación, el sólido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para dar el ácido 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoico (2,15 g, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,21 - 8,15 (m, 2H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 3,91 (quin, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 2,28 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM (M-1): 231,4.

35

40

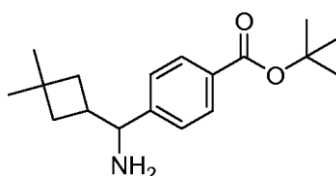
Intermedio 34: 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de terc-butilo





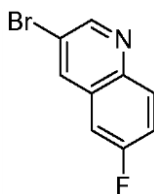
5 A un matraz que contenía ácido 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoico (1,89 g, 8,14 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20,3 ml) se añadió 2-terc-butil-1,3-diisopropilurea (6,28 g, 31,3 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Seguidamente, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio saturada. La capa acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 3,09 g de un aceite crudo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de terc-butilo (1,33 g, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 3,89 (quin, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,24 - 2,16 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,62 - 1,59 (m, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). EM (M+1): 289,3.

Intermedio 35: 4-(amino(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzoato de terc-butilo



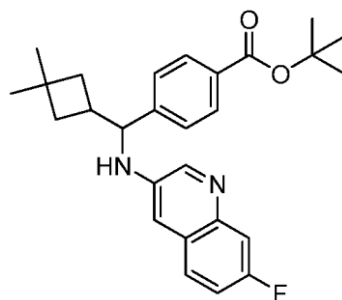
15 A una solución de 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de terc-butilo (1,46 g, 5,06 mmol) y acetato de amonio (3,98 g, 50,6 mmol) en metanol anhidro (25,3 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (502 mg, 7,60 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (18,6 ml). La solución transparente incolora pasó a ser turbia y blanca. La mezcla se agitó durante 1 h. El metanol remanente se eliminó y se añadió lentamente hidróxido de sodio 1 N (32,0 ml). La mezcla se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar 1,62 g de un aceite. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30-100 % de acetato de etilo en heptano) dio el 4-(amino(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzoato de terc-butilo (860 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 2,45 - 2,30 (m, 1 H), 2,01 - 1,88 (m, 1 H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,56 (m, 10H), 1,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H). EM (M+1): 290,2.

Intermedio 36: 3-bromo-6-fluoroquinolina



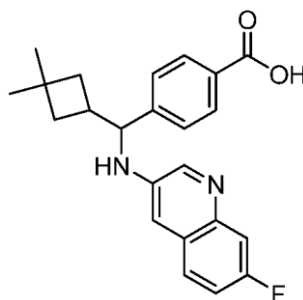
30 A una solución de 5-fluoroindol (2,00 g, 14,8 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (168,5 mg, 0,740 mmol) en tolueno (3,00 ml) y bromoformo (3,00 ml) a 40 °C se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (4,44 g, 111 mmol) en agua (12,0 ml). La reacción se agitó después a 40 °C durante 48 h. Después de enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con metil terc-butil éter (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con metil terc-butil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 2,00 g de material crudo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-2 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó la 3-bromo-6-fluoroquinolina (503 mg, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J = 9,2, 5,6 Hz, 1 H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H). (M+1): 225,6.

Intermedio 37: 4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoato de terc-butilo



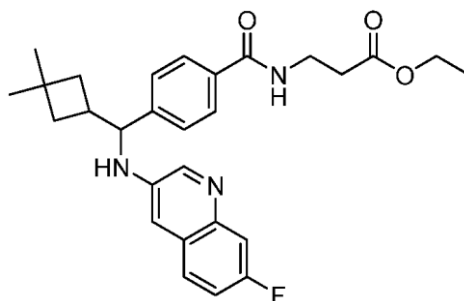
5 A una solución que contenía cloro(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)-  
 10 fenil]paladio (II) (11,2 mg, 0,0140 mmol) y 3-bromo-7-fluoroquinolina (Intermedio 30) (65,6 mg, 0,290 mmol), se  
 añadió tetrahidrofurano anhidro (1,00 ml) y una solución de 4-(amino(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzoato de terc-  
 butilo (80,0 mg, 0,280 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (0,380 ml). Se añadió gota a gota hexametildisilazida de  
 litio (0,690 ml, 0,690 mmol, 1 M en THF). La solución transparente ligeramente amarilla se volvió verde, amarilla y  
 luego marrón. La reacción se calentó a 65 °C durante 18 h. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura  
 ambiente y se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se  
 15 secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar 138 mg de un aceite marrón. La purificación  
 mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en heptano) dio el 4-((3,3-  
 dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoato de terc-butilo (12,0 mg, 10 % de rendimiento) en forma de  
 un aceite marrón. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,55 - 8,48 (m, 1 H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 1 H), 7,42  
 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1 H), 7,14 (td, J = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 4,24 (dd, J = 9,1,  
 4,2 Hz, 1 H), 2,53 (c, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,08 - 1,98 (m, 1 H), 1,72 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 1 H), 1,57 (s, 9H),  
 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM (M+1): 435,3.

Intermedio 38: ácido 4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoico



20 A un vial que contenía 4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoato de terc-butilo (12,0 mg,  
 0,0280 mmol) se añadió cloruro de metileno (0,140 ml) y ácido trifluoroacético (0,140 ml, 0,0280 mmol). La reacción  
 se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno  
 para proporcionar el ácido 4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoico (11 mg, 99 % de  
 rendimiento) en forma de un aceite. (M+1): 379,2.

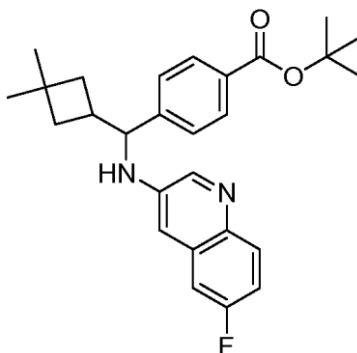
Intermedio 39: 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo



25 A un vial que contenía ácido 4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoico (11,0 mg, 0,0290  
 mmol) se añadió el clorhidrato del éster etílico del ácido 3-aminopropiónico (4,90 mg, 0,0320 mmol), 1-hidroxi-7-  
 azabenzotriazol (4,80 mg, 0,0350 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino propil)carbodiimida (6,70 mg,  
 0,0350 mmol). Se añadió cloruro de metileno (0,290 ml) seguido de trietilamina (0,005 ml, 0,0380 mmol). Al cabo de  
 2 h, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La  
 30 capa acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato

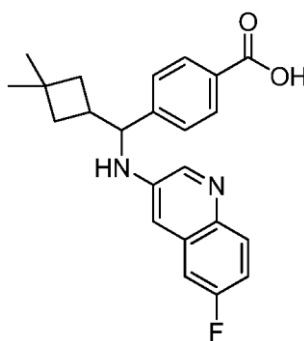
sódico, se filtraron, y se concentraron para dar 16,0 mg de un material crudo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-70 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo (6,20 mg, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* = 9,9, 2,5 Hz, 1 H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 9,1, 6,0 Hz, 1 H), 7,14 (td, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,80 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 4,40 (s, 1 H), 4,23 (dd, *J* = 9,4, 4,1 Hz, 1 H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,70 (c, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,52 (sxt, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 2,09 - 1,97 (m, 1 H), 1,71 (dd, *J* = 19,7, 0,4 Hz, 2H), 1,63 (dd, *J* = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). (M+1): 478,3.

Intermedio 40: 4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoato de terc-butilo



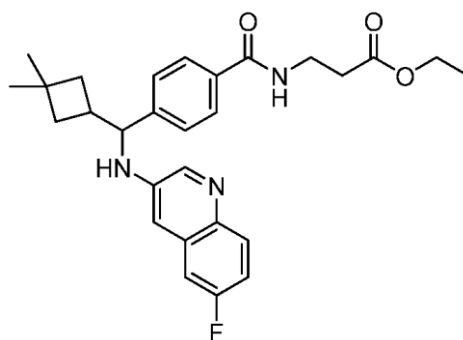
A una solución que contenía 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (16,3 mg, 0,0300 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (25,0 mg, 0,0300 mmol) y 3-bromo-6-fluoroquinolina (164 mg, 0,670 mmol) se añadió tetrahidrofurano anhidro (6,00 ml) y 4-(amino(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzoato de terc-butilo (175 mg, 0,600 mmol). La mezcla se templó suavemente y después se añadió terc-butóxido de potasio (150 mg, 1,30 mmol) en forma de sólido. La reacción se calentó después a reflujo durante 18 h. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar 401 mg de un aceite rojo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en heptano) dio el 4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoato de terc-butilo (14,0 mg, 5,3 % de rendimiento) en forma de un aceite marrón. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,43 (s, 1 H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,86 (dd, *J* = 9,1, 5,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,10 (td, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 9,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 4,25 (dd, *J* = 9,3, 4,6 Hz, 1 H), 2,59 - 2,46 (m, 1 H), 2,00 (s, 1 H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 1 H), 1,56 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM (M+1): 435,3.

Intermedio 41: ácido 4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoico



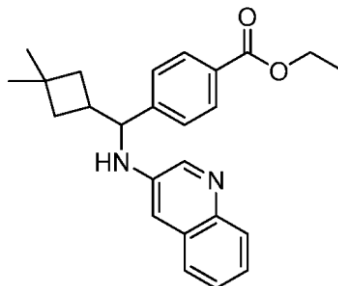
A un matraz que contenía 4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoato de terc-butilo (13,0 mg, 0,0300 mmol) se añadió cloruro de metileno anhidro (0,150 ml) y ácido trifluoroacético (0,150 ml, 0,0300 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el ácido 4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoico crudo (11 mg, 96 % de rendimiento) en forma de un aceite. (M+1): 379,2.

Intermedio 42: 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo



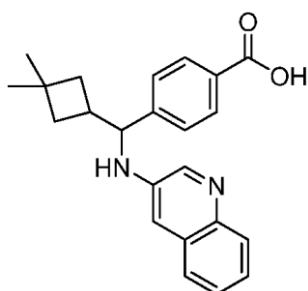
5 A un vial que contenía ácido 4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzoico (11,0 mg, 0,0290 mmol), se añadió clorhidrato del éster etílico del ácido 3-aminopropiónico (4,90 mg, 0,0320 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (4,80 mg, 0,0350 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino propil)carbodiimida (6,70 mg, 0,0350 mmol). Se añadió cloruro de metileno (0,290 ml) seguido de trietilamina (0,005 ml, 0,0380 mmol). Al cabo de 18 h, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar 28,6 mg de un material crudo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-70 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo (7,40 mg, 54 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 1 H), 7,05 - 6,96 (m, 1 H), 6,80 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 4,45 (s, 1 H), 4,24 (dd, *J* = 9,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 3,70 (c, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,58 - 2,44 (m, 1 H), 2,06 - 1,96 (m, 1 H), 1,75 - 1,67 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,28 - 1,22 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). (M+1): 478,3.

15 Intermedio 43: 4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzoato de etilo



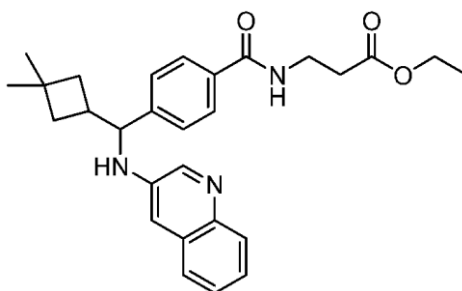
20 Un matraz que contenía 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de etilo (397 mg, 1,53 mmol) se cargó con tolueno (13,9 ml), quinolin-3-amina (200 mg, 1,39 mmol), y ácido *para*-tolueno sulfónico (26,8 mg, 0,139 mmol). La reacción se calentó a reflujo con un dispositivo Dean-Stark durante 24 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar 508 mg de un material crudo. A este material crudo se añadió metanol anhidro (6,47 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió después borohidruro sódico (147 mg, 3,88 mmol). Al cabo de 5 h, la reacción se concentró parcialmente y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron después sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar 560 mg de un material crudo. La purificación mediante cromatografía en columna (0-50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el 4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzoato de etilo (17,0 mg, 3,4 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,47 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,90-7,86 (m, 1 H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,69 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 4,40-4,31 (m, 2H), 4,27 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1 H), 2,58-2,47 (m, 1 H), 2,03 (ddd, *J* = 11,2, 7,6, 4,2 Hz, 1 H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 1 H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM (M+1): 389,3.

30 Intermedio 44: ácido 4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzoico



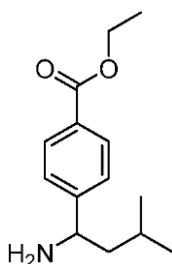
A un matraz que contenía 4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzoato de etilo (17,0 mg, 0,0440 mmol) se añadió tetrahidrofurano (0,110 ml), metanol (0,110 ml), e hidróxido de sodio 1 N (0,110 ml, 0,110 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó después con acetato de etilo y agua. A continuación se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (0,110 ml) para llevar el pH a 3. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el ácido 4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzoico; (14,8 mg, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,67 (s a, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,32 (m, 3H), 6,76 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 2,62-2,50 (m, 1 H), 2,10-1,98 (m, 1 H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM (M+1): 361,2.

Intermedio 45: 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo



A un vial que contenía ácido 4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzoico (14,0 mg, 0,0390 mmol) se añadió clorhidrato del éster etílico del ácido 3-aminopropiónico (6,60 mg, 0,0430 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (6,40 mg, 0,0470 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino propil)carbodiimida (9,00 mg, 0,0470 mmol). Se añadió cloruro de metileno (0,390 ml) seguido de trietilamina (0,007 ml, 0,0510 mmol). Al cabo de 18 h, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron después con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar 26,0 mg de un material crudo. La purificación mediante cromatografía en columna (0-70 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo (11,9 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,48 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 3H), 6,81 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 4,42 (s a, 1 H), 4,25 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,70 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,59-2,45 (m, 1 H), 2,07-1,97 (m, 1 H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (m, 3H). EM (M+1): 460,4.

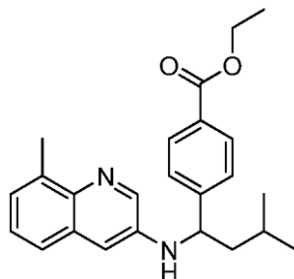
Intermedio 46: 4-(1-amino-3-metilbutil)benzoato de etilo



Una mezcla del éster etílico del ácido 4-(3-metil-butiril)-benzoico (2000 mg, 8,536 mM), acetato de amonio (6580 mg, 85,4 mM) y cianoborohidruro sódico (1070 mg, 17,1 mmol) en metanol (17,1 ml) se calentó hasta 60 °C durante 6 h. La reacción se enfrió y se inactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). El MeOH se eliminó a presión reducida. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La solución orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró.

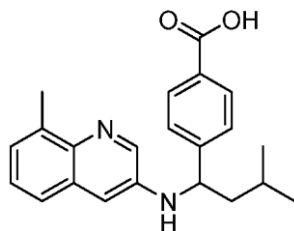
El material crudo se separó en una columna de gel de sílice HC 40 g con un 0-15 % de MeOH en DCM. El producto deseado se recogió en forma de un material oleoso incoloro (1560 mg, 77,7 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,91 (dd, *J* = 13,66, 6,59 Hz, 6 H) 1,40 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,84 - 1,99 (m, 3 H) 4,27 - 4,42 (m, 3 H) 6,36 (s a, 2 H) 7,51 (d, *J* = 8,05 Hz, 2 H) 8,05 (d, *J* = 8,05 Hz, 2 H). CG: m/z 235.

5 Intermedio 47: Éster etílico del ácido 4-[3-metil-1-(8-metil-quinolina-3-ilamino)-butil]-benzoico



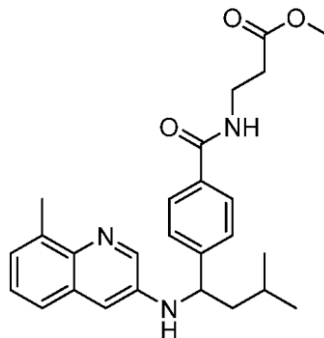
10 A un vial de reacción con el éster etílico del ácido 4-(1-amino-3-metil-butiril)-benzoico (340 mg, 1,5 mM) se añadió DMSO (4,88 ml), 3-bromo-8-metilquinolina (325 mg, 1,46 mM), seguido del catalizador CuI (27,8 mg, 0,146 mM) y CsOAc (562 mg, 2,93 mM). La mezcla se purgó con argón gas y después se selló el tubo. La mezcla de reacción se calentó hasta 100° C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El material crudo se separó mediante 40 g de gel de sílice con un 0-50 % de EtOAc en heptanos para dar un producto sólido de color amarillo (62 mg, 11 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,95 (d, *J* = 6,25 Hz, 3 H) 1,00 (d, *J* = 6,25 Hz, 3 H) 1,35 (t, 3 H) 1,58 - 1,68 (m, 1 H) 1,68 - 1,84 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 4,33 (c, 2 H) 4,36 - 4,42 (m, 1 H) 4,44 - 4,54 (m, 1 H) 6,74 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H) 7,18 - 7,30 (m, 3 H) 7,43 (d, *J* = 8,39 Hz, 2 H) 8,00 (d, 2 H) 8,48 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H). CL-EM: m/z 377,2 (M+1).

15 Intermedio 48: Ácido 4-[3-metil-1-(8-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoico



20 Una mezcla del éster etílico del ácido 4-[3-metil-1-(8-metil-quinolina-3-ilamino)-butil]-benzoico (62 mg, 0,16 mM) y solución acuosa de NaOH 1 N (0,413 ml, 0,413 mM) en THF-MeOH (1:1, 3,3 ml) se calentó hasta 50 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y se concentró hasta eliminar el disolvente orgánico. La solución acuosa se diluyó con DCM (5 ml), se acidificó con una solución de HCl 1 N hasta pH = 3-4. La solución orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo con 10 % de i-PrOH-DCM (5 x 5 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un producto sólido amarillo (45,7 mg, 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,44 Hz, 3 H) 1,03 (d, *J* = 6,25 Hz, 3 H) 1,56 - 1,68 (m, 1 H) 1,73 - 1,93 (m, 2 H) 2,68 (d, 3 H) 4,60 - 4,68 (m, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 2 H) 7,38 (d, 1 H) 7,44 (d, 1 H) 7,48 - 7,61 (m, 2 H) 7,96 (d, 2 H) 8,53 (dd, 1 H), se intercambiaron dos protones (COOH y NH). Este material se usará para la siguiente etapa de reacción sin tratamiento adicional.

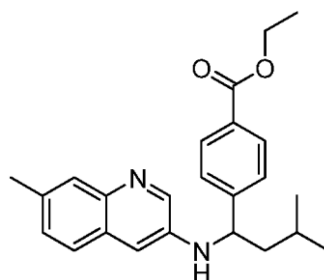
25 Intermedio 49: Éster metílico del ácido 3-{4-[3-metil-1-(8-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoico-propiónico



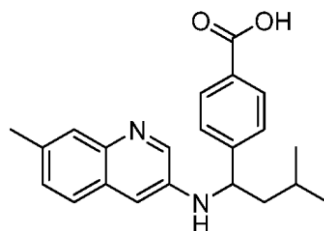
30 A una solución de ácido 4-[3-metil-1-(8-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoico (5) (45 mg, 0,131 mM) en DCM (1 ml) se añadió TEA (66,3 mg, 0,655 mM), seguida de clorhidrato del éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (6) (27,5 mg, 0,197 mM) y después HBTU (59,5 mg, 0,157 mM). La reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de

reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (2 x 2 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material crudo se separó mediante una columna de gel de sílice de 12 g con un 10-80 % de EtOAc en heptano para proporcionar el producto deseado (44 mg, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,34 Hz, 3 H) 1,05 (d, 3 H) 1,62 - 1,71 (m, 1 H) 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 2,62 - 2,67 (m, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 3,67 - 3,79 (m, 5 H) 4,39 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 4,49 - 4,55 (m, 1 H) 6,76 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 6,77 - 6,85 (m, 1 H) 7,20 - 7,27 (m, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,30 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J* = 8,05 Hz, 2 H) 7,74 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H) 8,50 (d, *J* = 2,68 Hz, 1 H). CL-EM: m/z 434,2 (M+1).

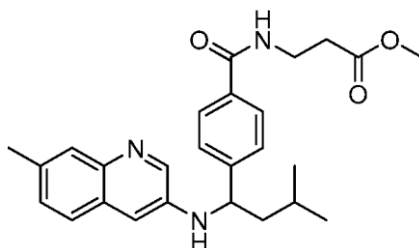
Intermedio 50: Éster etílico del ácido 4-[3-metil-1-(7-metil-quinolina-3-ilamino)-butil]-benzoico



A un vial de reacción con el éster etílico del ácido 4-(1-amino-3-metil-butiril)-benzoico (2) (440 mg, 1,9 mM) se añadió DMSO (6,33 ml), 3-bromo-7-metilquinolina (9) (420 mg, 1,9 mM), seguido del catalizador CuI (36 mg, 0,19 mM) y CsOAc (726 mg, 3,78 mM). La mezcla se purgó con argón gas y después se selló el tubo. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El material crudo se separó mediante 40 g de gel de sílice con un 0-80 % de EtOAc en heptano para dar un producto de color amarillo (108 mg, 15 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,34 Hz, 3 H) 1,04 (d, *J* = 6,34 Hz, 3 H) 1,39 (t, 3 H) 1,61 - 1,71 (m, 1 H) 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 2,46 (s, 3 H) 4,36 (c, 2 H) 4,38 - 4,43 (m, 1 H) 4,47 - 4,56 (m, 1 H) 6,75 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J* = 8,29 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 8,05 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 8,03 (d, 2 H) 8,47 (s a, 1 H). CL-EM: m/z 377,2 (M+1). Intermedio 51: Ácido 4-[3-metil-1-(8-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoico



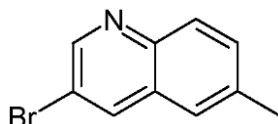
Una mezcla del éster etílico del ácido 4-[3-metil-1-(7-metil-quinolina-3-ilamino)-butil]-benzoico (48 mg, 0,13 mM) y solución acuosa de NaOH 1 N (0,318 ml, 0,318 mM) en THF-MeOH (1:1, 1,5 ml) se calentó hasta 50 °C durante 5 h. La reacción se enfrió y se concentró hasta eliminar el disolvente orgánico. La solución acuosa se diluyó con DCM (5 ml), se acidificó con una solución de HCl 1 N hasta pH = 3-4. La solución orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un producto sólido amarillo (44 mg, ~100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,97 (d, *J* = 6,44 Hz, 3 H) 1,02 (d, *J* = 6,44 Hz, 3 H) 1,54 - 1,67 (m, 1 H) 1,73 - 1,91 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 4,57 - 4,65 (m, 1 H) 7,14 (d, *J* = 2,54 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J* = 8,49, 1,27 Hz, 1 H) 7,46 - 7,58 (m, 4 H) 7,97 (d, 2 H) 8,44 (d, *J* = 2,34 Hz, 1 H), se intercambiaron dos protones (COOH y NH). CL-EM: m/z 349,1 (M+1). Este material se usará para la siguiente etapa de reacción sin tratamiento adicional. Intermedio 52: Éster metílico del ácido 3-[4-[3-metil-1-(7-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoilamino]-propiónico



A una solución de ácido 4-[3-metil-1-(7-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoico (44 mg, 0,13 mM) en DCM (1 ml) se añadió TEA (63,6 mg, 0,629 mM), seguida del clorhidrato del éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (6) (26,4 mg, 0,189 mM) y después HBTU (57,3 mg, 0,151 mM). La reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (2 x 2 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre

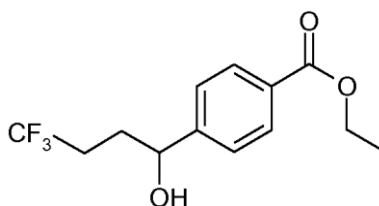
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material crudo se separó mediante una columna de gel de sílice de 12 g con un 10-100 % de EtOAc en heptano para proporcionar el producto deseado (49 mg, 90 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,10 Hz, 3 H) 1,04 (d, *J* = 6,34 Hz, 3 H) 1,61 - 1,70 (m, 1 H) 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 2,66 (t, 2 H) 2,82 (s, 3 H) 3,68 - 3,76 (m, 5 H) 4,36 (d, *J* = 4,88 Hz, 1 H) 4,44 - 4,54 (m, 1 H) 6,73 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,80 (t, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J* = 8,29 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,75 (d, 2 H) 8,45 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H). CL-EM: 434,2 (M+1).

Intermedio 53: 3-bromo-6-metilquinolina



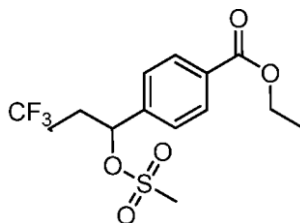
Se disolvió 6-metilquinolina (1,9906 g, 13,903 mmol) en 20 ml de tetracloruro de carbono. Se añadió gota a gota bromo (0,72 ml, 14 mmol) a la solución de reacción y la suspensión se calentó hasta reflujo (80 °C). Se añadió piridina (1,15 ml, 13,9 mmol) mientras se calentaba la reacción hasta 80 °C y la reacción se dejó en agitación a reflujo durante 1,5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La reacción se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón espeso que se solidificó al dejarlo en reposo. El sólido crudo se purificó en una columna ISCO de gel de sílice de 80 g, eluyendo con un gradiente muy lento: de un 0 % a un 15 % a un 20 % de acetato de etilo en heptanos para dar la 3-bromo-6-metilquinolina deseada. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,52 (s, 3 H) 7,47 (s, 1 H) 7,54 (dd, *J* = 8,59, 1,95 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J* = 2,15 Hz, 1 H) 8,81 (d, *J* = 2,34 Hz, 1 H). CG/EM = 221 a 2,93 minutos.

Intermedio 54: (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutil)benzoato de etilo



A una solución del 4-yodobenzoato de etilo (1,21 ml, 7,24 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a -40 °C se añadió gota a gota el complejo cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (6,13 ml, 7,97 mmol, 1,3 M en tetrahidrofurano). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora mediante lo cual se añadió gota a gota 4,4,4-trifluorobutanal (0,761 ml, 0,724 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 15 minutos y se templó lentamente hasta temperatura ambiente a lo largo de 12 horas. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutil)benzoato de etilo, que se usó sin purificación posterior.

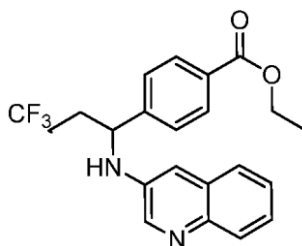
Intermedio 55: (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-((metilsulfonil)oxi)butil)benzoato de etilo



A una solución de (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutil)benzoato de etilo (264 mg, 0,956 mmol) en terc-butil metil éter (4,8 ml) se añadió trietilamina (0,201 ml, 1,43 mmol), seguida de cloruro de metanosulfonilo (0,091 ml, 1,15 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con terc-butil metil éter (25 ml) y se lavó con agua (15 ml), bicarbonato de sodio ac. sat. (15 ml), y después con cloruro sódico ac. sat. (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-((metilsulfonil)oxi)butil)benzoato de etilo. Este material se usó sin purificación posterior. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 5,63 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1 H), 4,41 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,77 (s, 3 H), 2,39 - 2,08 (m, 4 H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

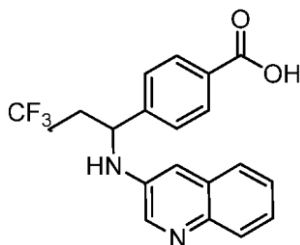
Intermedio 56: (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo





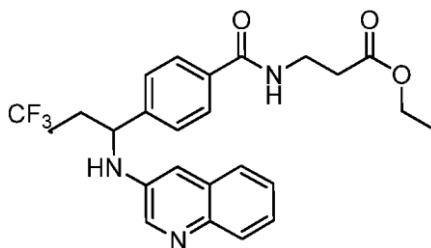
5 A una solución de (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(metilsulfonyloxi)butil)benzoato de etilo (123 mg, 0,347 mmol) en acetonitrilo (1,74 ml) se añadió 3-amino-quinolina (60,6 mg, 0,416 mmol), seguida de fosfato de potasio (155 mg, 0,694 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) dio el (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 3 H), 7,44 - 7,35 (m, 2 H), 6,81 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,62 - 4,54 (m, 1 H), 4,44 - 4,33 (m, 3 H), 2,36 - 2,10 (m, 4 H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

10 Intermedio 57: Ácido (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzoico



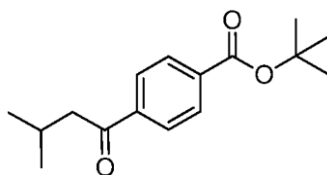
15 A una solución de (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo (95 mg, 0,24 mmol) en metanol (1,2 ml) y tetrahidrofurano (1,2 ml) se añadió hidróxido de sodio ac. 1 N (1,2 ml, 1,2 mmol). Al cabo de 17 horas, la solución se concentró a presión reducida hasta eliminar el metanol y el tetrahidrofurano. La mezcla se acidificó hasta pH 5 con ácido clorhídrico ac. 1 N y se diluyó con cloruro sódico ac. sat. (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el ácido (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzoico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (s a, 1 H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,80 - 7,73 (m, 1 H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,53 - 7,47 (m, 1 H), 7,40 - 7,32 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,73 - 4,64 (m, 1 H), 2,55 - 2,39 (m, 1 H), 2,39 - 2,22 (m, 1 H), 2,22 - 2,04 (m, 2 H).

20 Intermedio 58: (+/-)-3-(4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de etilo



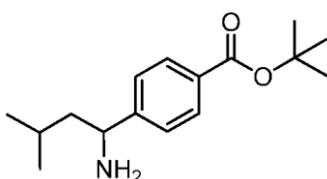
25 A una suspensión de ácido (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzoico (74,0 mg, 0,200 mmol), clorhidrato del éster etílico de la β-alanina (96,0 mg, 0,594 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 %, 20 % en peso de agua, 100 mg, 0,594 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió trietilamina (0,250 ml, 1,78 mmol) seguida de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (96,3 mg, 0,495 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml) y después con cloruro sódico ac. sat. (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) dio el (+/-)-3-(4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 - 8,59 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,52 - 7,46 (m, 3 H), 7,46 - 7,37 (m, 2 H), 6,88 - 6,79 (m, 2 H), 4,61 - 4,52 (m, 1 H), 4,16 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,72 (c, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,63 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,37 - 2,08 (m, 4 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 4 H).

35 Intermedio 59: 4-(3-metilbutanoil)benzoato de terc-butilo



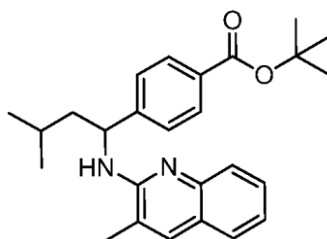
5 A una suspensión de ácido 4-(3-metilbutanoil)benzoico (499 mg, 2,42 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió O-terc-butil-N,N'-diisopropilisourea (1,82 g, 9,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas y después se diluyó con terc-butil metil éter (75 ml). La mezcla se lavó con bicarbonato sódico ac. sat. (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) dio el 4-(3-metilbutanoil)benzoato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 - 8,04 (m, 2 H), 8,00 - 7,94 (m, 2 H), 2,86 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,37 - 2,23 (m, 1 H), 1,62 (s, 9 H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

Intermedio 60: (+/-)-4-(1-amino-3-metilbutil)benzoato de terc-butilo



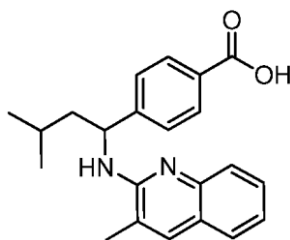
10 A una solución de 4-(3-metilbutanoil)benzoato de terc-butilo (500 mg, 1,91 mmol) y acetato de amonio (1,50 g, 19,1 mmol) en metanol (9,5 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (189 mg, 2,86 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 21 horas, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (7 ml). Al cabo de 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida hasta eliminar el metanol. Se añadió hidróxido de sodio 1 N (10 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico ac. sat. (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol / diclorometano) dio el (+/-)-4-(1-amino-3-metilbutil)benzoato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 - 7,94 (m, 2 H), 7,41 - 7,37 (m, 2 H), 4,08 - 4,01 (m, 1 H), 1,60 (s, 9 H), 1,59 - 1,43 (m, 3 H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H).

Intermedio 61: (+/-)-4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoato de terc-butilo



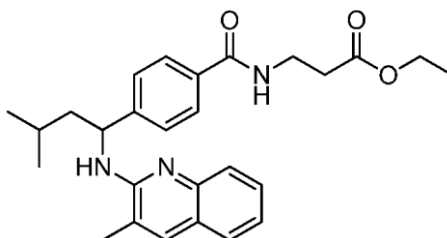
25 A una solución de (+/-)-4-(3-metilbutanoil)benzoato de terc-butilo (527 mg, 2,00 mmol) y N-óxido de 3-metilquinolina (318 mg, 2,00 mmol) en diclorometano (8,0 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,31 ml, 7,50 mmol) seguida de hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (1,18 g, 2,50 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluyó con bicarbonato sódico ac. sat. (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) dio el (+/-)-4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoato de terc-butilo en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,54 - 7,48 (m, 3 H), 7,47 - 7,41 (m, 1 H), 7,19 - 7,13 (m, 1 H), 5,56 (c, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,73 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 1,94 - 1,83 (m, 1 H), 1,81 - 1,70 (m, 1 H), 1,70 - 1,60 (m, 1 H), 1,57 (s, 9 H), 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3 H).

Intermedio 62: Sal del ácido trifluoroacético del ácido (+/-)-4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoico



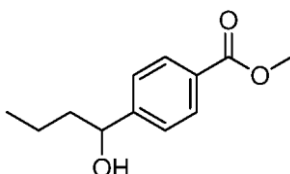
A una solución de (+/-)-4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoato de terc-butilo (325 mg, 0,803 mmol) en diclorometano (8,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,62 ml, 8,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (3 ml), y la solución se concentró de nuevo a presión reducida hasta eliminar el exceso de ácido trifluoroacético para dar la sal del ácido trifluoroacético del ácido (+/-)-4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoico en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (s, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,80 - 7,75 (m, 1 H), 7,75 - 7,69 (m, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,55 - 7,48 (m, 1 H), 5,50 (dd, *J* = 5,0, 9,5 Hz, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,24 - 2,14 (m, 1 H), 1,92 - 1,75 (m, 2 H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H).

Intermedio 63: 3-(4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 1 e Isómero 2



Se suspendieron la sal del ácido trifluoroacético del ácido (+/-)-4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoico (461 mg, 1,00 mmol), el clorhidrato del éster etílico de la β-alanina (645 mg, 3,99 mmol), y el hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 %, 20 % en peso de agua, 674 mg, 3,99 mmol) en diclorometano (10,0 ml). Se añadieron trietilamina (1,40 ml, 9,97 mmol) seguida de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (776 mg, 3,99 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (40 ml), se lavó con agua (3 x 30 ml) y NaCl ac. sat. (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) seguida de SFC quiral (columna Chiralpak AD-H, 10 mm x 250 cm, eluyente de 25 % metanol/dióxido de carbono, modificador de 0,2 % de isopropilamina) dio el 3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoato de etilo, isómero 1 (SFC quiral analítica 6,1 min de retención) y el 3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoato en forma de una mezcla de ésteres metílico y etílico, Isómero 2 (SFC quiral analítica 6,7 min de retención). Éster etílico: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,66 - 7,57 (m, 2 H), 7,56 - 7,48 (m, 3 H), 7,44 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,81 - 6,73 (m, 1 H), 5,60 - 5,52 (m, 1 H), 4,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,16 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,71 (c, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 2,62 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,93 - 1,82 (m, 1 H), 1,81 - 1,70 (m, 1 H), 1,69 - 1,60 (m, 1 H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H). Éster metílico: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,66 - 7,57 (m, 2 H), 7,56 - 7,48 (m, 3 H), 7,44 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,81 - 6,71 (m, 1 H), 5,60 - 5,52 (m, 1 H), 4,77 - 4,69 (m, 1 H), 3,76 - 3,66 (m, 5 H), 2,66 - 2,59 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,93 - 1,82 (m, 1 H), 1,81 - 1,70 (m, 1 H), 1,69 - 1,60 (m, 1 H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

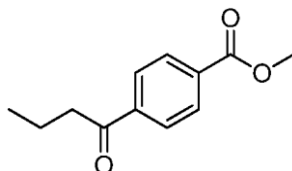
Intermedio 64: 4-(1-hidroxibutil)benzoato de (+/-)-metilo



Una solución de 4-yodobenzoato de metilo (151,3 g, 565,8 mmol) en tetrahidrofurano (908 ml) se enfrió hasta -30 °C. A esta solución se añadió gota a gota solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 325,4 ml, 650,7 mmol) a lo largo de 20 minutos. La reacción se agitó a -33 °C durante 1 hora, después se añadió gota a gota butanal (61,09 ml, 679,0 mmol) a lo largo de 15 minutos. La reacción se templó hasta 0 °C. Se añadieron metil terc-butil éter (1000 ml) y solución de ácido cítrico (ac., 5 % en peso, 1000 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (500 ml). Las fases acuosas combinadas se volvieron a

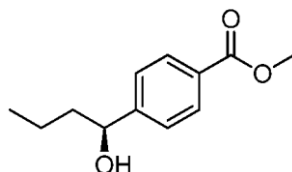
extraer con metil terc-butil éter (250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el Intermedio 64 en forma de un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,97 - 8,02 (m, 2 H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,74 (dd, *J* = 7,8, 5,7 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 1,61 - 1,82 (m, 2 H), 1,23 - 1,49 (m, 2 H), 0,92 (t, *J* = 7,32 Hz, 3 H).

5 Intermedio 65: 4-butirilbenzoato de metilo



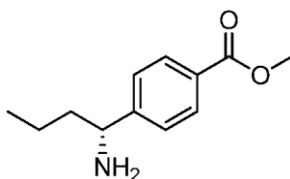
A una solución del Intermedio 64 (129,5 g, 565,9 mmol) en diclorometano (129,5 ml) se añadió trietilamina (394,4 ml, 2,83 mol). La solución se enfrió hasta 10 °C, a continuación se añadió lentamente una solución de complejo piridina - trióxido de azufre (202,2 g, 1,24 mol) en dimetil sulfóxido (777,0 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 15 °C. La reacción se templó hasta 25 °C. Al cabo de 16 horas, la mezcla se diluyó lentamente con ácido clorhídrico (1,22 M en agua, 2780 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos, después las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (1000 ml), después se trató con Darco KB-B (13 g), sulfato magnésico (13 g), y celita y se suspendió durante 30 minutos. La suspensión se filtró, y los sólidos se lavaron con metil terc-butil éter (250 ml). El filtrado se concentró a presión atmosférica (temperatura interna de 55-58 °C) hasta un volumen de aproximadamente 500 ml. Esta solución se enfrió a 2 °C/minuto hasta 15 °C. Se añadió heptano (250 ml), y la suspensión se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró, y los sólidos se lavaron con una mezcla 1:2 de metil terc-butil éter:heptano (260 ml, enfriado hasta 5 °C) y después con heptano (250 ml). El sólido blanquecino resultante se secó a vacío para proporcionar el Intermedio X202. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,08 - 8,13 (m, 2 H), 7,97 - 8,01 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H).

Intermedio 66: 4-(1-hidroxibutil)benzoato de (S)-metilo

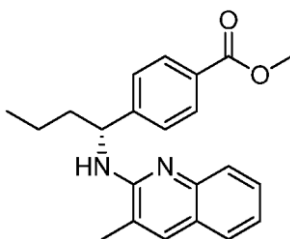


A una solución del complejo borano-dietilanilina (49,79 ml, 280,0 mmol) y una solución de (R)-(+)-2-metil-CBS-oxaborolidina (1 M en tolueno, 18,67 ml, 18,67 mmol) en tetrahidrofurano (154 ml) a 20 °C, se añadió una solución del Intermedio 65 (77,00 g, 373,4 mmol) en tetrahidrofurano (385 ml) a lo largo de 2 horas. Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de metanol (34,75 ml, 858,7 mmol) a lo largo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. Se añadió después ácido clorhídrico (1 N en agua, 373,4 ml, 373,4 mmol) a lo largo de 10 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. Se añadió metil terc-butil éter (385 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron. Se añadió ácido clorhídrico (1 N en agua, 373,4 ml) a la capa orgánica, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron, y la capa orgánica se diluyó con agua (77,0 ml). La reacción se agitó durante 5 minutos, después las capas se separaron. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con metil terc-butil éter (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se destilaron a presión atmosférica (temperatura inferior a 80 °C) hasta que quedaron 250 ml de solución. La solución se diluyó después con heptano (847 ml) y se destiló a presión atmosférica (100-110 °C) hasta que se hubieron destilado 650 ml de disolvente. Se añadió de nuevo heptano (462 ml), y la solución se destiló a presión atmosférica (100-110 °C) hasta que la temperatura interna alcanzó 100 °C. Se añadió heptano hasta un volumen total de 700 ml. Seguidamente, la solución se enfrió hasta -15 °C con agitación vigorosa. La suspensión se templó hasta 15 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió después hasta -15 °C y se agitó durante 3,5 horas. La suspensión resultante se filtró, y el sólido se lavó con heptano (50 ml, enfriado hasta 0 °C). El sólido resultante se secó a vacío para proporcionar el Intermedio 66. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,97 - 8,02 (m, 2 H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,74 (dd, *J* = 7,8, 5,7 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 1,61 - 1,82 (m, 2 H), 1,23 - 1,49 (m, 2 H), 0,92 (t, *J* = 7,32 Hz, 3 H).

Intermedio 67: 4-(1-aminobutil)benzoato de (R)-metilo

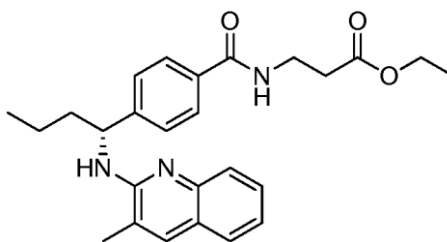


Una solución del Intermedio 66 (20,00 g, 96,04 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se enfrió hasta -5 °C. Se añadieron trietilamina (10,24 g, 101,2 mmol) seguida de cloruro de metanosulfonilo (11,75 g, 102,6 mmol) mientras se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de 20 °C. La suspensión resultante se filtró, y el sólido se lavó con tetrahidrofurano (40 ml). A los filtrados combinados se añadió azidotrimetilsilano (18,80 g, 163,2 mmol). Se usó un sistema de flujo con dos corrientes de alimentación, la solución de reacción y fluoruro de tetrabutilamonio (75 % en peso de agua). Las corrientes se combinaron a velocidades tales que la estequiometría instantánea a través del sistema se mantuvo en 1,6 equivalentes de fluoruro de tetrabutilamonio con respecto al Intermedio 66. Las corrientes combinadas se descargaron en un reactor purgado con nitrógeno y precargado con polvo de zinc (14,6 g, 223,3 mmol) y formiato amónico (14,3 g, 226,8 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que la reacción se completó. La mezcla se filtró después, y el sólido resultante se lavó con tetrahidrofurano. Los filtrados combinados se diluyeron con carbonato de potasio ac. saturado (300 ml) y agua (900 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil terc-butil éter (5 x 700 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio 67 en forma de un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,03 - 7,98 (m, 2 H), 7,42 - 7,37 (m, 2 H), 3,97 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 1,73 - 1,59 (m, 4 H), 1,43 - 1,20 (m, 2 H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H). Intermedio 68: 4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzoato de (R)-metilo



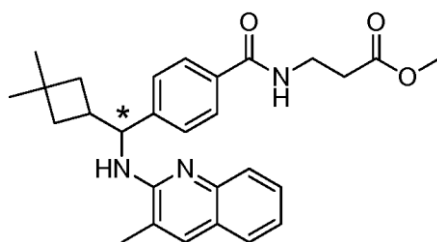
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 4 usando el Intermedio 67. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,01 - 7,96 (m, 2 H), 7,64 - 7,59 (m, 2 H), 7,55 - 7,49 (m, 3 H), 7,43 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,17 (ddd, *J* = 8,0, 7,0, 1,3 Hz, 1 H), 5,51 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 2,30 (d, *J* = 0,8 Hz, 3 H), 2,04 - 1,82 (m, 2 H), 1,39 (s, 2 H), 1,02 - 0,94 (m, 3 H).

Intermedio 69: 3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoato de (R)-etilo



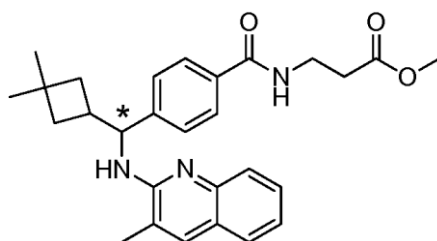
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 6 usando el Intermedio 68. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,73 - 7,68 (m, 2 H), 7,64 - 7,59 (m, 2 H), 7,54 - 7,49 (m, 3 H), 7,43 (ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,16 (ddd, *J* = 8,0, 6,9, 1,2 Hz, 1 H), 6,78 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 5,48 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,16 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,71 (c, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 2,65 - 2,58 (m, 2 H), 2,29 (d, *J* = 1,0 Hz, 3 H), 2,04 - 1,82 (m, 2 H), 1,53 - 1,30 (m, 2 H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H).

Intermedio 70: Éster metílico del ácido 3-(4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1



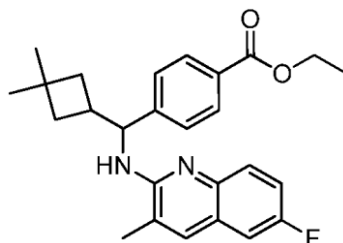
5 Se combinaron ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoico (Intermedio 26, 1,0 eq), hidrato de 1-hidrobentotriazol (1,2 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,2 eq), clorhidrato del éster metílico de la beta-alanina (1,1 eq), y trietilamina (1,3 eq) en diclorometano anhidro de un modo similar al descrito en el experimento para el Intermedio 27 para proporcionar el éster metílico del ácido (+/-)-3-{4-  
10 [(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico que se resolvió mediante cromatografía quiral para proporcionar el compuesto del título. SFC quiral preparativa: (columna Chiralpak AD-H, 21 mm x 25 cm, eluyente de 40 % de metanol / dióxido de carbono, modificador de 0,2 % de isopropilamina, caudal de 65,0 ml/min, tiempo de retención de 2,71); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,63 - 7,69 (m, 2H), 7,58 (t, J = 3,9 Hz, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 3H), 7,41 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,0, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 9,7, 6,7 Hz, 1 H), 4,75 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,69 (c, J = 6,2 Hz, 5H), 2,55 - 2,71 (m, 3H), 2,28 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,95 (ddd, J = 11,2, 8,0, 3,0 Hz, 1 H), 1,78 (dd, J = 11,1, 9,0 Hz, 1 H), 1,64 - 1,72 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); EM (M+1): 460,4.

15 Intermedio 71: Éster metílico del ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



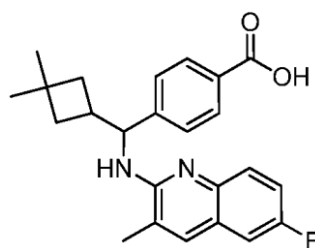
20 El éster metílico del ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico se resolvió mediante cromatografía quiral para proporcionar el compuesto del título. SFC quiral preparativa: (columna Chiralpak ADH, 21 mm x 25 cm, eluyente de 40 % de metanol / dióxido de carbono, modificador de 0,2 % de isopropilamina, caudal de 65,0 ml/min, tiempo de retención de 5,17); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (s a, 2H), 7,46 - 7,55 (m, 3H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 7,15 (s a, 1 H), 6,73 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 5,30 (s a, 1 H), 4,73 (s a, 1 H), 3,62 - 3,75 (m, 5H), 2,56 - 2,74 (m, 3H), 2,30 (s a, 3H), 1,95 (ddd, J = 11,2, 8,1, 2,5 Hz, 1 H), 1,75 - 1,88 (m, 1 H), 1,61 - 1,75 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H); EM (M+1): 460,4.

25 Intermedio 72: Éster etílico del ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoico



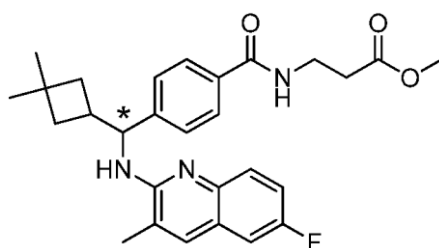
El compuesto del título se preparó mediante tratamiento del intermedio 29 de un modo similar al descrito en el experimento para el intermedio 25.

Intermedio 73: Ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoro-3-metilquinolin-2-il)amino]metilbenzoico



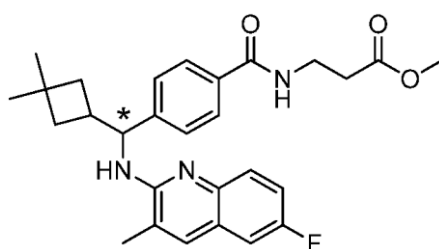
El compuesto del título se preparó mediante tratamiento del éster etílico del ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoico (Intermedio 72) de un modo similar al descrito en el experimento para el Intermedio 26.

- 5 Intermedio 74: Éster metílico del ácido 3-{4-[(3,3-Dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico



- 10 Se combinaron el ácido (+/-)-4-[(3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil]benzoico (Intermedio 73, 1,0 eq), hidrato de 1-hidrobenzotriazol (1,2 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,2 eq), clorhidrato del éster metílico de la beta-alanina (1,1 eq), y trietilamina (1,3 eq) en diclorometano anhidro de un modo similar al descrito en el experimento para el Intermedio 27 para proporcionar el éster metílico del ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propionico que se resolvió mediante cromatografía quiral para proporcionar el compuesto del título. SFC quiral preparativa: (columna Chiralpak AD-H, 10 mm x 25 cm, eluyente de 30 % de propanol / dióxido de carbono, caudal de 10,0 ml/min, tiempo de retención de 4,16); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,08 - 7,22 (m, 2H), 6,65 - 6,80 (m, 1 H), 5,18 - 5,28 (m, 1 H), 4,68 - 4,75 (m, 1 H), 3,62 - 3,75 (m, 5H), 2,55 - 2,72 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (ddd, J = 11,1, 8,1, 3,0 Hz, 1H), 1,73 - 1,83 (m, 1H), 1,61 - 1,73 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H); EM (M+1): 478,3.

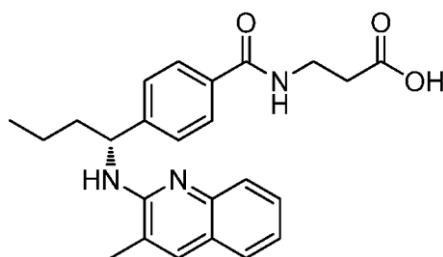
- 20 Intermedio 75: Éster metílico del ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



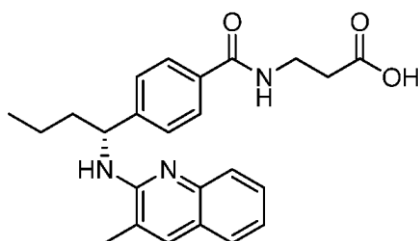
- 25 El éster metílico del ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico se resolvió mediante cromatografía quiral para proporcionar el compuesto del título. SFC quiral preparativa: (columna Chiralpak AD-H, 10 mm x 25 cm, eluyente de 30 % de propanol / dióxido de carbono, caudal de 10,0 ml/min, tiempo de retención de 5,88); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51 - 7,59 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08 - 7,22 (m, 2H), 6,66 - 6,78 (m, 1H), 5,19 - 5,27 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,74 (m, 5H), 2,52 - 2,71 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,90 - 2,00 (m, 1 H), 1,71 - 1,81 (m, 1 H), 1,62 - 1,71 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); EM (M+1): 478,3.

Preparación de los Compuestos de Fórmula I

- 30 **Ejemplo 1: Ácido (+)-3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoico**



5 A una solución del Intermedio 6 (17,66 g, 42,10 mmol) en tetrahidrofurano (210 ml) y metanol (210 ml) se añadió hidróxido de sodio ac. 1 N (210 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano y el metanol. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico ac. 1 N hasta pH 4,75. La suspensión resultante se filtró, y el sólido se lavó con agua (2 x 50 ml). El sólido se secó en un horno de vacío durante 16 h. El sólido resultante se suspendió en agua y acetato de etilo. La mezcla se filtró, y el filtrado bifásico resultante se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se usó después para suspender el sólido filtrado. El pH se ajustó hasta 4 con NaOH 1 N ac., después se añadió acetato de etilo. El proceso de filtración, separación, extracción, resuspensión, y ajuste del pH se repitió hasta que no quedó
 10 sólido y la cromatografía de capa fina indicó que no quedaba producto en la capa acuosa. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se secaron en un horno de vacío para proporcionar el ácido (+)-3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoico (Ejemplo 1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,18 (s, 1 H), 8,40 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,45 - 7,40 (m, 1 H), 7,40 - 7,33 (m, 1 H), 7,13 - 7,06 (m, 1 H), 6,62 (s a, 1 H), 5,46 - 5,35 (m, 1 H), 3,48 - 3,38 (m, 2 H), 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,06 - 1,93 (m, 1 H), 1,85 - 1,74 (m, 1 H), 1,52 - 1,38 (m, 1 H), 1,38 - 1,23 (m, 1 H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); HPLC: columna C18 de 5 μm, 150 mm x 4,6 mm, XBridge, caudal de 1,50 ml/min, gradiente lineal del 5 % acetonitrilo / agua (modificador de 0,1 % de ácido trifluoroacético) hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 11 min, tiempo de retención = 6,34 min; EM (M+1): 406,5. Una preparación adicional de la sal clorhidrato del compuesto de Ejemplo 1, la sal clorhidrato del ácido (+)-3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoico, es tal como sigue:
 15
 20

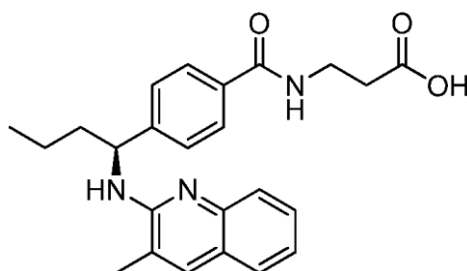


25 A una solución del Intermedio 69 (33,55 g, 77,38 mmol) en tetrahidrofurano (161 ml) y metanol (161 ml) se añadió hidróxido de sodio (1 N en agua, 161 ml, 161 mmol). La solución se agitó 10 minutos y después se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano y el metanol. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (1 N en agua, 130 ml) con agitación vigorosa. Al cabo de 1,5 horas, la suspensión se diluyó con cloruro sódico ac. sat. (600 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 1000 ml). La capa acuosa se acidificó hasta pH 5 con ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano (5 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida hasta obtener un sólido amarillo pegajoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,18 (s, 1 H), 8,40 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,45 - 7,40 (m, 1 H), 7,40 - 7,33 (m, 1 H), 7,13 - 7,06 (m, 1 H), 6,62 (s a, 1 H), 5,46 - 5,35 (m, 1 H), 3,48 - 3,38 (m, 2 H), 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,06 - 1,93 (m, 1 H), 1,85 - 1,74 (m, 1 H), 1,52 - 1,38 (m, 1 H), 1,38 - 1,23 (m, 1 H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); HPLC: columna C18 de 5 μm, 150 mm x 4,6 mm, XBridge, caudal de 1,50 ml/min, gradiente lineal del 5 % acetonitrilo / agua (modificador de 0,1 % de ácido trifluoroacético) hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 11 min, tiempo de retención = 6,34 min; EM (M+1): 406,5.
 30

35 A este sólido amarillo pegajoso se añadió diclorometano (1520 ml). Se requirió un ligero calentamiento de la mezcla para disolver completamente el sólido. Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno (2 M en dietil éter, 37,7 ml, 75,5 mmol) a lo largo de 30 minutos. La suspensión blanca resultante se agitó durante 10 minutos antes de filtrarla. El sólido resultante se secó a vacío. El sólido se suspendió en agua (250 ml) y se calentó hasta 60 °C. Se añadió lentamente metanol (280 ml) con agitación hasta que todo el sólido se hubo disuelto. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Al cabo de 11 horas, la mezcla se enfrió hasta 0 °C a lo largo de 2 horas. El sólido blanco resultante se filtró y el sólido se secó a vacío para proporcionar la sal clorhidrato del Ejemplo 1. Se pudo obtener sólido adicional mediante la concentración del filtrado a vacío hasta aproximadamente un volumen total de 300 ml y filtración de la suspensión resultante.
 40

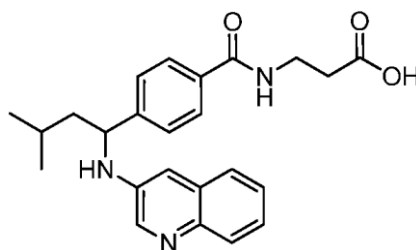
#### Ejemplo 2: Ácido (-)-3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoico





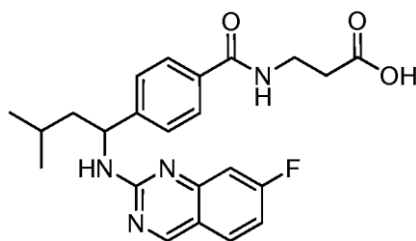
El Ejemplo 2 se preparó de un modo análogo al del Ejemplo 1 a partir del Intermedio 7. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,18 (s, 1 H), 8,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,45 - 7,40 (m, 1 H), 7,40 - 7,33 (m, 1 H), 7,13 - 7,06 (m, 1 H), 6,62 (s a, 1 H), 5,46 - 5,35 (m, 1 H), 3,48 - 3,38 (m, 2 H), 2,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,06 - 1,93 (m, 1 H), 1,85 - 1,74 (m, 1 H), 1,52 - 1,38 (m, 1 H), 1,38 - 1,23 (m, 1 H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); HPLC: columna C18 de 5 μm, 150 mm x 4,6 mm, XBridge, caudal de 1,50 ml/min, gradiente lineal del 5 % acetonitrilo / agua (modificador de 0,1 % de ácido trifluoroacético) hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 11 min, tiempo de retención = 6,34 min; EM (M+1): 406,5.

### Ejemplo 3: Ácido (+/-)-3-(4-[3-metil-1-(quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoilamino)-propiónico



El Intermedio 12 se disolvió para formar una solución 0,1 M en 1,4-dioxano. Se añadió 3-bromo-quinolina (100 μmol, 1,0 eq) a un vial de 8 ml seguida de 1 ml de una solución del Intermedio 12 (100 μmol, 1,0 eq) en dioxano. Al vial se añadió terc-butóxido de sodio (19 mg, 200 μmol, 2,0 eq), precatalizador de Brettphos (4 mg, 5 μmol, 0,05 eq), y Brettphos (3 mg, 5 μmol, 0,05 eq). El vial se tapó, se purgó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 16 h. Se añadió agua (100 μl) al vial para inactivar la reacción. El dioxano se eliminó mediante un dispositivo Speedvac. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 ml x 2). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró mediante un dispositivo Speedvac. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna de 5 μm C18, 200 x 20 mm, DIKMA Diamonsil(2) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua (modificador de 0,1 % de ácido trifluoroacético) dio el ácido (+/-)-3-(4-[3-metil-1-(quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoilamino)-propiónico. CL-EM: analítica: tiempo de retención de 2,356 minutos (columna C18 de 5 μm, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 506.

### Ejemplo 4: Ácido (+/-)-3-(4-[1-(7-fluoro-quinazolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino)-propiónico

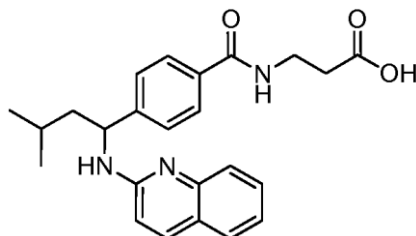


Etapa A: El Intermedio 12 se disolvió para formar una solución 0,1 M en DMSO. Se añadió 2-cloro-7-fluoro-quinazolina (100 μmol, 1,0 eq) a un vial de 8 ml seguida de 1 ml de la solución del Intermedio 12 (100 μmol, 1,0 eq) en DMSO. Se añadió diisopropiletilamina (35 μl, 200 μmol, 2,0 eq) y el vial se tapó y se agitó a 80 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó mediante liofilización y el residuo se usó en la siguiente etapa.

Etapa B: Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en diclorometano (v/v = 1:4). Se añadió 1 ml de esta solución al vial que contenía el residuo de la Etapa A. El vial se tapó y se agitó a 30 °C durante 2 h. El dioxano se eliminó mediante un dispositivo Speedvac. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna de 5 μm C18, 150 x 21,2 mm, Agella Venusil ASB, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua (modificador de

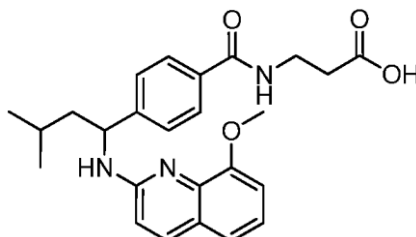
0,225 % de ácido fórmico) dio el ácido (+/-)-3-{4-[1-(7-fluoro-quinazolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,456 minutos (columna C18 de 5 µm, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 425.

**Ejemplo 5: Ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico**



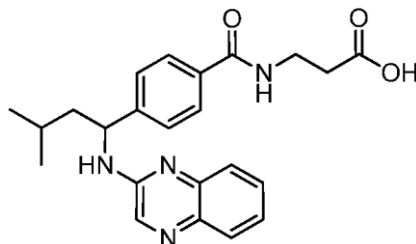
Este Ejemplo se sintetizó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 pero usando 2-cloro-quinolina. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 de 8 µm, 250 x 21,2 mm, Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en NH<sub>4</sub>OH (pH 10) dio el ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,263 minutos (columna C18 de 5 µm, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 406.

**Ejemplo 6: Ácido (+/-)-3-{4-[1-(8-metoxi-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**



Este Ejemplo se sintetizó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 pero usando 2-cloro-8-metoxi-quinolina. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 de 8 µm, 250 x 21,2 mm, Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en NH<sub>4</sub>OH (pH 10) dio el ácido (+/-)-3-{4-[1-(8-metoxi-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,342 minutos (columna C18 de 5 µm, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 436.

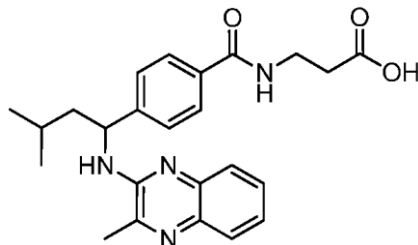
**Ejemplo 7: Ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico**



Este Ejemplo se sintetizó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 pero usando 2-cloro-quinoxalina. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 de 8 µm, 250 x 21,2 mm, Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en NH<sub>4</sub>OH (pH 10) dio el ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,689 minutos (columna C18 de 5 µm, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a

lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 407.

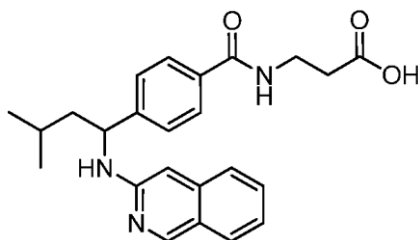
**Ejemplo 8: Ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(3-metil-quinoxalin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico**



- 5 Este Ejemplo se sintetizó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 pero usando 2-cloro-3-metil-quinoxalina.

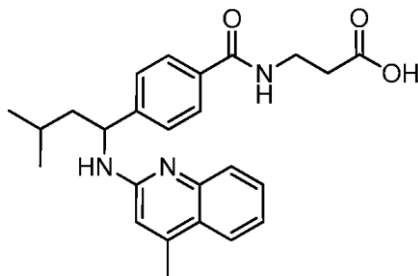
La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 de 5  $\mu$ m, 200 x 20 mm, DIKMA Diamonsil(2), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua (modificador de 0,1 % de ácido trifluoroacético) dio el ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(3-metil-quinoxalin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,837 minutos (columna C18 de 5  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 421.

- 15 **Ejemplo 9: Trifluoroacetato del ácido (+/-)-3-{4-[1-(isoquinolin-3-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**



Este Ejemplo se sintetizó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 pero usando 3-cloro-isoquinolina. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna de 5  $\mu$ m C18, 200 x 20 mm, DIKMA Diamonsil(2) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua (modificador de 0,1 % de ácido trifluoroacético) dio el trifluoroacetato del ácido (+/-)-3-{4-[1-(isoquinolin-3-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,423 minutos (columna C18 de 5  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 406.

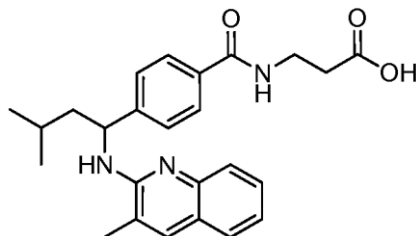
**Ejemplo 10: Ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(4-metil-quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico**



Este Ejemplo se sintetizó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 pero usando 2-cloro-4-metil-quinolina. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 de 10  $\mu$ m, 250 x 21,2 mm, Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en NH<sub>4</sub>OH (pH 10) dio el ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(4-metil-quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,368 minutos (columna C18 de 5  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua

(modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 420.

**Ejemplo 11: Ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico**

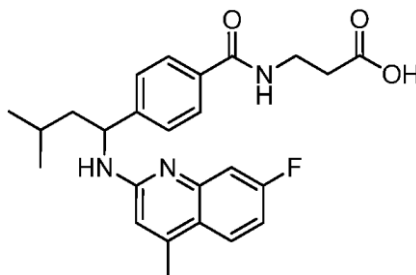


5

Este Ejemplo se sintetizó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 pero usando 2-cloro-3-metil-quinolina. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 de 10  $\mu$ m, 250 x 21,2 mm, Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en  $\text{NH}_4\text{OH}$  (pH 10) dio el ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,326 minutos (columna C18 de 5  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 420.

10

**Ejemplo 12: Ácido (+/-)-3-{4-[1-(7-fluoro-4-metil-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**

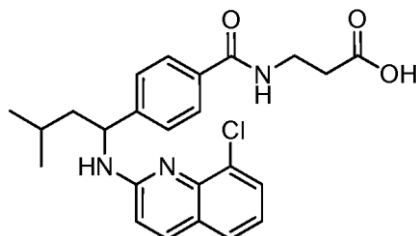


15

Este Ejemplo se sintetizó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 pero usando 2-cloro-7-fluoro-4-metilquinolina. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 de 8  $\mu$ m, 250 x 21,2 mm, Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en  $\text{NH}_4\text{OH}$  (pH 10) dio el ácido (+/-)-3-{4-[1-(7-fluoro-4-metil-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,404 minutos (columna C18 de 5  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 438.

20

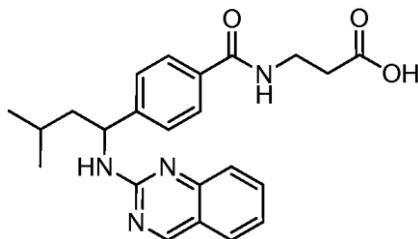
**Ejemplo 13: Ácido (+/-)-3-{4-[1-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**



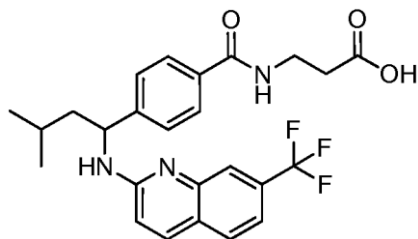
25

Este Ejemplo se sintetizó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 3 pero usando 2,8-dicloro-quinolina. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 de 8  $\mu$ m, 250 x 21,2 mm, Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en  $\text{NH}_4\text{OH}$  (pH 10) dio el ácido (+/-)-3-{4-[1-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,462 minutos (columna C18 de 5  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 440.

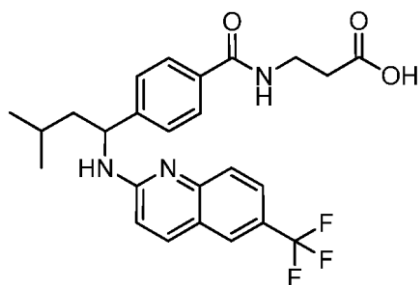
30

**Ejemplo 14: Ácido (+/-)-3-(4-[3-metil-1-(quinazolín-2-ilamino)-butil]-benzoilamino)-propiónico**

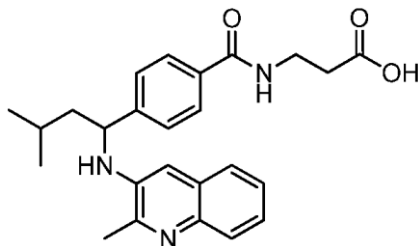
Este Ejemplo se sintetizó mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 4 pero usando 2-cloroquinazolína. La purificación mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 de 10  $\mu\text{m}$ , 250 x 21,2 mm, Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en  $\text{NH}_4\text{OH}$  (pH 10) dio el ácido (+/-)-3-(4-[3-metil-1-(quinazolín-2-ilamino)-butil]-benzoilamino)-propiónico. CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,401 minutos (columna C18 de 5  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm, XBridge, 10 % de acetonitrilo (modificador de 0,01875 % de ácido trifluoroacético) / agua (modificador de 0,0375 % de ácido trifluoroacético) mantenido durante 0,5 minutos, gradiente lineal hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 3,5 minutos, gradiente lineal hasta el 10 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 0,3 minutos, mantenido al 10 % de acetonitrilo / agua durante 0,4 minutos; caudal de 0,8 ml/minuto); EM (M+1): 407.

**Ejemplo 15: Ácido (+/-) 3-(4-(3-metil-1-(7-(trifluorometil)quinolin-2-ilamino)butil)benzamido)propanoico**

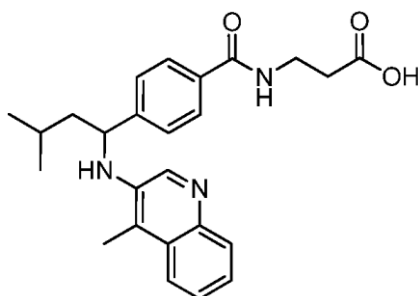
A un vial de 10 ml equipado con un agitador magnético se cargó con el Intermedio (150 mg, 0,65 mmol), el Intermedio 12 (240 mg, 0,72 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (17 mg, 0,032 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (26 mg, 0,032 mmol), *t*-butóxido de sodio (153 mg, 1,37 mmol) y THF (7 ml). El vial se purgó con  $\text{N}_2$ , se selló, y se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el ácido (+/-) 3-(4-(3-metil-1-(7-(trifluorometil)quinolin-2-ilamino)butil)benzamido)-propanoico (26,5 mg, 8,6 %) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,79 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,64 (m, 4H), 7,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 6,83 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 5,29 - 5,28 (m, 1 H), 3,52 - 3,49 (m, 2H), 2,51 - 2,48 (m, 2H), 1,8 - 1,73 (m, 1 H), 1,70 - 1,64 (m, 1 H), 1,59 - 1,52 (m, 1 H), 0,94 - 0,90 (m, 6H). EM (M+1) = 474,2.

**Ejemplo 16: Ácido 3-(4-(3-metil-1-(6-(trifluorometil)quinolin-2-ilamino)butil)benzamido)propanoico**

A un vial de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con el Intermedio 17 (150 mg, 0,65 mmol), Intermedio 12 (240 mg, 0,72 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-3,6'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (17 mg, 0,032 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (26 mg, 0,032 mmol), *t*-butóxido de sodio (153 mg, 1,37 mmol) y THF (7 ml). El vial se purgó con  $\text{N}_2$ , se selló, y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el ácido (+/-) 3-(4-(3-metil-1-(6-(trifluorometil)quinolin-2-ilamino)butil)benzamido)propanoico (20 mg, 6,5 %) en forma de un sólido incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,40 (s a, 1 H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 2,62 - 2,58 (s, 2H), 1,89 - 1,83 (m, 1 H), 1,82 - 1,68 (m, 1 H), 1,65 - 1,62 (m, 1H), 1,04 - 1,00 (m, 6H). EM (M+1) = 474,0.

**Ejemplo 17: Ácido (+\)-3-(4-(3-metil-1-(2-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico**

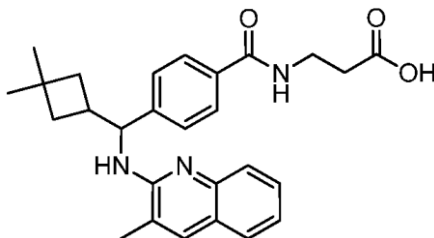
Una mezcla del Intermedio 18 (200 mg, 1,26 mmol), el Intermedio 19 (476 mg) y carbonato de potasio (349 mg, 2,53 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en cloruro sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml) y agua (30 ml), se secaron después sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el 4-(3-metil-1-(2-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo (50 mg, 12 %) en forma de un sólido amarillo. Este material se disolvió en metanol (6 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 N (6 ml, 12 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 90 min. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante la adición de solución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 4-(3-metil-1-(2-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzoico crudo (42 mg, 94 %) en forma de un sólido amarillo. El ácido crudo se disolvió en DMF (6 ml). Se añadieron secuencialmente HATU (114 mg, 0,3 mmol), diisopropilamina (40 mg, 0,3 mmol), y clorhidrato de 3-aminopropionato de metilo (27 mg, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el 3-(4-(3-metil-1-(2-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo crudo (55 mg, 98 %) en forma de un aceite. El éster crudo se disolvió en THF (4 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidróxido de litio acuoso 2 N (4 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante la adición de HCl acuoso 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C18, 150 x 30 mm x 4 µm, Phenomenex Synergi eluyendo con de un 22 % a un 42 % de acetonitrilo en agua (modificador de 0,225 % de ácido fórmico) proporcionó el ácido (+\)-3-(4-(3-metil-1-(2-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)-propanoico (17,2 mg) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,76 - 7,78 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 - 7,52 (m, 1 H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,03 (s, 1 H), 4,69 - 4,65 (m, 1 H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,59 - 2,62 (m, 2H), 2,03 - 1,97 (m, 1 H), 1,86-1,83 (m, 1 H), 1,72 - 1,66 (m, 1 H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H). EM (M+1) = 420,1.

**Ejemplo 18: Ácido (+\)-3-(4-(3-metil-1-(4-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico**

A una solución del Intermedio 21 a 0 °C (40 mg, 0,11 mmol) en metanol (4 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 N (4 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante la adición de HCl acuoso 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar un sólido amarillo, que se disolvió en DMF (5 ml). Se añadieron HATU (98 mg, 0,25 mmol), diisopropilamina (32 mg, 0,25 mmol), y clorhidrato del 3-aminopropionato de metilo (22 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en salmuera (20 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar 50 mg de un aceite, que se disolvió en THF (4 ml). Se añadió hidróxido de litio acuoso 2 N (4 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante la adición de HCl acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante HPLC en una columna C18, 150 x 30 mm x 4 µm, Phenomenex Synergi eluyendo con de un 49 % a un 69 % de acetonitrilo en agua (modificador de 0,225 % de ácido fórmico) proporcionó el ácido 3-(4-(3-metil-1-(4-metilquinolin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico (12,2 mg) en forma de un sólido

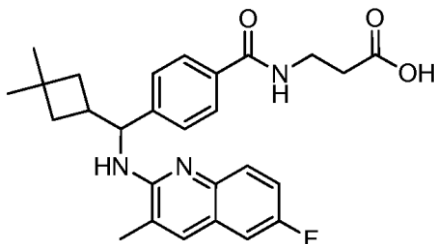
amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,74 - 7,77 (m, 3H), 7,54 - 7,45 (m, 4H), 4,82 - 4,78 (m, 1 H), 3,57 - 3,61 (m, 2H), 2,58 - 2,62(m, 5H), 2,03 - 1,97 (m, 1 H), 1,86 - 1,83 (m, 1 H), 1,73 - 1,68 (m, 1 H), 1,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). EM (M+1) = 420,1.

5 **Ejemplo 19: Ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico**



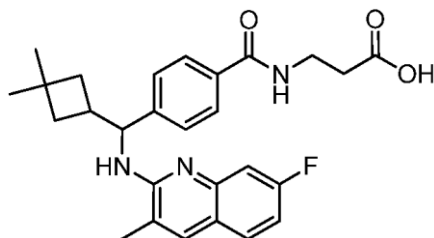
10 El éster etílico del ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico (Intermedio 27) (36 mg, 0,076 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml), y se añadió hidróxido de sodio 1,0 M (2 ml). Esto se agitó en forma de una solución a temperatura ambiente durante 45 min antes de añadir HCl 1 N para llevarla hasta pH 4,5. Esta se extrajo dos veces con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se concentró a vacío para dar el ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico (40,8 mg) en forma de un sólido blanco impuro con acetato de etilo. EM (M+1): 446,3. HPLC: columna C18 de 5 μm, 150 mm x 4,6 mm, XBridge, caudal de 1,50 ml/min, gradiente lineal del 5 % de acetonitrilo / agua (modificador de 0,1 % de ácido trifluoroacético) hasta el 100 % de acetonitrilo a lo largo de 11 minutos, tiempo de retención =7,046 min.

15 **Ejemplo 20: Ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico**



20 El éster etílico del ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico (14,3 mg, 0,029 mmol), preparado de un modo similar al del Intermedio 27 a partir del Intermedio 29, se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (0,5 ml), y se añadió hidróxido de sodio 1,0 M (1 ml). Este se agitó en forma de una solución a temperatura ambiente durante 20 min antes de añadir HCl 1 N para llevarla hasta pH 5. Esta se extrajo dos veces con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa dio el ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico (10 mg). CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,3998 minutos (columna dC18 de 5 μm, 4,6 x 50 mm, Waters Atlantic, 5 % de acetonitrilo / agua (modificador de 0,05 % de ácido trifluoroacético) gradiente lineal hasta el 95 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 4,0 minutos, mantenido al 95 % de acetonitrilo / agua durante 1,0 minuto; caudal de 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 464,0.

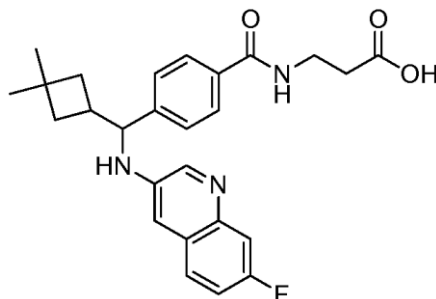
30 **Ejemplo 21: Ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(7-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico**



35 El Ejemplo 21 se preparó de un modo análogo al del Ejemplo 20 a partir del Intermedio 31. La purificación mediante HPLC de fase inversa dio el ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(7-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico (9,6 mg). CL-EM analítica: tiempo de retención de 2,4302 minutos (columna dC18 de 5 μm, 4,6 x 50 mm, Waters Atlantic, 5 % de acetonitrilo / agua (modificador de 0,03 % de NH<sub>4</sub>OH) gradiente lineal hasta el

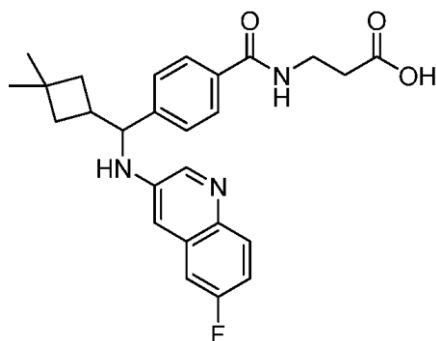
95 % de acetonitrilo / agua a lo largo de 4,0 minutos, mantenido al 95 % de acetonitrilo / agua durante 1,0 minuto; caudal de 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 464,0.

**Ejemplo 22: Ácido (+/-) 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico.**



5 A un matraz que contenía 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo (6,20 mg, 0,0130 mmol) se añadió tetrahidrofurano (0,0330 ml), metanol (0,0330 ml), e hidróxido de sodio 1 N (0,0330 ml, 0,0330 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó después con acetato de etilo y agua. A continuación se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (0,0330 ml) para llevar el pH a 3. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico (3,5 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,53 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,45 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,43 (dd, *J* = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 1 H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). (M+1): 450,3.

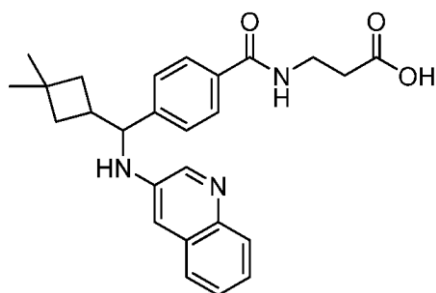
**Ejemplo 23: Ácido (+/-) 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico**



20 A un matraz que contenía 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo (7,4 mg, 0,0420 mmol) se añadió tetrahidrofurano (0,105 ml), metanol (0,105 ml), e hidróxido de sodio 1 N (0,105 ml, 0,105 mmol). La reacción se agitó durante 4,5 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó después con acetato de etilo y agua. A continuación se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (0,105 ml) para llevar el pH a 3. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico (6,7 mg, 99 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,46 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,83 - 7,72 (m, 3H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 4,38 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 3,62 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 3H), 2,11 (ddd, *J* = 11,4, 7,7, 4,2 Hz, 1 H), 1,77 (ddd, *J* = 11,2, 9,0, 2,6 Hz, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 1 H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). (M+1): 450,3.

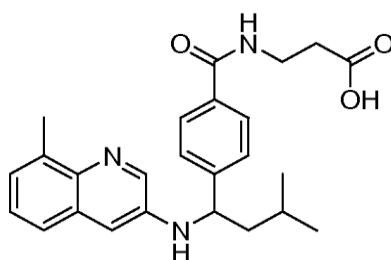
**Ejemplo 24: Ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico**





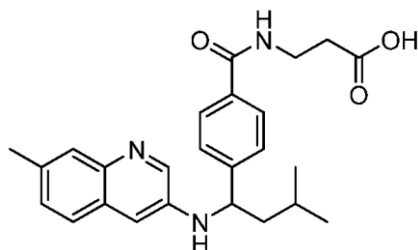
A un matraz que contenía 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo (11,9 mg, 0,0650 mmol) se añadió tetrahidrofurano (0,0650 ml), metanol (0,0650 ml), e hidróxido de sodio 1 N (0,0650 ml, 0,0650 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó después con acetato de etilo y agua. A continuación se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (0,0650 ml) para llevar el pH a 3. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(quinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico (9,3 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,45 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,81-7,70 (m, 3H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 1 H), 7,41-7,21 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 4,39 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 2,71-2,51 (m, 3H), 2,11 (ddd, *J* = 11,4, 7,8, 4,1 Hz, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,57 (ddd, *J* = 11,3, 7,8, 4,1 Hz, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). EM (M+1): 432,3.

#### Ejemplo 25: Ácido 3-(4-[3-metil-1-(8-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoilamino)propiónico



A una mezcla del éster metílico del ácido 3-(4-[3-metil-1-(8-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoilamino)-propiónico (44 mg, 0,1 mM) en una mezcla 1:1 de THF/MeOH (1 ml) se añadió una solución de NaOH 1 N (0,25 ml, 0,25 mM). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta eliminar el disolvente orgánico. La solución acuosa se diluyó con DCM (5 ml), se acidificó con una solución de HCl 1 N hasta pH = 3-4. La solución orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo con 10 % de i-PrOH-DCM (3 x 5 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un producto sólido amarillo (~100 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,93 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 0,98 (d, *J* = 6,34 Hz, 3 H) 1,56 (dt, *J* = 13,30, 6,77 Hz, 1H) 1,71 (dt, *J* = 13,36, 6,62 Hz, 1H) 1,76 - 1,85 (m, 1 H) 2,46 (t, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 4,64 (t, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,10 (s a, 1H) 7,21 (s a, 1H) 7,26 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H) 7,32 (t, *J* = 7,56 Hz, 1H) 7,45 (d, *J* = 8,05 Hz, 1H) 7,53 (d, *J* = 8,05 Hz, 2 H) 7,76 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H) 8,42 (t, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 8,60 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H), se intercambió un protón. CL-EM: 420,2 (M+1).

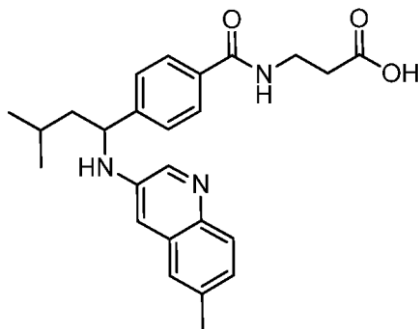
#### Ejemplo 26: Ácido 3-(4-[3-metil-1-(7-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoilamino)-propiónico



A una mezcla del éster metílico del ácido 3-(4-[3-metil-1-(8-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoilamino)-propiónico (12) (49 mg, 0,11 mM) en una mezcla 1:1 de THF/MeOH (1 ml) se añadió una solución de NaOH 1 N (0,283 ml, 0,283 mM). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta eliminar el disolvente orgánico. La solución acuosa se diluyó con DCM (5 ml), se acidificó con una solución de HCl 1 N hasta pH = 3-4. La solución orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo con 10 % de i-PrOH-DCM (3 x 5 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un producto sólido amarillo (~78 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,93 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 0,98 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 1,53 - 1,60 (m, 1

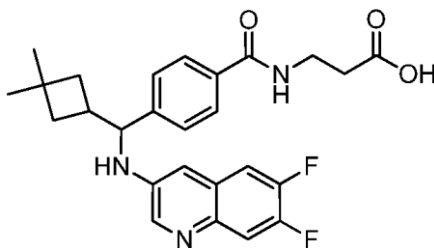
H) 1,70 (dt,  $J = 13,72, 6,68$  Hz, 1 H) 1,76 - 1,83 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,47 (t,  $J = 7,07$  Hz, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 4,65 (t, 1 H) 7,23 (s a, 1 H) 7,37 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,41 (s a, 1 H) 7,54 (d,  $J = 8,29$  Hz, 2 H) 7,59 - 7,67 (m, 2H) 7,76 (d,  $J = 8,29$  Hz, 2 H) 8,43 (t,  $J = 5,49$  Hz, 1 H) 8,61 (d,  $J = 2,68$  Hz, 1 H), se intercambió un protón. CL-EM: m/z 420,2 (M+1).

5 **Ejemplo 27: N-(4-{3-metil-1-[(6-metilquinolin-3-il)amino]butil}benzoil)-beta-alanina**



Se preparó de un modo análogo al del ácido 3-[4-[3-metil-1-(8-metil-quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoilamino]-propiónico, Ejemplo 25, usando 3-bromo-6-metilquinolina. m/z (M+1) = 420,2.

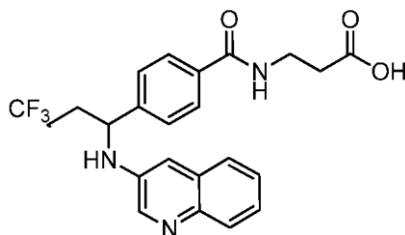
**Ejemplo 28: Ácido 3-(4-((6,7-difluoroquinolin-3-ilamino)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzamido)propanoico**



10

El compuesto del título se puede preparar de un modo análogo al del Ejemplo 27.

**Ejemplo 29: Ácido (+/-)-3-(4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico**

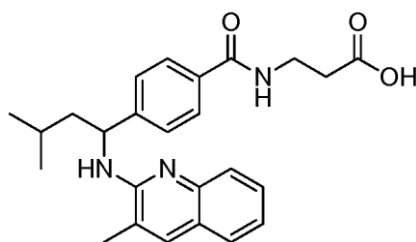


15

A una solución de (+/-)-3-(4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de etilo (74 mg, 0,16 mmol) en metanol (0,78 ml) y tetrahidrofurano (0,78 ml) se añadió hidróxido de sodio ac. 1 N (0,78 ml, 0,78 mmol). Al cabo de 10 minutos, la solución se concentró a presión reducida hasta eliminar el metanol y el tetrahidrofurano. La mezcla se acidificó hasta pH 4 con ácido clorhídrico ac. 1 N y se diluyó con cloruro sódico ac. sat. (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el ácido (+/-)-3-(4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,18 (s a, 1 H), 8,56 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H), 8,44 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,76 - 7,72 (m, 1 H), 7,54 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2 H), 7,52 - 7,48 (m, 1 H), 7,37 - 7,27 (m, 2 H), 7,03 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 6,86 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H), 4,73 - 4,61 (m, 1 H), 3,46 - 3,37 (m, 2 H), 2,47 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 2,39 - 2,23 (m, 1 H), 2,14 - 1,92 (m, 2 H), 1,20 - 1,13 (m, 1 H); (M+1): 446,2.

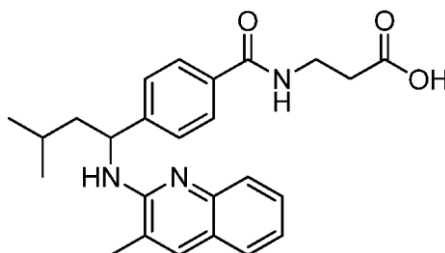
20

**Ejemplo 30: Ácido 3-(4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1**



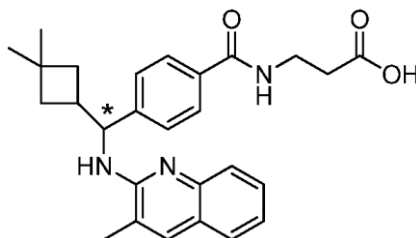
A una solución de 3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 1 (96,2 mg, 0,215 mmol) en tetrahidrofurano (1,1 ml) y metanol (1,1 ml) se añadió hidróxido de sodio ac. 1 N (1,1 ml, 1,1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano y el metanol. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico ac. 1 N, hasta pH 6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se secaron en un horno de vacío para proporcionar el ácido 3-(4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoico en forma de un isómero único. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,67 - 8,57 (m, 1 H), 7,73 - 7,66 (m, 3 H), 7,59 - 7,51 (m, 3 H), 7,45 - 7,40 (m, 1 H), 7,39 - 7,32 (m, 1 H), 7,09 (ddd, J = 7,9, 6,7, 1,4 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,56 - 5,45 (m, 1 H), 3,40 - 3,33 (m, 2 H), 2,34 - 2,25 (m, 5 H), 2,01 - 1,90 (m, 1 H), 1,71 - 1,57 (m, 2 H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); SFC quiral analítica (columna Chiralpak AD-H, 4,6 mm x 25 cm, eluyente de 25 % metanol / dióxido de carbono, modificador de 0,2 % de isopropilamina, 3,75 min de tiempo de retención); EM (M+1): 420,3.

**Ejemplo 31: Ácido 3-(4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2**



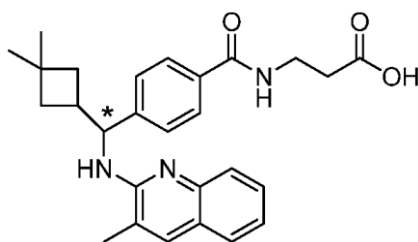
El ácido 3-(4-(3-metil-1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2, se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 30 a partir de la mezcla del éster metílico y el éster etílico del 3-(4-(1-((3-metilquinolin-2-il)amino)butil)benzamido)propanoato, Isómero 2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 - 8,76 (m, 1 H), 7,73 - 7,65 (m, 3 H), 7,59 - 7,49 (m, 3 H), 7,45 - 7,39 (m, 1 H), 7,39 - 7,33 (m, 1 H), 7,09 (ddd, J = 8,0, 6,7, 1,2 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,56 - 5,45 (m, 1 H), 3,36 - 3,29 (m, 2 H), 2,30 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 2,17 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,01 - 1,90 (m, 1 H), 1,71 - 1,57 (m, 2 H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3 H); SFC quiral analítica (columna Chiralpak AD-H, 4,6 mm x 25 cm, eluyente de 25 % metanol / dióxido de carbono, modificador de 0,2 % de isopropilamina, 4,81 min de tiempo de retención); EM (M+1): 420,3.

**Ejemplo 32: Ácido 3-(4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1**



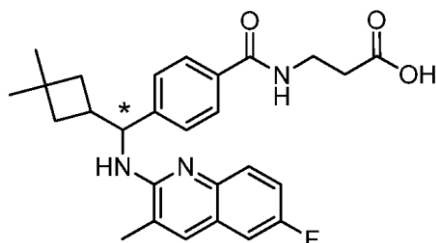
El compuesto del título se preparó mediante tratamiento del éster metílico del ácido 3-(4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1 (intermedio 70) con NaOH 1 N (2,5 eq) en metanol/THF de un modo similar al descrito en el Ejemplo 19 para proporcionar el compuesto del título. SFC quiral analítica: (columna Chiralpak AD-H, 4,6 mm x 25 cm, eluyente de 30 % de propanol / dióxido de carbono, caudal de 2,5 ml/min, tiempo de retención de 2,78); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 - 7,63 (m, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 3H), 7,37 - 7,44 (m, 1 H), 7,11 - 7,19 (m, 1 H), 5,30 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,67 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 2,62 - 2,70 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,94 (ddd, J = 11,2, 8,2, 3,0 Hz, 1 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 1,62 - 1,70 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); EM (M+1): 446,4.

**Ejemplo 33: Ácido 3-(4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2**



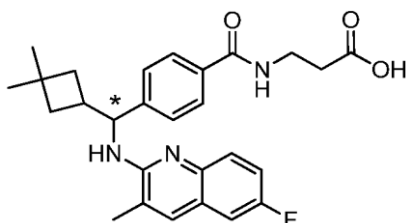
El compuesto del título se preparó mediante tratamiento del éster metílico del ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2 (intermedio 71) con NaOH 1 N (2,5 eq) en metanol/THF de un modo similar al descrito en el Ejemplo 19 para proporcionar el compuesto del título. SFC quiral analítica: (columna Chiralpak AD-H, 4,6 mm x 25 cm, eluyente de 30 % de propanol / dióxido de carbono, caudal de 2,5 ml/min, tiempo de retención de 4,60); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 3H), 7,37 - 7,44 (m, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 6,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,67 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 2,52 - 2,70 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,94 (ddd, J = 11,1, 8,0, 3,1 Hz, 1H), 1,72 - 1,82 (m, 1H), 1,63 - 1,72 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); EM (M+1): 446,3.

10 **Ejemplo 34: Ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2**



El compuesto del título se preparó mediante tratamiento del éster metílico del ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2 (intermedio 71) con NaOH 1 N (2,5 eq) en metanol/THF de un modo similar al descrito en el Ejemplo 19 para proporcionar el compuesto del título. SFC quiral analítica: (columna Chiralpak ADH, 4,6 mm x 25 cm, eluyente de 25 % de metanol / dióxido de carbono, caudal de 2,5 ml/min, tiempo de retención de 4,33); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (s, 1H), 8,38 (s a, 1 H), 7,63 - 7,76 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 1 H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 1H), 6,45 - 6,60 (m, 1H), 5,11 - 5,28 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 12,7, 7,1 Hz, 2H), 2,75 - 2,91 (m, 1 H), 2,46 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,92 - 2,00 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,42 - 1,55 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,07 (s, 3H); EM (M+1): 464,3.

20 **Ejemplo 35: Ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2**



El compuesto del título se preparó mediante tratamiento del éster metílico del ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2, (intermedio 75) con NaOH 1 N (2,5 eq) en metanol/THF de un modo similar al descrito en el Ejemplo 19 para proporcionar el compuesto del título. SFC quiral analítica: (columna Chiralpak IC, 4,6 mm x 25 cm, eluyente de 25 % de metanol / dióxido de carbono, caudal de 2,5 ml/min, tiempo de retención de 4,81); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,13 (s, 1H), 8,37 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,47 (m, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,13 - 5,23 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 12,4, 6,8 Hz, 2H), 2,77 - 2,90 (m, 1 H), 2,46 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,92 - 2,00 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,42 - 1,53 (m, 1), 1,11 (s, 3H), 1,07 (s, 3H); EM (M+1): 464,2.

Datos biológicos

Ensayo AMPc del glucagón

Se usa el ensayo de detección de AMPc Cisbio para determinar la capacidad del antagonista punitivo del glucagón para bloquear la producción de AMPc inducida por el glucagón. Se resuspenden los potenciales antagonistas del

5 glucagón y se diluyen en un 100 % de DMSO. Antes de usarlas en el ensayo AMPc del glucagón, las soluciones madre 100 x del compuesto en DMSO se diluyen 20 x con medio DMEM-F12 (Invitrogen) que contiene un 0,1 % o un 4 % de BSA. Se depositan 2  $\mu$ l de soluciones madre 5 x del compuesto en los pocillos adecuados de placas de 384 pocillos blancas de fondo sólido de baja unión (Corning). Se añaden 2  $\mu$ l de DMSO al 5 % o del antagonista del glucagón conocido a cada placa para definir el marco del ensayo. Las células CHOK1 transfectadas establemente con el receptor del glucagón humano se retiran de los frascos de cultivo con tampón de disociación celular. Los sedimentos celulares se resuspenden a una concentración de  $8,3 \times 10^5$  células/ml en DMEM-F12 con o sin un 4 % de BSA e IBMX 200  $\mu$ M. Se añaden 6  $\mu$ ls de las suspensiones celulares a las placas de ensayo. Las placas se incuban durante 20 min a temperatura ambiente antes de la adición de una dosis de provocación de glucagón 100 pM. En una placa separada se ejecutan las curvas de respuesta a la dosis del glucagón para determinar la  $CE_{50}$  del glucagón. Después de una incubación de 30 min a temperatura ambiente, la reacción se finaliza mediante la adición de tampón de lisis que contiene reactivos de detección del AMPc. Las placas se incuban durante 60 min adicionales a temperatura ambiente antes de leerlas en un lector de placas fluorescente Perkin Elmer. Los datos sin procesar se convierten en nM del AMPc producido basado en una curva estándar de AMPc. Los datos convertidos se analizan después usando un programa de análisis de datos de Pfizer. Los valores de  $CI_{50}$  se determinan a partir de las curvas de respuesta a la dosis sigmoidales generadas. Los valores de  $K_b$  se calculan usando una ecuación de Cheng-Prusoff modificada.

Tabla de datos del AMPc

Ejemplo Número	N	Kb AMPc (nM)
Ejemplo 1	28	110
Ejemplo 2	24	520
Ejemplo 3	10	270
Ejemplo 4	2	5.100
Ejemplo 5	8	380
Ejemplo 6	2	620
Ejemplo 7	2	1.000
Ejemplo 8	2	1.000
Ejemplo 9	6	450
Ejemplo 10	6	220
Ejemplo 11	6	91
Ejemplo 12	6	310
Ejemplo 13	6	140
Ejemplo 14	1	3.100
Ejemplo 15	6	1.100
Ejemplo 16	6	800
Ejemplo 17	8	880
Ejemplo 18	8	100
Ejemplo 19	8	64
Ejemplo 20	10	64
Ejemplo 21	5	160
Ejemplo 22	2	47
Ejemplo 23	4	63
Ejemplo 24	4	140

(continuación)

Ejemplo Número	N	Kb AMPc (nM)
Ejemplo 25	-	-
Ejemplo 26	-	-
Ejemplo 27	4	250
Ejemplo 28	-	-
Ejemplo 29	9	930
Ejemplo 30	6	69
Ejemplo 31	6	1300
Ejemplo 32	6	23
Ejemplo 33	6	1820
Ejemplo 34	2	1180
Ejemplo 35	2	33

## Ensayo SPA de glucagón humano

- 5 El ensayo SPA de glucagón humano se usa para determinar la capacidad de los compuestos de ensayo para bloquear la unión del glucagón-Cex al receptor del glucagón. Los compuestos de ensayo se resuspenden y se diluyen de forma seriada en DMSO al 100 %. Se deposita 1 ul del compuesto de ensayo a las concentraciones deseadas en los pocillos adecuados de una placa de 96 pocillos blanca de fondo transparente de baja unión (Corning). Se deposita 1 ul de DMSO en los pocillos de unión total. Se añade 1 ul de un antagonista del glucagón conocido a una concentración de 20  $\mu$ M a los pocillos de unión no específica. Se añaden a todos los pocillos de la
- 10 placa de ensayo 0,3-0,75 ug de membranas procedentes de células chem-1 transfectadas establemente con el receptor del glucagón humano (Millipore), 125 pM de [ $^{125}$ I]Glucagón-Cex (Perkin Elmer) y 175  $\mu$ g de perlas SPA WGA PVT (Perkin Elmer). Todos los ingredientes del ensayo con excepción de los compuestos de ensayo se resuspenden en el siguiente tampón: Hepes 50 mM, pH 7,4; MgCl<sub>2</sub> 5 mM; CaCl 1 mM; 5 % de glicerol y 0,2 % de BSA. Después de una incubación de 6-10 h a temperatura ambiente, la cantidad de ligando caliente unido a las
- 15 membranas celulares se determina mediante la lectura de las placas en un detector de emisión radiactivo Wallac Trilux. Los datos se analizan usando un programa de análisis de datos de Pfizer. Los valores de CI<sub>50</sub> se determinan entonces a partir de las curvas de respuesta a la dosis sigmoidales generadas. Los valores de Ki se calculan usando la ecuación de Cheng-Prusoff modificada.

Tabla para los datos de unión SPA

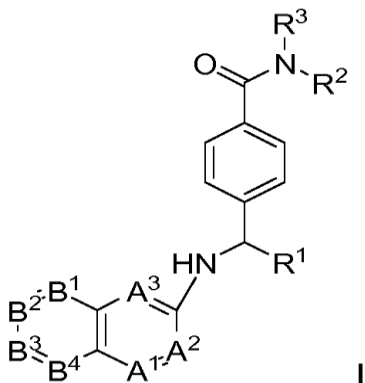
Ejemplo Número	N	Ki unión (nM)
Ejemplo 1	11	173
Ejemplo 2	5	280
Ejemplo 3	5	240
Ejemplo 4	1	7355
Ejemplo 5	5	452
Ejemplo 6	1	1855
Ejemplo 7	-	-
Ejemplo 8	1	979
Ejemplo 9	4	531
Ejemplo 10	4	198
Ejemplo 11	4	101
Ejemplo 12	4	242

(continuación)

Ejemplo Número	N	Ki unión (nM)
Ejemplo 13	4	199
Ejemplo 14	-	-
Ejemplo 15	4	479
Ejemplo 16	4	91
Ejemplo 17	3	360
Ejemplo 18	3	109
Ejemplo 19	4	74
Ejemplo 20	3	39
Ejemplo 21	2	133
Ejemplo 22	2	25
Ejemplo 23	2	50
Ejemplo 24	-	-
Ejemplo 25	-	-
Ejemplo 26	-	-
Ejemplo 27	2	160
Ejemplo 28	-	-
Ejemplo 29	4	930
Ejemplo 30	2	76
Ejemplo 31	1	1237
Ejemplo 32	2	53
Ejemplo 35	2	14

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5  $R^1$  es etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de flúor y en la que dicho ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo está cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos metilo;

$R^2$  es hidrógeno;

10  $R^3$  es  $-(CH_2)_2CO_2H$ ;

$A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  son cada uno de modo independiente  $CR^4$  o N, con la condición de que al menos uno, pero no más de dos, de  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  sean N;

15  $R^4$ , en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, halo, ciano, alquilo ( $C_1-C_3$ ) opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor, alcoxi ( $C_1-C_3$ ) opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor, o cicloalquilo ( $C_3-C_5$ );

$B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$  y  $B^4$  son cada uno  $CR^5$ ; y

$R^5$ , en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, halo, ciano, alquilo ( $C_1-C_3$ ) opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor, o alcoxi ( $C_1-C_3$ ) opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor, o cicloalquilo ( $C_3-C_5$ ).

20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

$A^1$  y  $A^2$  son cada uno  $CR^4$  y  $A^3$  es N;

$R^4$ , en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o etilo; y

$R^5$ , en cada aparición, es de modo independiente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

25 ácido (+/-)-3-(4-(1-(3-metilquinolin-2-ilamino)butil)benzamido)propanoico;

ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinolin-3-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico;

ácido (+/-)-3-{4-[1-(7-fluoro-quinazolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico;

ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico;

ácido (+/-)-3-{4-[1-(8-metoxi-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico;

30 ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(3-metil-quinoxalin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico;

ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinoxalin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico;

ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(4-metil-quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico;

ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico;



- ácido (+/-)-3-{4-[1-(7-fluoro-4-metil-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butyl]-benzoilamino}-propiónico;
- ácido (+/-)-3-{4-[1-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-3-metil-butyl]-benzoilamino}-propiónico;
- ácido (+/-)-3-{4-[3-metil-1-(quinazolin-2-ilamino)-butyl]-benzoilamino}-propiónico;
- ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(7-(trifluorometil)quinolin-2-ilamino)butyl)benzamido)propanoico;
- 5 ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(6-(trifluorometil)quinolin-2-ilamino)butyl)benzamido)-propanoico;
- ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(2-metilquinolin-3-ilamino)butyl)benzamido)-propanoico;
- ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-metilquinolin-3-ilamino)butyl)benzamido)-propanoico;
- ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico;
- ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico;
- 10 ácido (+/-)-3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(7-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico;
- ácido (+/-)-3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)-propanoico;
- ácido (+/-)-3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(7-fluoroquinolin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico;
- ácido (+/-)-3-(4-(4,4,4-trifluoro-1-(quinolin-3-ilamino)butyl)benzamido)-propanoico;
- ácido (+/-)-3-(4-((6,7-difluoroquinolin-3-ilamino)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzamido)-propanoico;
- 15 ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(7-metilquinolin-3-ilamino)butyl)benzamido)-propanoico;
- ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(8-metilquinolin-3-ilamino)butyl)benzamido)-propanoico;
- ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(6-metilquinolin-3-ilamino)butyl)benzamido)propanoico; y
- ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(5-metilquinolin-3-ilamino)butyl)benzamido)-propanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:
- ácido (+)-3-(4-(1-(3-metilquinolin-2-ilamino)butyl)benzamido)propanoico;
- ácido (-)-3-(4-(1-(3-metilquinolin-2-ilamino)butyl)benzamido)propanoico;
- ácido (+)-3-(4-(3-metil-1-(3-metilquinolin-2-ilamino)butyl)benzamido)-propanoico; y
- ácido (-)-3-(4-(3-metil-1-(3-metilquinolin-2-ilamino)butyl)benzamido)-propanoico; o una sal farmacéuticamente
- 25 aceptable del mismo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es el ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es el ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es el ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es el ácido 3-{4-[(3,3-dimetil-ciclobutil)-(6-fluoro-3-metil-quinolin-2-ilamino)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de la obesidad y de trastornos relacionados con la obesidad.
- 40 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento, o el retraso de la progresión, o el inicio de la diabetes Tipo 2, la diabetes Tipo 1 y los trastornos relacionados con la diabetes.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, dolencia o trastorno que está modulado por la desactivación de un receptor del glucagón.