

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 523**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A23L 27/20 (2006.01)

C07D 215/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2011 PCT/US2011/030802**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11123693**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2011 E 11763466 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2552207**

54 Título: **Modificador del sabor dulce**

30 Prioridad:

13.12.2010 US 422341 P
02.04.2010 US 320528 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.04.2020

73 Titular/es:

FIRMENICH INCORPORATED (100.0%)
250 Plainsboro Road
Plainsboro, NJ 08536, US

72 Inventor/es:

TACHDJIAN, CATHERINE;
TANG, XIAO-QING;
KARANEWSKY, DONALD S.;
SERVANT, GUY;
LI, XIAODONG;
ZHANG, FENG;
CHEN, QING;
ZHANG, HONG;
DAVIS, TIMOTHY;
DARMOHUSODO, VINCENT;
WONG, MELISSA y
SELCHAU, VICTOR

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 753 523 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

Modificador del sabor dulce

Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos útiles como modificadores del sabor dulce y/o saborizantes.

5 **Antecedentes de la invención**

El sistema de sabor proporciona información sensorial acerca de la composición química del mundo exterior. La transducción del sabor es una de las formas más sofisticadas de sensación de origen químico en los animales. La señalización del sabor está presente en todo el reino animal, desde metazoos simples hasta los vertebrados más complejos. Se cree que los mamíferos tienen cinco modalidades básicas de sabor: dulce, amargo, agrio, salado y umami (el sabor del glutamato monosódico, también llamado sabor sabroso).

La obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular son problemas de salud en aumento a nivel global, pero están creciendo a velocidades alarmantes en los Estados Unidos. El azúcar y las calorías son componentes clave que pueden limitarse para generar un efecto nutricional positivo sobre la salud. Los edulcorantes de alta intensidad pueden proporcionar la dulzura del azúcar, con diversas cualidades saporíferas. Debido a que son muchas veces más dulces que el azúcar, se requiere mucho menos edulcorante para sustituir al azúcar.

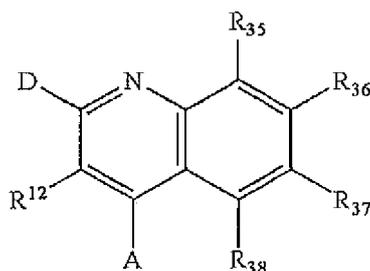
Los edulcorantes de alta densidad tienen una amplia gama de estructuras químicas distintas y, por lo tanto, poseen propiedades variables, tales como, sin limitación, olor, sabor, sensación en boca y regusto. Estas propiedades, en particular el sabor y el regusto, se sabe bien que varían con el tiempo de degustación, de modo que cada perfil temporal es específico del edulcorante (Tunaley, A., "Perceptual Characteristics of Sweeteners", Progress in Sweeteners, T. H. Grenby, Ed. Elsevier Applied Science, 1989).

Los edulcorantes tales como sacarina y sal de potasio del 6-metil-1,2,3-oxatiazin-4(3H)-ona-2,2-dióxido (acesulfamo de potasio) se caracterizan normalmente porque tienen regustos amargos y/o metálicos. Se afirma que los productos preparados con ácido 2,4-dihidroxibenzoico muestran regustos no deseables asociados con los edulcorantes reducidos y lo hacen a concentraciones por debajo de las concentraciones a las que son perceptibles sus propios sabores. Además, se informa que los edulcorantes de alta intensidad tales como sucralosa y aspartamo tienen problemas de suministro del dulzor, es decir, inicio tardío y persistencia del dulzor (S. G. Wiet, y col., J. Food Sci., 58(3):599-602, 666 (1993)).

Se ha informado de que un dominio extracelular, por ejemplo, el dominio de la trampa de Venus de un receptor quimiosensorial, en especial uno o más sitios de interacción dentro del dominio de la trampa de Venus, es una diana adecuada para compuestos u otras entidades para modular el receptor quimiosensorial y/o sus ligandos. Se ha informado de que ciertos compuestos tienen propiedades de potenciación del sabor dulce superiores y se describen en las cuatro solicitudes de patente enumeradas a continuación.

(1) Solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 11/760.592, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 8 de junio de 2007; (2) Solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 11/836.074, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 8 de agosto de 2007; (3) Solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 61/027.410, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 8 de febrero de 2008; y (4) Solicitud internacional n.º PCT/US2008/065650, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 3 de junio de 2008.

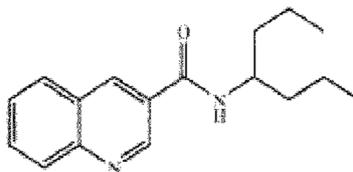
Los documentos US 2008/0306053 A1 y US 2008/0306093 A1 desvelan un potenciador del ligando del receptor quimiosensorial que tiene la fórmula estructural (XI)



en la que se define que el sustituyente D en la posición 2 de la fórmula (XI) es o -OH o -SH.

El documento US 2005/0084506 A1 desvela el compuesto N-(heptan-4-il)quinolin-3-carboxamida que tiene la fórmula

estructural:

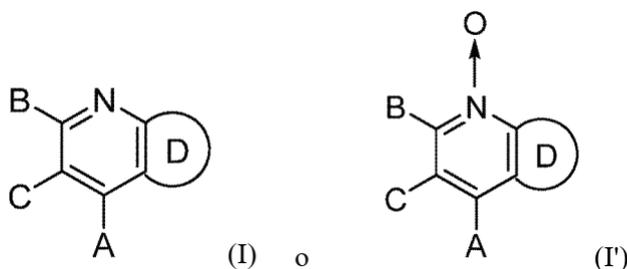


Se desvela que este compuesto tenía una CE_{50} para la activación de un receptor de umami hT1R1/hT1R3 expresada en una línea celular HEK293 de 15,8 μ M.

- 5 La presente invención proporciona nuevos e inventivos potenciadores del sabor dulce tal como se definen en las reivindicaciones con características deseables.

Sumario de la invención

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la fórmula estructural (I) o (I'):



- 10 o un tautómero, sal y/o solvato, en las que:

A es $-OR^1$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NHOR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^1CO_2R^2$, $-NR^1C(O)NR^2R^3$, $-NR^1C(S)NR^2R^3$ o $-NR^1C(=NH)NR^2R^3$; B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-CN$, $-OR^4$, $-S(O)_aR^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-CO_2R^4$, $-NR^4CO_2R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4C(S)NR^5R^6$, $-NR^4C(=NH)NR^5R^6$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4SO_2NR^5R^6$, $-B(OR^4)(OR^5)$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$ o $-P(O)(R^4)(OR^5)$; C es $-OR^7$, $-S(O)_bR^7$, SO_3R^7 , $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(R^7)(OR^8)$ o heteroarilo (por ejemplo, tetrazol); D es un arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo en el que el anillo está opcionalmente condensado a otro arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo; a y b son independientemente 0, 1 o 2; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroarilalquilo o, como alternativa, R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , R^4 y R^5 , R^5 y R^6 , R^7 y R^8 o R^8 y R^9 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo.

La presente invención proporciona una composición ingerible que comprende un compuesto de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones y un excipiente ingeriblemente aceptable.

La presente invención proporciona una formulación saborizante concentrada que comprende un compuesto de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones y un vehículo.

La presente invención proporciona un procedimiento para modular el sabor dulce de una composición ingerible que comprende poner en contacto la composición ingerible o los precursores de la misma con un compuesto de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones para formar una composición ingerible modificada.

La presente descripción desvela un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Estas y otras realizaciones, ventajas y características de la presente invención se proporcionan en las secciones siguientes. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la cual pertenece la presente invención.

Definiciones

"Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena ramificada, lineal o cíclico, saturado o insaturado, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano, alqueno o alquino precursor. El término "alquilo" incluye "cicloalquilo" tal como se define a continuación en el presente documento. Los grupos alquilo habituales incluyen, pero sin limitación, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. El término "alquilo" pretende incluir de forma específica grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usan las expresiones "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo". En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquilo C₁-C₂₀). En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₀). En otras realizaciones más, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆). Se observa que cuando un grupo alquilo está conectado además a otro átomo, este se convierte en un grupo "alquileo". En otras palabras, el término "alquileo" se refiere a un alquilo divalente. Por ejemplo, -CH₂CH₃ es un etilo, mientras que -CH₂CH₂- es un etileno. Es decir, "alquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo divalente, de cadena ramificada, lineal o cíclico, saturado o insaturado, derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano, alqueno o alquino precursor. El término "alquileo" incluye "cicloalquileo" tal como se define a continuación en el presente documento. El término "alquileo" pretende incluir de forma específica grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usan las expresiones "alcanileno", "alquenileno" y "alquinileno". En algunas realizaciones, un grupo alquileo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquileo C₁-C₂₀). En otras realizaciones, un grupo alquileo comprende de 1 a 10 átomos de carbono (alquileo C₁-C₁₀). En otras realizaciones más, un grupo alquileo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquileo C₁-C₆).

"Alcanilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo de cadena ramificada, lineal o cíclico, saturado, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano precursor. El término "alcanilo" incluye "cicloalcanilo" tal como se define a continuación en el presente documento. Los grupos alcanilo habituales incluyen, pero sin limitación, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (*sec*-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (*t*-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc. y similares.

"Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere un radical alquilo, de cadena ramificada, lineal o cíclico, insaturado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alqueno precursor. El término "alquenilo" incluye "cicloalquenilo" tal como se define posteriormente en el presente documento. El grupo puede estar tanto en la configuración *cis* como *trans* sobre el o los dobles enlaces. Los grupos alquenilo habituales incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo, de cadena ramificada, lineal o cíclico, insaturado, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alquino precursor. Los grupos alquinilo habituales incluyen, pero sin limitación, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. "Alcoxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de fórmula -O-R¹⁹⁹, en el que R¹⁹⁹ es alquilo o alquilo sustituido tal como se define en el presente documento.

"Acilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical -C(O)R²⁰⁰, en el que R²⁰⁰ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, a formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

"Arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, monovalente, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillo aromático precursor, tal como se define en el presente documento. Los grupos arilo habituales incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno,

coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadena, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (arilo C₆-C₂₀). En otras realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C₆-C₁₅). En otras realizaciones más, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C₆-C₁₀).

"Arlalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, habitualmente un terminal o un átomo de carbono *sp*³, se sustituye con un grupo arilo, tal como se define en el presente documento. Los grupos arilalquilo habituales incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C₆-C₃₀), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C₁-C₁₀) y el resto arilo es arilo (C₆-C₂₀). En otras realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C₆-C₂₀), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C₁-C₈) y el resto arilo es arilo (C₆-C₁₂). En otras realizaciones más, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C₆-C₁₅), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C₁-C₅) y el resto arilo es arilo (C₆-C₁₀).

"Cicloalquilo" o "carbociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico, saturado o insaturado, tal como se define en el presente documento. De forma similar, "cicloalquileno" o "carbociclieno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquileno cíclico, saturado o insaturado, tal como se define en el presente documento. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo", "cicloalquenilo" o "cicloalquinilo". Los grupos cicloalquilo habituales incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. En algunos ejemplos, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos en el anillo (cicloalquilo C₃-C₁₀). En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos en el anillo (cicloalquilo C₃-C₇). El cicloalquilo puede estar además sustituido por uno o más heteroátomos incluyendo, pero sin limitación, N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloalquilo mediante un enlace monovalente o multivalente.

"Heteroalquilo", "heteroalcanilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), están cada uno, independientemente entre sí, sustituidos con el mismo o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. De forma similar, "heteroalquileno", "heteroalcanileno", "heteroalquenileno" y "heteroalquinileno", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquileno, alcanileno, alquenileno y alquinileno, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), están cada uno, independientemente entre sí, sustituidos con el mismo o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos habituales que pueden sustituir a los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden estar situados en cualquier posición interior de los grupos alquilo, alquenilo alquinilo. Los grupos heteroatómicos habituales que pueden estar incluidos en estos grupos incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR²⁰¹R²⁰²-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR²⁰³R²⁰⁴-, -PR²⁰⁵-, -P(O)₂-, -POR²⁰⁶-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR²⁰⁷R²⁰⁸- y similares, en los que R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷ y R²⁰⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

"Cicloheteroalquilo" o "heterociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico, saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) está independientemente sustituido con el mismo o diferentes heteroátomos. De forma similar, "cicloheteroalquileno" o "heterociclieno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquileno cíclico, saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) está independientemente sustituido con el mismo o diferentes heteroátomos. El cicloheteroalquilo puede estar sustituido además por uno o más heteroátomos incluyendo, pero sin limitación, N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloheteroalquilo mediante un enlace monovalente o multivalente. Los heteroátomos habituales para sustituir al átomo o átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloheteroalcanilo" o "cicloheteroalquenilo". Los grupos cicloheteroalquilo habituales incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina y similares. En algunos ejemplos, el grupo cicloheteroalquilo comprende de 3 a 10 átomos en el anillo (cicloheteroalquilo de 3-10). En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo comprende de 5 a 7 átomos en el anillo (cicloheteroalquilo de 5-7 miembros). Un grupo cicloheteroalquilo puede estar sustituido por un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo alquilo (C₁-C₆). Como ejemplos específicos, N-metil-imidazolidinilo, N-metil-morfolinilo, N-metil-piperazinilo, N-metil-piperidinilo, N-metil-pirazolidinilo y N-metil-pirrolidinilo están incluidos dentro de la definición de "cicloheteroalquilo". Un grupo cicloheteroalquilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono del anillo o un heteroátomo del anillo.

"Compuestos" se refiere a los compuestos abarcados por las fórmulas estructurales desveladas en el presente documento, tales como (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId) e incluye cualquier compuesto específico dentro de estas fórmulas cuya estructura se desvela en el presente documento. Los compuestos se pueden identificar por su estructura química y/o por su nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinativa de la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos también pueden existir en diversas formas tautoméricas incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. El término "tautómero", como se usa en el presente documento, se refiere a isómeros que cambian entre sí con gran facilidad, de modo que pueden existir juntos en equilibrio. En general, los compuestos pueden estar hidratados, solvatados o ser N-óxidos. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y pretender estar dentro del ámbito de la presente invención. Además, debe entenderse, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, que los corchetes indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

"Halo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical -F, -Cl, -Br o -I.

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo individual de un sistema de anillo heteroaromático precursor, tal como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilo habituales incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de acridina, β -carbolina, cromano, cromeno, cinnolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinoxalina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 20 átomos en el anillo (heteroarilo de 5-20 miembros). En otras realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 10 átomos en el anillo (heteroarilo de 5-10 miembros). Los grupos de heteroarilo a modo de ejemplo incluyen los derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, benzoimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

"Heteroarilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, habitualmente un terminal o un átomo de carbono sp^3 , se sustituye con un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilaquenilo y/o heteroarilalquinilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es alquilo (C_1-C_6) y el resto heteroarilo es un heteroarilo 5-15 miembros. En otras realizaciones, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo es alquilo (C_1-C_3) alquilo y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

"Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Green y col., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison y col., "Compendium of Synthetic Organic Methods", vol. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), grupos tritilo y tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que el grupo hidroxilo está o acilado o alquilado tales como bencil y tritilo éteres, así como alquil éteres, tetrahidropiranyl éteres, trialkylsilyl éteres y alil éteres.

"Sal" se refiere a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se sustituye por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de

aluminio; o coordinadas con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

5 "Solvato" significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto) o un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto, es decir, un compuesto de la presente invención, con una o más moléculas de disolvente. Cuando el disolvente es agua, el solvato correspondiente es "hidrato".

10 "N-óxido", también conocido como óxido de amina o amina-N-óxido, significa un compuesto que se obtiene a partir de un compuesto de la presente invención mediante la oxidación de un grupo amina del compuesto de la presente invención. Un N-óxido habitualmente contiene el grupo funcional $R_3N^+-O^-$ (en ocasiones escrito como $R_3N=O$ o $R_3N\rightarrow O$).

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

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

35 los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en los grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen, pero sin limitación, $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, en los que R^a , R^b y R^c son como se han definido anteriormente. Los grupos sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos específicos, serán evidentes para los expertos en la técnica.

40 Los sustituyentes usados para sustituir un grupo específico pueden estar además sustituidos, habitualmente con uno o más de los mismos o diferentes grupos seleccionados de los diversos grupos especificados anteriormente.

"Vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el que se administra un compuesto.

45 Tal como se usa en el presente documento, una "composición ingerible" incluye cualquier sustancia que, o bien sola o junto con otra sustancia, puede tomarse por vía oral, ya sea o no para consumo. La composición ingerible incluye tanto "productos alimenticios o bebidas" como "productos no comestibles". Por "producto alimenticio o bebida", se refiere a cualquier producto comestible destinado al consumo por seres humanos o animales, incluyendo sólidos, semisólidos o líquidos (por ejemplo, bebidas). La expresión "productos no comestibles" o "composición no comestible" incluye cualquier producto que puede ser ingerido por seres humanos o animales con fines distintos al consumo o como alimento o bebida. Por ejemplo, el producto no comestible o la composición no comestible incluye suplementos, 50 nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado del que se reivindica que tiene propiedades de promoción de la salud y/o prevención de enfermedades más allá de la función nutricional básica de proporcionar nutrientes), productos farmacéuticos y de venta libre, productos de cuidado oral tales como dentífricos y enjuagues bucales, productos cosméticos tales como bálsamos labiales endulzados y otros productos de cuidado personal que pueden o con contener cualquier edulcorante.

55 Un "excipiente o transportador ingeriblemente aceptable" es un medio y/o composición que se usa para preparar una forma de dosificación dispersa deseada del compuesto de la invención, para administrar el compuesto de la invención en una forma dispersa/diluida, de modo que la eficacia biológica del compuesto de la invención se maximiza. El medio

y/o la composición puede estar en cualquier forma, dependiendo del uso pretendido de un producto, por ejemplo, sólida, semisólida, líquida, pasta, gel, loción, crema, material espumoso, suspensión, solución o cualquier combinación de los mismos (tal como un líquido que contiene contenidos sólidos). Los transportadores ingeriblemente aceptables incluyen muchos ingredientes alimenticios habituales, tales como agua con pH neutro, ácido o básico, zumos de frutas o verduras, vinagre, adobos, cerveza, vino, agua natural/emulsiones grasas tales como leche o leche condensada, aceites y grasas comestibles, ácidos grasos y sus alquil ésteres, oligómeros de bajo peso molecular del propilenglicol, gliceril ésteres de ácidos grasos y dispersiones o emulsiones de dichas sustancias hidrófobas en medio acuoso, sales tales como cloruro sódico, harinas de trigo, disolventes tales como etanol, diluyentes sólidos comestibles tales como polvos o harinas vegetales u otros vehículos líquidos; adyuvantes para dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes, conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes y similares.

Un "potenciador" en el presente documento se refiere a un compuesto o una sal o solvato del mismo ingeriblemente aceptable, que modula (aumenta) la actividad de un receptor particular, preferentemente el quimiosensorial, por ejemplo, el receptor T1R2/T1R3. En el presente documento dichos potenciadores potenciarán la activación de un receptor quimiosensorial por su ligando. Habitualmente, el "potenciador" será específico para un ligando particular, es decir, no potenciará la activación de un receptor quimiosensorial por ligandos quimiosensoriales distintos del ligando quimiosensorial particular o ligandos estrechamente relacionados al mismo. La mayoría de los potenciadores, a su concentración de potenciación del ligando, por sí mismos no tienen como resultado una activación sustancial del receptor particular. Habitualmente, las concentraciones de potenciación del ligando de un potenciador son niveles de concentración del potenciador que aumentan o potencian la activación de un receptor particular por un ligando sin activar sustancialmente el receptor particular por el potenciador en sí mismo. En algunas realizaciones, determinados potenciadores, cuando se usan a una concentración mayor que la concentración de potenciación del ligando, también pueden activar un receptor particular por sí mismos además de modular (por ejemplo, aumentar o potenciar) la activación del receptor. Por ejemplo, determinados potenciadores, cuando se usan a una concentración mayor que la concentración de potenciación del ligando, también pueden ser edulcorantes (es decir, agente saborizante dulce/entidad).

Un "sabor" en el presente documento se refiere a la percepción de sabor en un sujeto, que incluye dulce, agrio, salado, amargo y umami. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.

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

Un "modificador del sabor" o "agente modificador del sabor" en el presente documento se refiere a un compuesto, o la sal o solvato del mismo ingeriblemente aceptable, que modula, incluyendo mejora o potencia, y/o induce, los sabores de un agente saborizante en un animal o ser humano.

Un "potenciador del sabor" en el presente documento se refiere a un compuesto, o una sal del mismo ingeriblemente aceptable, que potencia y/o multiplica los sabores de un agente saborizante o a una composición ingerible que comprende el agente saborizante.

Un "sabor dulce" se refiere a el sabor dulce habitualmente inducido por azúcar, tal como la sacarosa, en un animal o un ser humano.

Un "agente saborizante dulce", "entidad de sabor dulce", "edulcorante", "compuesto dulce" o "compuesto de activación del receptor del dulce" en el presente documento se refiere a un compuesto, o sal del mismo ingeriblemente aceptable, que provoca en un sujeto un sabor dulce detectable, por ejemplo, la sacarosa o un compuesto que activa el receptor T1R2/T1R3 *in vitro*. El sujeto puede ser un ser humano o un animal.

Un "modificador del sabor dulce" o "agente modificador del sabor dulce" en el presente documento se refiere a un compuesto o sal o solvato del mismo ingeriblemente aceptable que modula, incluyendo que aumenta o potencia, induce o bloquea, el sabor dulce de un agente saborizante dulce en un animal o un ser humano. El modificador del sabor dulce incluye tanto un potenciador del sabor dulce como un agente saborizante dulce.

Un "potenciador del sabor dulce" o "agente potenciador del sabor dulce" en el presente documento se refiere a un potenciador de un sabor dulce en el que el término potenciador es el mismo que se ha definido anteriormente.

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

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

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

Aunque la mayoría de los compuestos potenciadores del receptor de dulce o los potenciadores del sabor dulce, a su concentración de potenciación del ligando de uso, por sí mismos no tienen como resultado una activación sustancial de receptor particular, algunos de los compuestos potenciadores del receptor de dulce o potenciadores del sabor dulce, cuando se usan a una concentración mayor que la concentración de potenciación del ligando, también pueden activar un receptor particular por sí mismos además de modular (aumentar) la activación del receptor. Por ejemplo, algunos de los compuestos potenciadores del receptor de dulce o potenciadores del sabor dulce, cuando se usan a una concentración mayor que sus concentraciones de potenciación del ligando, también pueden activar un receptor de dulce, tal como un receptor T1R2/T1R3, actuando como los agonistas del receptor.

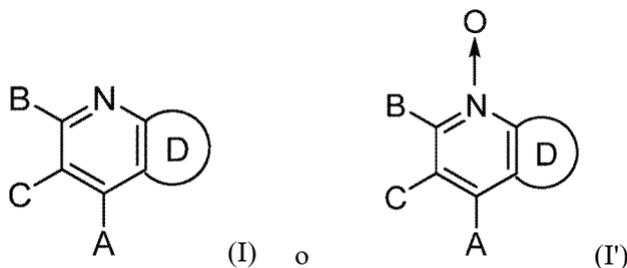
Una "cantidad de modulación del sabor dulce" en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es suficiente para alterar (tanto aumentar como disminuir) el sabor dulce en una composición ingerible o a un precursor de la misma, suficientemente para ser perceptible por un sujeto humano. En muchas realizaciones de la invención, necesitaría estar presente al menos aproximadamente 0,001 ppm del presente compuesto para que la mayoría de los sujetos humanos perciban una modulación del sabor dulce de una composición ingerible que comprende el presente compuesto. Un amplio intervalo de concentración que habitualmente se emplearía para proporcionar de forma económica un grado deseable de modulación del sabor dulce puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm o un intervalo más estrecho de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm. Los intervalos alternativos de cantidades moduladoras del sabor dulce pueden ser de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm.

Una "cantidad potenciadora del sabor dulce" en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para potenciar el sabor de los agentes saborizantes, por ejemplo, sacarosa, en una composición ingerible, según lo percibe un animal o un ser humano. Un amplio intervalo de una cantidad potenciadora del sabor dulce puede ser de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm o un intervalo estrecho de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm. Intervalos alternativos de cantidades potenciadoras del sabor dulce pueden ser de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 15 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm o de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 3 ppm. En algunas realizaciones, la cantidad potenciadora del sabor dulce es la cantidad que corresponde a la concentración o concentraciones de potenciación del ligando de un potenciador del sabor dulce en la presente invención.

Una "cantidad moduladora del receptor de dulce" en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para modular (activar, potenciar o bloquear) una proteína receptora del sabor dulce. En muchas realizaciones de la invención, una cantidad moduladora del receptor de dulce es al menos de aproximadamente 1 pM o al menos aproximadamente 1 nM o al menos aproximadamente 10 nM o al menos aproximadamente 100 nM (es decir de aproximadamente 0,1 μM). Una "cantidad que activa o modula el receptor T1R2/T1R3" es una cantidad que es suficiente para modular o activar el receptor T1R2/T1R3. Un "receptor de dulce" es un receptor de sabor que se puede modular por un compuesto dulce. Preferentemente, un receptor de dulce es un receptor acoplado a proteína G y más preferentemente el receptor de dulce es un receptor T1R2/T1R3.

Compuestos

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la fórmula estructural (I) o (I'):



o un tautómero, sal y/o solvato, en las que:

A es $-OR^1$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NHOR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^1CO_2R^2$, $-NR^1C(O)NR^2R^3$, $-NR^1C(S)NR^2R^3$ o $-NR^1C(=NH)NR^2R^3$; B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-CN$, $-OR^4$, $-S(O)_aR^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-CO_2R^4$, $-NR^4CO_2R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4C(S)NR^5R^6$, $-NR^4C(=NH)NR^5R^6$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4SO_2NR^5R^6$, $-B(OR^4)(OR^5)$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$ o $-P(O)(R^4)(OR^5)$; C es $-OR^7$, $-S(O)_bR^7$, SO_3R^7 , $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2NR^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(R^7)(OR^8)$ o heteroarilo (por ejemplo, tetrazol); D es un arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo en el que el anillo está opcionalmente condensado a otro arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo; a y b son independientemente 0, 1 o 2; y

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroarilalquilo; o como alternativa, R¹ y R², R² y R³, R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶, R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo.

La fórmula (I) se puede someter a las condiciones siguientes:

(a) cuando D es fenilo sustituido; B es hidrógeno; C es -CO₂R⁷; R⁷ es hidrógeno o alquilo; A es -NR¹R² y uno de R¹ y R² es hidrógeno; entonces el otro de R¹ y R² es arilalquilo no sustituido y

(b) cuando D es fenilo o fenilo sustituido; C es -CO₂R⁷; R⁷ es alquilo; A es -NR¹R² y R¹ y R² son los dos hidrógeno; entonces B no es -CO₂R⁴; en el que R⁴ es alquilo.

En un ejemplo, la fórmula (I) no incluyen los siguientes compuestos:

éster etílico del ácido 8-bromo-4-(4-metoxibencil)amino-5-metoxiquinolin-3-carboxílico;

éster etílico del ácido 4-(4-metoxibencil)amino-5-metoxiquinolin-3-carboxílico;

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

éster etílico del ácido 4-(4-metoxibencil)amino-8-metoxiquinolin-3-carboxílico; ácido 4-(4-metoxibencil)amino-8-metoxiquinolin-3-carboxílico;

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

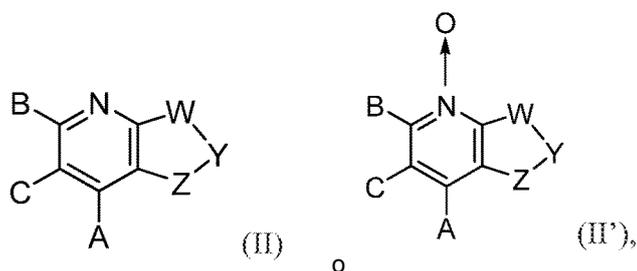
4-amino-3-etoxicarbonil-2-etoxicarbonilmetil-5-metoxiquinolina.

En un ejemplo de fórmula (I), R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroarilalquilo; o como alternativa, R¹ y R², R² y R³, R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶, R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo.

En un ejemplo de fórmula (I), cuando B es alquilo sustituido, entonces el sustituyente en el alquilo no es -C(O)OR^b; en el que R^b es alquilo.

En un ejemplo de fórmula (I), cuando B es alquilo sustituido, entonces el sustituyente en el alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en -R^a, halo, -O⁻, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, =S, -NR^cR^c, =NR^b, =N-OR^b, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R^b, -S(O)₂NR^b, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O⁻, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O⁻, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O⁻, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, en los que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a; y cada R^c es independientemente R^b o, como alternativa, los dos R^c pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o de diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S.

En un ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o (I') tienen una fórmula estructural (II) o (II'),



o un tautómero, sal y/o solvato, en las que:

Y forma un enlace sencillo con W o con Z y un doble enlace con el otro de W o Z;

W es -C(R¹⁰)-, -S-, -N-, -N(R¹¹)- o -O-;

Y es -C(R¹²)- o -N-;

Z es -C(R¹³)-, -S-, -N-, -N(R¹⁴)- o -O-;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, -CN, -OR¹⁵, -S(O)₂R¹⁵, -NR¹⁵R¹⁶, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -CO₂R¹⁵, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵SO₂R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶) o -P(O)(R¹⁵)(OR¹⁶);

R¹² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo,

heteroarilalquilo sustituido, halo, -CN, -OR¹⁷, -S(O)_eR¹⁷, -OC(O)R¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -CO₂R¹⁷, -SO₂NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁷SO₂R¹⁸, -P(O)(OR¹⁷)(OR¹⁸) o -P(O)(R¹⁷)(OR¹⁸);

5 R¹³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, -CN, -, -OR¹⁹, -S(O)_eR¹⁹, -OC(O)R¹⁹, -NR¹⁹R²⁰, -C(O)NR¹⁹R²⁰, -C(O)R¹⁹, -CO₂R¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹SO₂R²⁰, -P(O)(OR¹⁹)(OR²⁰) o -P(O)(R¹⁹)(OR²⁰); o como alternativa R¹⁰ y R¹² o R¹² y R¹³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo;

c, d y e son independientemente 0, 1 o 2;

10 R¹¹ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroarilalquilo; y

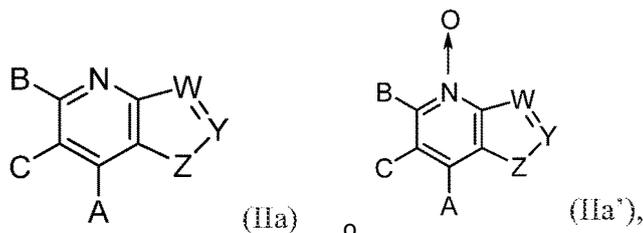
15 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroarilalquilo; o como alternativa R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ o R¹⁹ y R²⁰, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo; y con las condiciones siguientes:

(a) cuando W es -O- o -S- o -NR¹¹-, entonces Z es -C(R¹³)- o -N-;

20 (b) cuando Z es -O- o -S- o -NR¹⁴-, entonces W es -C(R¹⁰)- o -N-; y

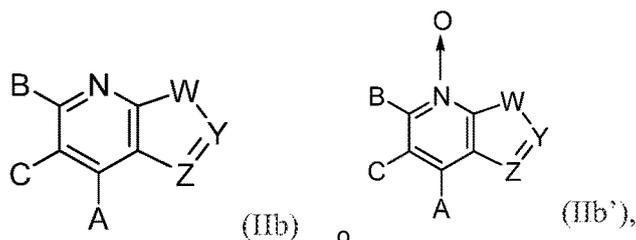
(c) cuando W es -C(R¹⁰)- o -N-, entonces Z no puede ser -C(R¹³)- o -N-.

En un ejemplo, los compuestos de fórmula (II) o (II') tienen una fórmula estructural (IIa) o (IIa'),



o un tautómero, sal y/o solvato, en las que, W es -C(R¹⁰)- o -N-; Y es -C(R¹²)- o -N-; y Z es -S-, -N(R¹⁴)- o -O-.

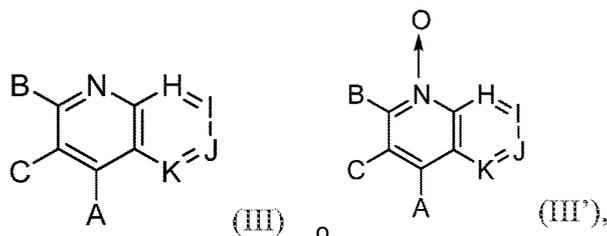
En un ejemplo, los compuestos de fórmula (II) o (II') tienen una fórmula estructural (IIb) o (IIb'),



25

o un tautómero, sal y/o solvato, en las que, W es -S-, -N(R¹¹)- o -O-; Y es -C(R¹²)- o -N-; y Z es -C(R¹³)- o -N-.

En un ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o (I') tienen una fórmula estructural (III) o (III'),



o un tautómero, sal y/o solvato de las mismas, en las que:

30 H es -C(R²¹)- o -N-;

I es -C(R²²)- o -N-;

J es -C(R²³)- o -N-;

K es -C(R²⁴)- o -N-;

R²¹ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, -OR²⁵;

R²² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, -OR²⁷;

- 5 R²³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -OR²⁹, -S(O)_fR²⁹, -OC(O)R²⁹, -NR²⁹R³⁰, -C(O)NR²⁹R³⁰, -CO₂R²⁹, -SO₂NR²⁹R³⁰, -NR²⁹SO₂R³⁰, -B(OR²⁹)(OR³⁰), -P(O)(OR²⁹)(OR³⁰) o -P(O)(R²⁹)(OR³⁰); R²⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -OR³¹, -S(O)_gR³¹, -OC(O)R³¹, -NR³¹R³², -C(O)NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -SO₂NR³¹R³², -NR³¹SO₂R³², -B(OR³¹)(OR³²), -P(O)(OR³¹)(OR³²) o -P(O)(R³¹)(OR³²); o como alternativa R²³ y R²⁴, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo; f y g son independientemente 0, 1 o 2; y
- 10 R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹ y R³² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o como alternativa R²⁵ y R²⁶, R²⁷ y R²⁸, R²⁹ y R³⁰ o R³¹ y R³², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo;
- 15 con la condición de que como máximo, dos de H, I, J y K son -N-.

- 20 En un ejemplo de fórmula (III), uno o dos de H, I, J y K son -N-.

En un ejemplo de fórmula (III), H es -N-, I es -C(R²²)-, J es -C(R²³)- y K es -C(R²⁴)-.

En un ejemplo de fórmula (III), H es -C(R²¹)-, I es -N-, J es -C(R²³)- y K es -C(R²⁴)-.

En un ejemplo de fórmula (III), H es -C(R²¹)-, I es -C(R²²)-, J es -N- y K es -C(R²⁴)-.

En un ejemplo de fórmula (III), H es -C(R²¹)-, I es -C(R²²), J es -C(R²³)- y K es -N-.

- 25 En un ejemplo de fórmula (III), H e I son -N-.

En un ejemplo de fórmula (III), H y J son -N-.

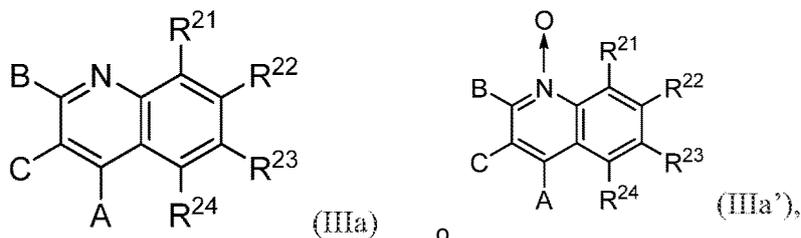
En un ejemplo de fórmula (III), H y K son -N-.

En un ejemplo de fórmula (III), I y J son -N-.

En un ejemplo de fórmula (III), I y K son -N-.

- 30 En un ejemplo de fórmula (III), J y K son -N-.

En un ejemplo, los compuestos de fórmula (III) o (III') tienen una fórmula estructural (IIIa) o (IIIa'),



o un tautómero, sal y/o solvato de las mismas.

En un ejemplo de fórmula (IIIa), dos o tres de R²¹, R²², R²³ y R²⁴ son hidrógeno.

- 35 En un ejemplo de fórmula (IIIa), R²¹ es hidrógeno; R²² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN o -OR²⁷; R²³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -CN, -OR²⁹, -S(O)_fR²⁹, -OC(O)R²⁹, -NR²⁹R³⁰, -C(O)NR²⁹R³⁰, -C(O)R²⁹, -CO₂R²⁹, -SO₂NR²⁹R³⁰ o -NR²⁹SO₂R³⁰; R²⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -CN, -OR³¹, -S(O)_gR³¹, -OC(O)R³¹, -NR³¹R³², -C(O)NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -SO₂NR³¹R³² o -NR³¹SO₂R³²; o como alternativa R²³ y R²⁴, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo; y R²⁷, R²⁹, R³⁰, R³¹ y R³² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o como alternativa R²⁵ y R²⁶, R²⁷ y R²⁸, R²⁹ y R³⁰ o R³¹ y R³², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo.
- 40

En un ejemplo de fórmula (IIIa), R²¹ y R²² son todos hidrógeno.

En un ejemplo: de Fórmula (IIIa), R²³ y R²⁴, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

5 En un ejemplo de fórmula (IIIa), R²³ y R²⁴, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido que contiene uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -R^a, halo, -O⁻, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, =S, -NR^cR^c, =NR^b, =N-OR^b, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R^b, -S(O)₂NR^b, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O⁻, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O⁻, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O⁻, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, en los que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a; y cada R^c es independientemente R^b o, como alternativa, los dos R^c pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o de diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S; o como alternativa, dos de los sustituyentes en el anillo cicloheteroalquilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En un ejemplo de fórmula (IIIa), R²¹, R²², R²³ y R²⁴ son todos hidrógeno.

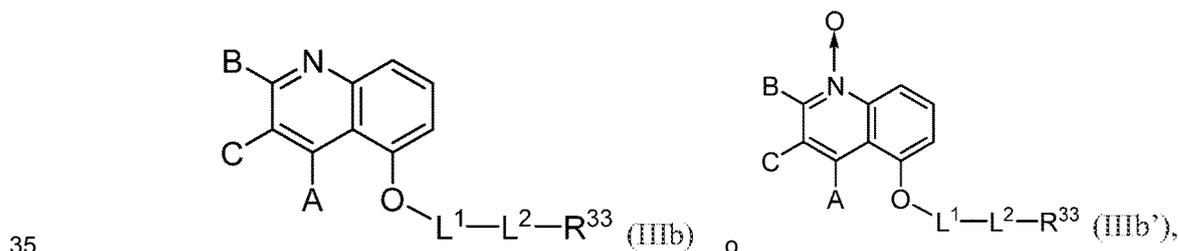
20 En un ejemplo de fórmula (IIIa), A es -OR¹, -NR¹C(O)R², -NHOR¹, -NR¹R², -NOR¹, -NR¹CO₂R², -NR¹C(O)NR²R³, -NR¹CSNR²R³ o -NR¹C(=NH)NR²R³.

En un ejemplo de fórmula (IIIa), C es -S(O)_bR⁷, SO₃R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -CO₂R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁷C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(S)NR⁸R⁹, -NR⁷C(=NH)NR⁸R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁷SO₂R⁸, -NR⁷SO₂NR⁸R⁹, -B(OR⁷)(OR⁸), -P(O)(OR⁷)(OR⁸) o -P(O)(R⁷)(OR⁸).

25 En un ejemplo de fórmula (IIIa), B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

30 En un ejemplo de fórmula (IIIa), tres de R²¹, R²², R²³ y R²⁴ son hidrógeno; A es -OR¹, -NR¹C(O)R², -NHOR¹, -NR¹R², -NR¹CO₂R², -NR¹C(O)NR²R³, -NR¹C(S)NR²R³ o -NR¹C(=NH)NR²R³; C es -S(O)_bR⁷, SO₃R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -CO₂R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁷C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(S)NR⁸R⁹, -NR⁷C(=NH)NR⁸R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁷SO₂R⁸, -NR⁷SO₂NR⁸R⁹, -B(OR⁷)(OR⁸), -P(O)(OR⁷)(OR⁸) o -P(O)(R⁷)(OR⁸) o tetrazol; B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de Fórmula (IIIa) o (IIIa') tienen una fórmula estructural (IIIb) o (IIIb'),



o un tautómero, sal y/o solvato; en las que

A es -NR¹R²;

B es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo;

C es -CO₂R⁷;

40 R¹, R² y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroarilalquilo;

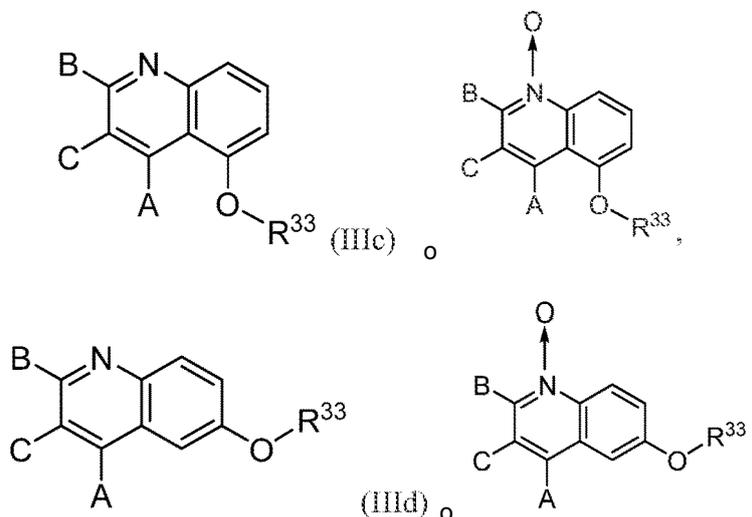
L¹ es alquileno o alquileno sustituido;

45 L² es -NR³⁴-, -O-, -S-, -NR¹⁴-C(O)-, -C(O)-NR³⁴-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NR³⁴-C(O)-O-, -O-C(O)-NR³⁴-, -NNR³⁴-C(O)-NR³⁵-, -O-C(O)-O-, heterociclileno-C(O)- o -(heterociclileno sustituido)-C(O)-;

R³³ es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

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

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



10 o un tautómero, sal y/o solvato; en las que R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

En una realización de fórmula (IIIc) o (IIIId), R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido.

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

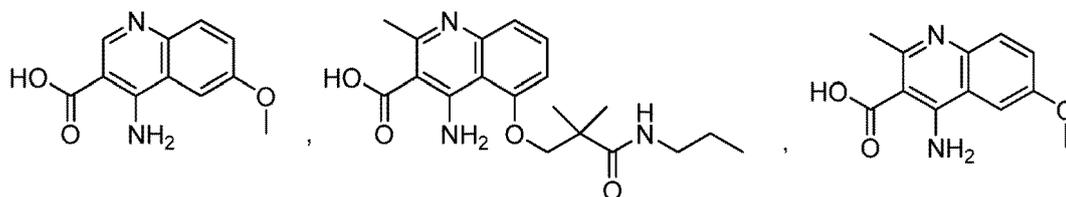
15 En una realización de Fórmula (IIIb), (IIIc) o (IIIId), C es $-S(O)_bR^7$, SO_3R^7 , $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(S)NR^8R^9$, $-NR^7C(=NH)NR^8R^9$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7SO_2R^8R^9$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$ o $-P(O)(R^7)(OR^8)$.

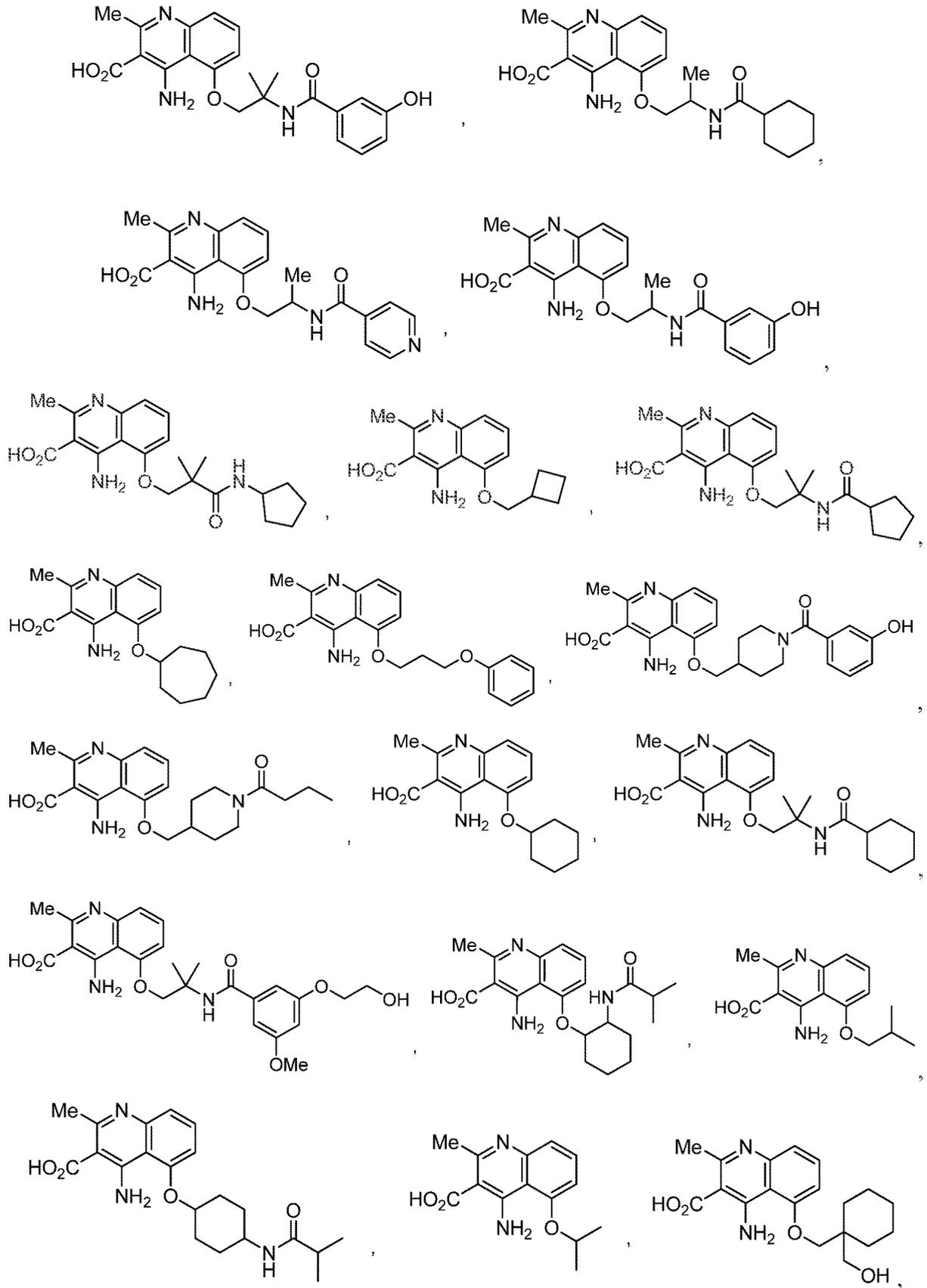
20 En una realización de Fórmula (IIIb), (IIIc) o (IIIId), B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo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

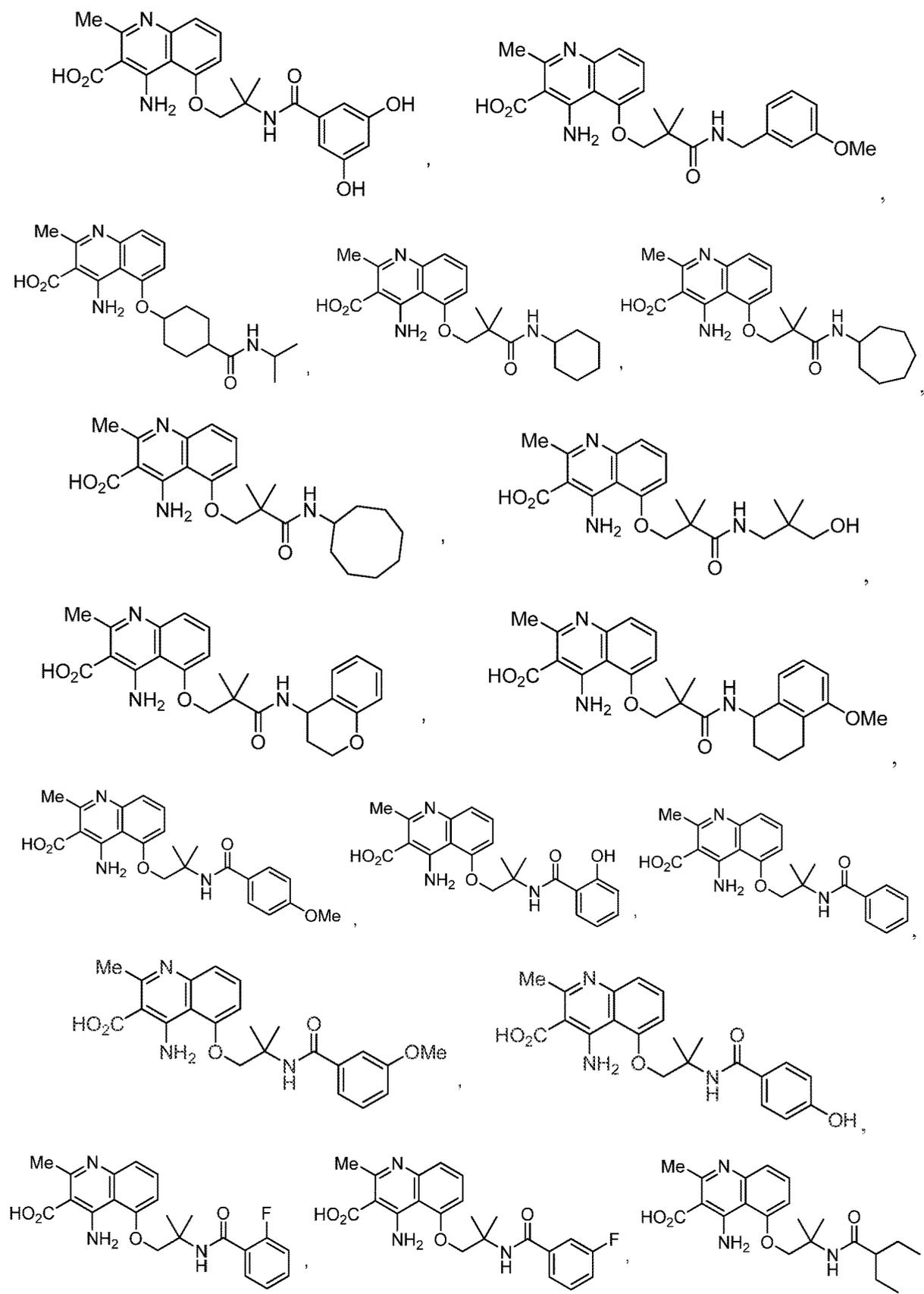
25 En una realización de Fórmula (IIIb), A es $-OR^1$, $-NHOR^1$ o $-NR^1R^2$; B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido; C es $-SO_3R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$ o $-P(O)(R^7)(OR^8)$; L^1 es alquilenos o alquilenos sustituidos; L^2 es $-NR^{34}$, $-O-$, $-NR^{34}C(O)-$, $-C(O)-NR^{34}$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, heterocicleno- $C(O)-$ o (heterocicleno sustituido)- $C(O)-$; R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.

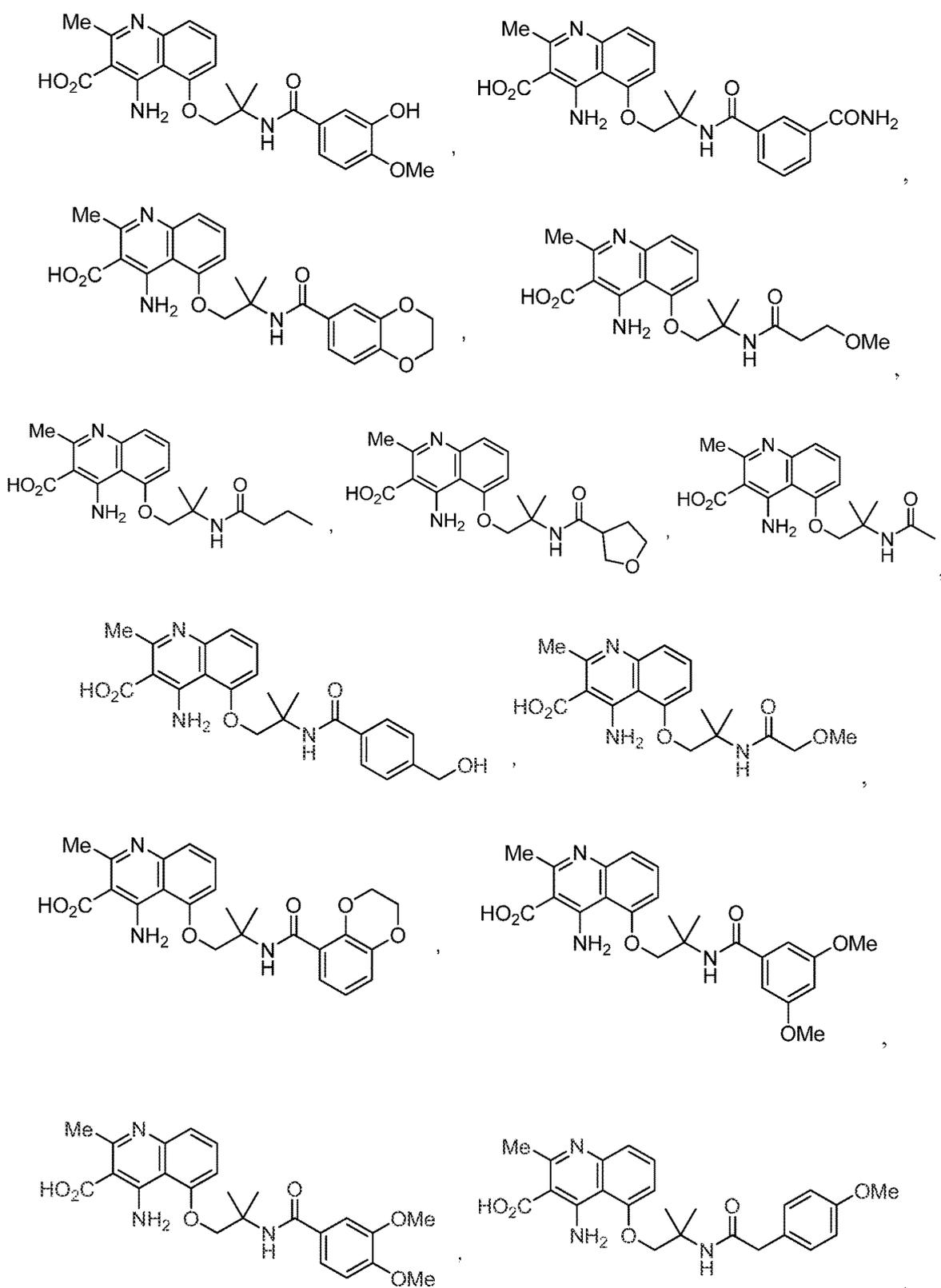
30 En una realización de fórmula (IIIc) o (IIIId), A es $-OR^1$, $-NHOR^1$ o $-NR^1R^2$; B es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido; C es $-SO_3R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-B(OR^7)(OR^8)$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$ o $-P(O)(R^7)(OR^8)$; R^{33} es alquilo, alquilo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

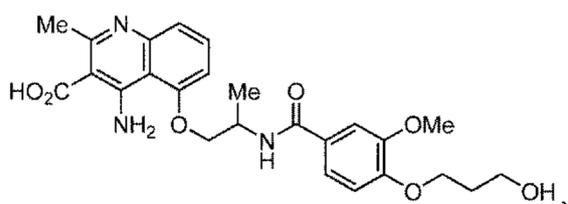
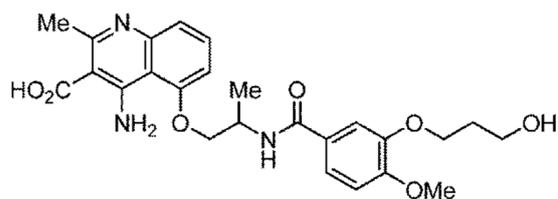
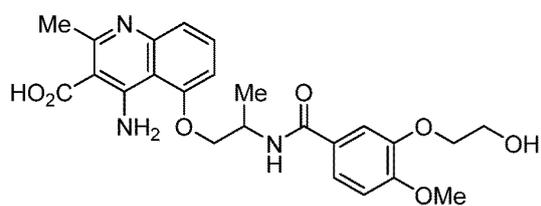
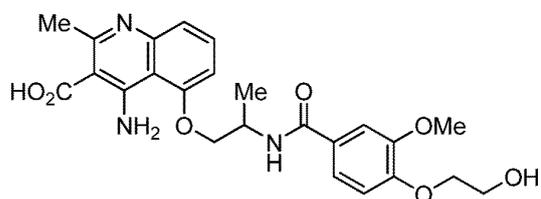
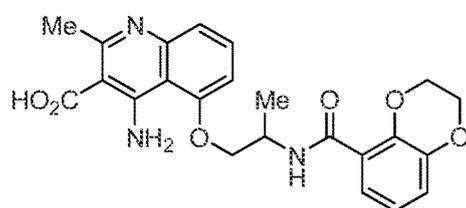
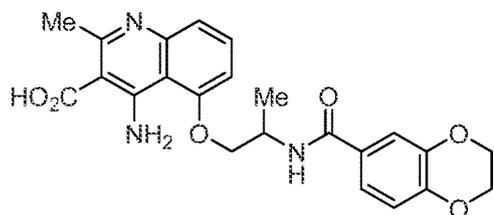
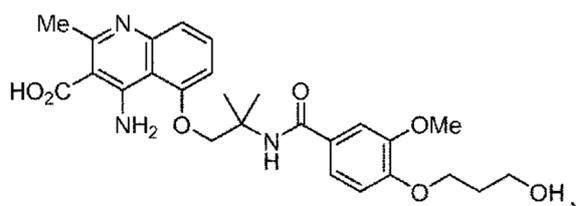
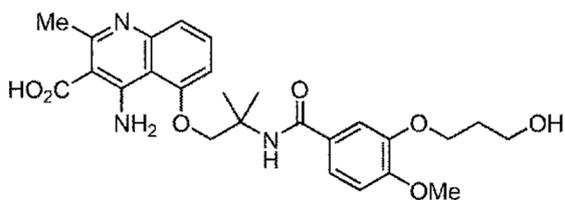
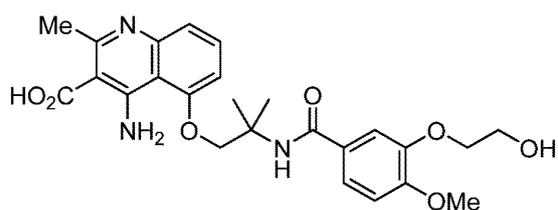
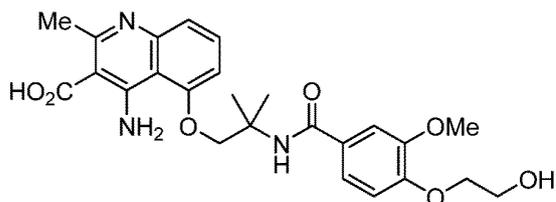
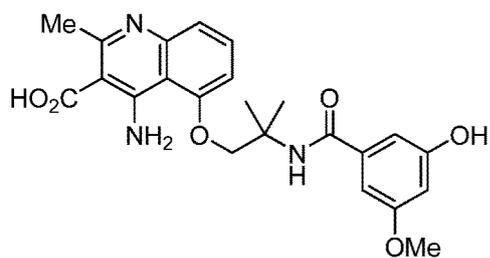
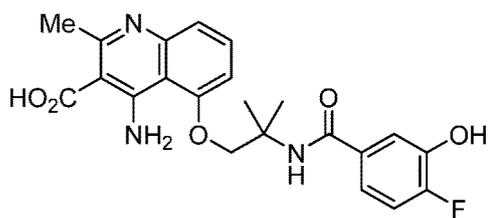
En algunos ejemplos específicos, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

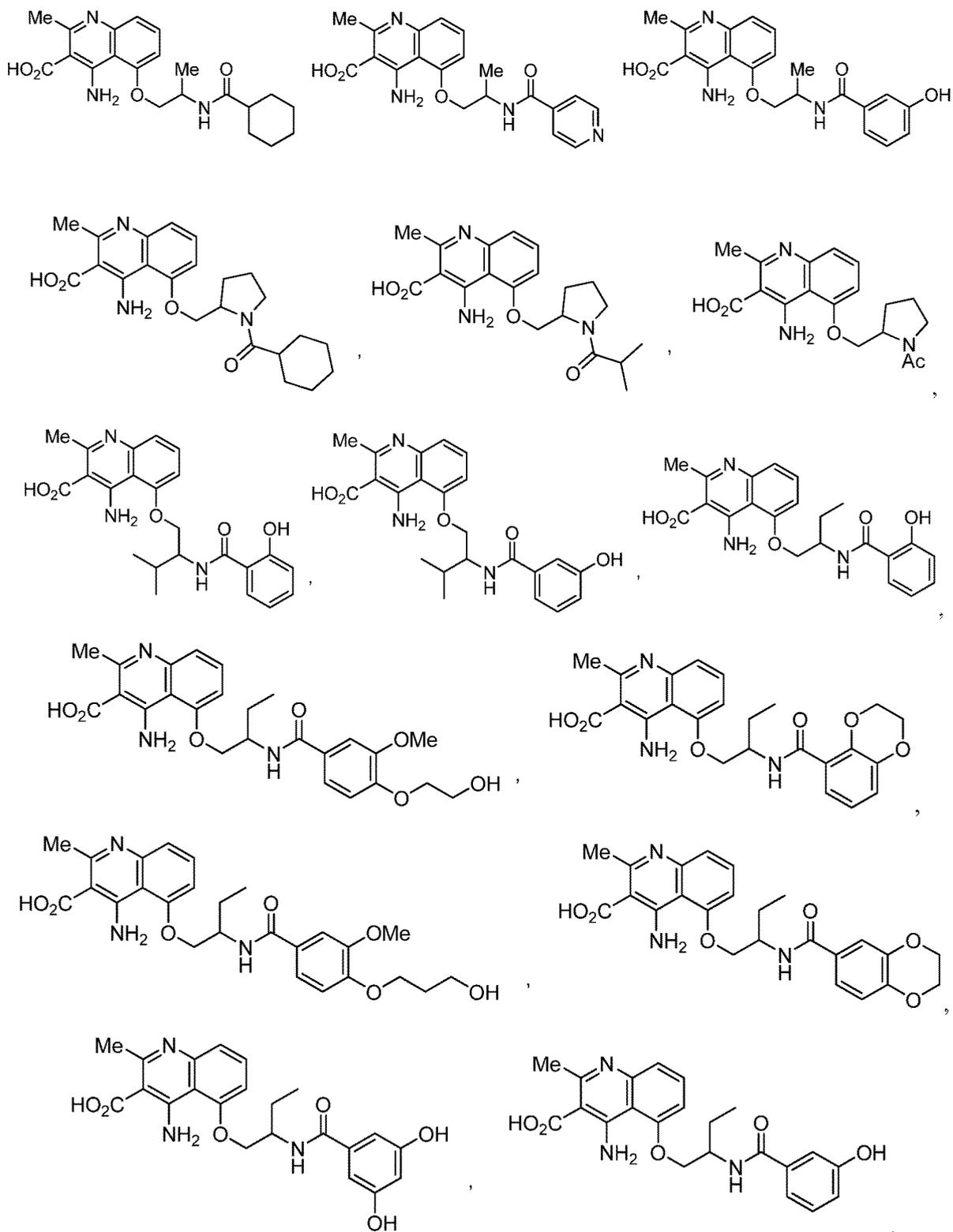


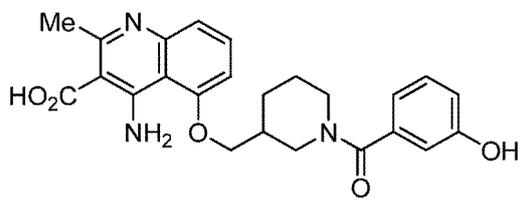
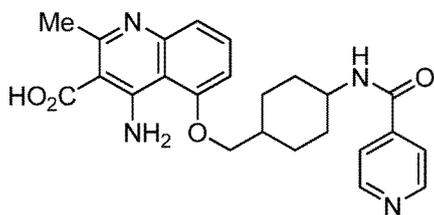
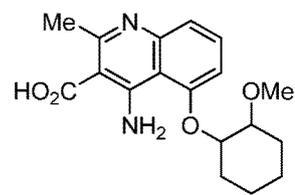
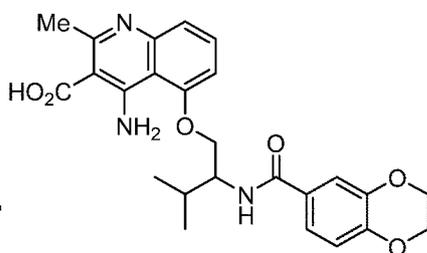
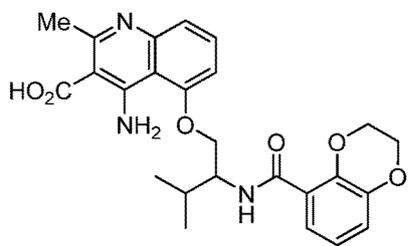
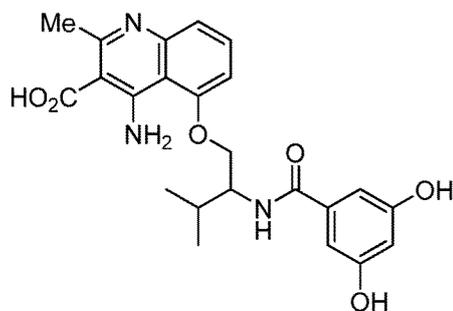
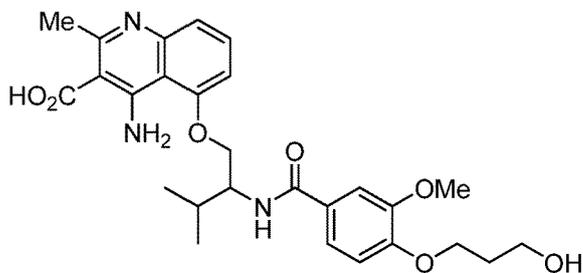
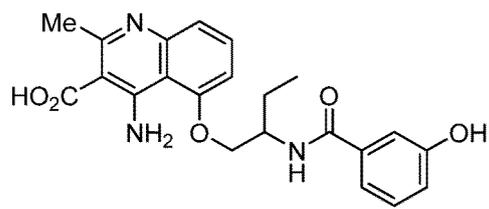
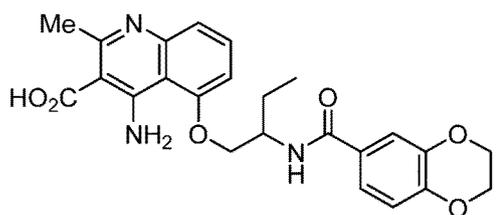
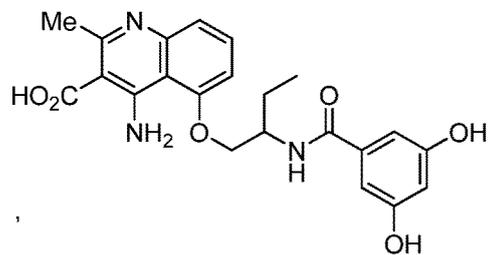
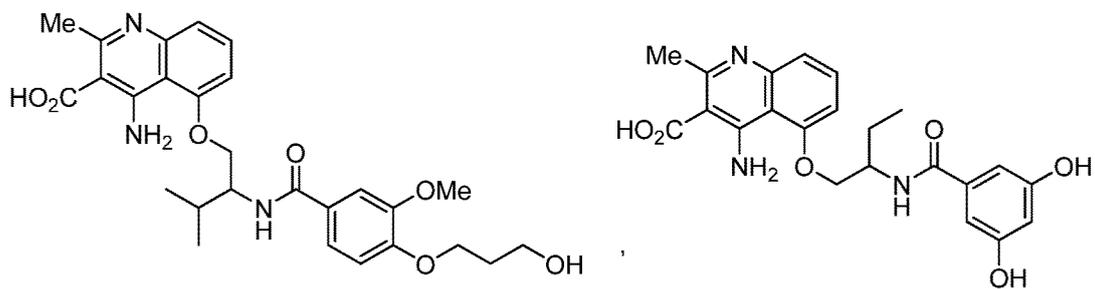




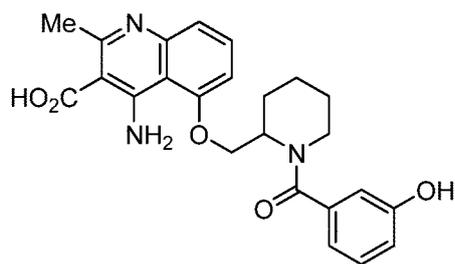


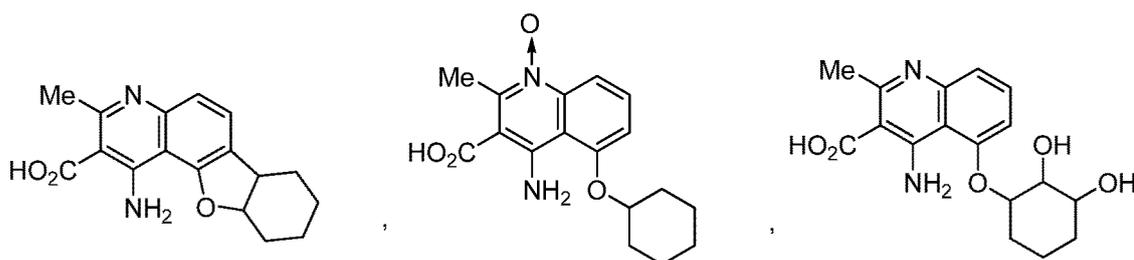






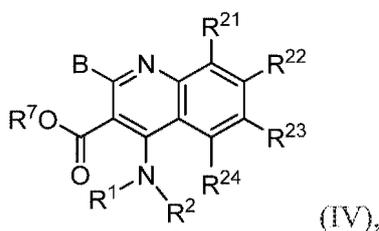
y





Los compuestos no incluidos por las reivindicaciones están a modo de referencia.

La presente descripción desvela un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (IV):



5 en la que

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

10 R¹, R² y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroarilalquilo; o como alternativa, R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo;

R²¹ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, -OR²⁵;

R²² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, -CN, -OR²⁷;

15 R²³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -OR²⁹, -S(O)_fR²⁹, -OC(O)R²⁹, -NR²⁹R³⁰, -C(O)NR²⁹R³⁰, -CO₂R²⁹, -SO₂NR²⁹R³⁰, -NR²⁹SO₂R³⁰, -B(OR²⁹)(OR³⁰), -P(O)(OR²⁹)(OR³⁰) o -P(O)(R²⁹)(OR³⁰);

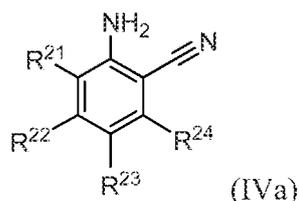
20 R²⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -OR³¹, -S(O)_gR³¹, -OC(O)R³¹, -NR³¹R³², -C(O)NR³¹R³², -C(O)R³¹, -CO₂R³¹, -SO₂NR³¹R³², -NR³¹SO₂R³², -B(OR³¹)(OR³²), -P(O)(OR³¹)(OR³²) o -P(O)(R³¹)(OR³²); o como alternativa R²³ y R²⁴, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo;

25 f y g son independientemente 0, 1 o 2; y

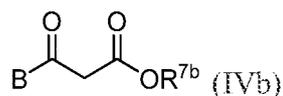
R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹ y R³² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o como alternativa R²⁵ y R²⁶, R²⁷ y R²⁸, R²⁹ y R³⁰ o R³¹ y R³², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo sustituido o cicloheteroalquilo.

30

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



con un compuesto de Fórmula (IVb):



5 en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente anhidro y no polar; en la que R^{7b} es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroarilalquilo; y R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} , son los mismos que se definen en la fórmula (IV).

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

10 Por "ácido de Lewis", se refiere a un compuesto que es un aceptor de pares de electrones y, por lo tanto, puede reaccionar con una base de Lewis base para formar un aducto de Lewis, compartiendo el par de electrones proporcionado por la base de Lewis. Un ejemplo ilustrativo es el de la reacción de trimetilboro (ácido de Lewis) y amoniaco (base de Lewis) para dar el aducto Me_3BNH_3 . El ácido de Lewis adecuado para la reacción de los compuestos de las fórmulas (IVa) y (IVb) puede ser cualquier ácido de Lewis conocido por un experto en la técnica.

15 En una realización específica, el ácido de Lewis es un haluro metálico, por ejemplo, cloruro estánico, trihaluros de boro o cloruro de aluminio.

Los disolventes para llevar a cabo reacciones químicas se pueden clasificar ampliamente en dos categorías: polar y no polar. En general, la constante dieléctrica del disolvente proporciona una medida aproximada de la polaridad de un disolvente. Los disolventes con una constante dieléctrica de menos de 15 generalmente se consideran no polares.

20 Los ejemplos de disolventes no polares incluyen, pero sin limitación, pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, cloroformo, éter dietílico y una combinación de los mismos.

En un ejemplo del procedimiento, la reacción del compuesto de fórmula (IVa) y el compuesto de fórmula (IVb) se lleva a cabo, al menos en parte, a una temperatura de aproximadamente 60°C o mayor. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente en parte y a una temperatura de aproximadamente 60°C o más en parte. En un ejemplo, la temperatura de aproximadamente 60°C o mayor es una temperatura de aproximadamente 70°C o mayor; en otro ejemplo, la temperatura de aproximadamente 60°C o mayor es una temperatura de aproximadamente 80°C o mayor; en otro ejemplo, la temperatura de aproximadamente 60°C o mayor es una temperatura de aproximadamente 90°C o mayor; en otro ejemplo, la temperatura de aproximadamente 60°C o mayor es una temperatura de aproximadamente 100°C o mayor; en otro ejemplo, la temperatura de aproximadamente 60°C o mayor es una temperatura por debajo de 130°C .

30

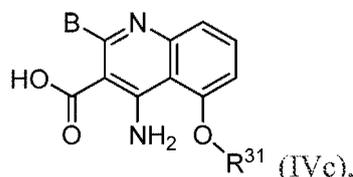
En un ejemplo de fórmula (IV), R^1 , R^2 y R^7 son hidrógeno.

En un ejemplo de fórmula (IV), B es alquilo o alquilo sustituido.

En un ejemplo de fórmula (IV), R^{24} es $-\text{OR}^{31}$ y R^{31} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

35

En un ejemplo, el compuesto de fórmula (IV) se representa por la fórmula (IVc):



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

Composiciones

40 Los presentes compuestos se pueden usar en uno o más procedimientos de la presente invención, por ejemplo, para modular o potenciar el sabor dulce. En general, los compuestos de la presente invención, de forma individual o en combinación, se pueden proporcionar en una composición, tal como, por ejemplo, una composición ingerible.

Los compuestos de fórmula (I) y sus diversos subgéneros y sus sales y solvatos, preferentemente deben ser comestiblemente aceptables, por ejemplo, considerados adecuados para su consumo en alimentos o bebidas desde la perspectiva de dar a las composiciones comestibles no modificadas un sabor dulce mejorado y/o placentero, y no deben ser significativamente tóxicos ni provocar efectos toxicológicos o farmacológicos desagradables o indeseables

45

en un animal o ser humano en las concentraciones habituales a las que se emplean como agentes saborizantes para las composiciones comestibles.

El procedimiento típico para demostrar que un compuesto saborizante es comestiblemente aceptable es que el compuesto sea ensayado y/o evaluado por un Expert Panel de la Flavor and Extract Manufacturers Association y declarado como que es "Generalmente Reconocido Como Seguro" ("GRAS"). El procedimiento de evaluación de la FEMA/GRAS para los compuestos saborizantes es complejo pero bien conocido por los expertos en la materia de las técnicas de preparación de productos alimenticios, tal como se analiza en Smith, y col. en un artículo titulado "GRAS Flavoring Substances 21," Food Technology, 57(5), págs. 46-59, mayo de 2003.

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

Los edulcorantes conocidos o artificiales habitualmente usados para su uso en dichas combinaciones de edulcorantes incluyen pero sin limitación a los edulcorantes sacáridos habituales, por ejemplo, sacarosa, fructosa, glucosa y composiciones edulcorantes que comprenden azúcares naturales, tales como jarabe de maíz (incluyendo el jarabe de maíz alto en fructosa) u otros jarabes o concentrados edulcorantes derivados de fuentes naturales de frutas y verduras, edulcorantes semisintéticos de "alcohol de azúcar" tales como eritritol, isomalta, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltodextrina y similares y edulcorantes artificiales tales como aspartamo, sacarina, acesulfamo-K, ciclamato, sucralosa y alitame. Los edulcorantes también incluyen ácido ciclámico, mogrósido, tagatosa, maltosa, galactosa, manosa, sacarosa, fructosa, lactosa, neotame y otros derivados del aspartamo, glucosa, D-triptófano, glicina, maltitol, lactitol, isomalta, jarabe de glucosa hidrogenada (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), esteviósido, rebaudiósido A y otros glucósidos dulces basados en *Stevia*, carrelame y otros edulcorantes a base de guanidina, etc. El término "edulcorantes" también incluye combinaciones de edulcorantes tal como se desvela en el presente documento.

En una realización, el presente compuesto se añade a una composición no comestible o un producto no comestible, tal como suplementos, nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (por ejemplo, cualquier alimento fresco o procesado del que se reivindica que tiene propiedades de promoción de la salud y/o prevención de enfermedades más allá de la función nutricional básica de proporcionar nutrientes), productos farmacéuticos y de venta libre, productos de cuidado oral tales como dentífricos y enjuagues bucales, productos cosméticos tales como bálsamos labiales endulzados y otros productos de cuidado personal que usan sacarosa, sucralosa y/o otros edulcorantes.

En general, los productos de venta libre (OTC) y los productos de higiene oral se refieren a productos para uso doméstico y/o personal que se pueden vender sin receta y/o sin una visita a un profesional médico. Los ejemplos de productos OTC incluyen, pero sin limitación, vitaminas y suplementos dietéticos; analgésicos tópicos y/o anestésicos; remedios para la tos, el resfriado y las alergias; antihistaminas y/o remedios para la alergia y combinaciones de los mismos. Las vitaminas y suplementos dietéticos incluyen, pero sin limitación vitaminas, suplementos dietéticos, tónicos/bebidas nutritivas embotelladas, vitaminas específicas infantiles, suplementos dietéticos, cualquier otro producto relacionado o que proporcione nutrición y combinaciones de los mismos. Los analgésicos y/o anestésicos tópicos incluyen cualquier crema/pomada/gel tópico usado para aliviar dolores y molestias superficiales o profundos, por ejemplo dolor muscular; gel de dentición; parches con ingredientes analgésicos y combinaciones de los mismos. Los remedios para la tos, el resfriado y las alergias incluyen, pero sin limitación descongestivos, remedios para la tos, preparaciones faríngeas, pastelería medicada, antihistaminas remedios para tos específica infantil, resfriado y alergia; y productos de combinación. Las antihistaminas y/o remedios para la alergia, pero sin limitación cualquier tratamiento sistémico para fiebre del heno, alergias nasales, picaduras y mordeduras de insectos. Los ejemplos de productos de higiene oral incluyen, pero sin limitación tiras de limpieza bucal, pasta de dientes, cepillos de dientes, colutorios /enjuagues dentales, cuidado dental, ambientadores bucales, blanqueadores de dientes caseros y seda dental.

En otra realización, los presentes compuestos se añaden a los productos o formulaciones alimenticios o de bebidas. Los ejemplos de productos o formulaciones alimenticios y de bebidas incluyen, pero sin limitación recubrimientos dulces, glaseados o esmaltes para productos comestibles o cualquier entidad incluida en la categoría de sopas, la categoría de alimentos procesados secos, la categoría de bebidas, la categoría de comida preparada, la categoría de alimentos enlatados o conservados, la categoría de alimentos procesados congelados, la categoría de alimentos procesados refrigerados, la categoría de aperitivos, la categoría de productos horneados, la categoría de confitería, la categoría de productos lácteos, la categoría de helados, la categoría de alimentos sustitutos, la categoría de pastas y fideos y la categoría de salsas, aderezos y condimentos, la categoría de alimentos para bebés y/o la categoría de untables.

En general, la categoría de sopas se refiere a sopa enlatada/conservada, deshidratada, instantánea, refrigerada, UHT y congelada. Para el fin de esta definición sopa o sopas significa una comida preparada a partir de carne, ave, pescado, verduras, cereales, fruta y otros ingredientes, cocinados en un líquido que puede incluir piezas visibles de algunos o todos estos ingredientes. Puede ser clara (como un caldo) o espesa (como una sopa), suave, en puré o en trozos, lista para servir, semicondensada o condensada y puede servirse fría o caliente, como primer plato o como plato principal de una comida o como un bocado entre comidas (sorbido como una bebida). La sopa puede usarse como un

ingrediente para preparar otros componentes alimenticios que pueden variar desde caldos (consomé) hasta salsas (sopas a base de crema o queso).

5 "Categoría de alimentos deshidratados y culinarios" normalmente significa: (i) Productos de ayuda para cocinar tales como: polvos, gránulos, pastas, productos líquidos concentrados, incluyendo caldo concentrado, caldo y productos similares al caldo en cubos prensados, en forma de comprimidos o polvos o granulados, que se venden por separado como un producto acabado o como un ingrediente con un producto, salsas y mezclas de recetas (independientemente de la tecnología); (ii) Productos de soluciones de comidas tales como: sopas deshidratadas y liofilizadas, incluyendo mezclas de sopas deshidratadas, sopas instantáneas deshidratadas, sopas deshidratadas listas para cocinar, preparaciones deshidratadas o normales de platos preparados, comidas y platos individuales, incluyendo platos de pasta, patatas y arroz; y (iii) productos de embellecimiento de alimentos tales como: condimentos, adobos, aliños para ensaladas, ingredientes para ensaladas, formulaciones para mojar, empanadas, mezclas de masas, untables no perecederos, salsas de barbacoa, mezclas de recetas líquidas, concentrados, salsas o mezclas de salsas, incluyendo mezclas de recetas para ensalada, vendidos como producto final o como un ingrediente con un producto, ya sea deshidratados, líquidos o congelados.

15 La categoría de bebidas normalmente significa bebidas, mezclas y concentrados de bebidas, incluyendo pero sin limitación, bebidas carbonatadas y no carbonatadas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, bebidas listas para beber, formulaciones concentradas líquidas para preparar bebidas como refrescos y mezclas precursoras de bebidas en polvo seco. La categoría de bebidas también incluye las bebidas alcohólicas, los refrescos, bebidas deportivas, bebidas isotónicas y bebidas calientes. Las bebidas alcohólicas incluyen, pero sin limitación, cerveza, sidra/perry, bebidas alcohólicas con sabores, vino y licores. Los refrescos incluyen, pero sin limitación, carbonatos, tales como carbonatos de cola y no de cola; jugos de fruta, tales como zumo, néctares, bebidas de jugos y bebidas con sabor a fruta; agua embotellada, que incluye agua con gas, agua de manantial y agua purificada/de mesa; bebidas funcionales, que pueden estar carbonatadas y naturales e incluir bebidas o elixires deportivos o energéticos; concentrados, tal como concentrados en líquido y en polvo en una medida lista para beber. Las bebidas, tanto frías como calientes, incluyen, pero sin limitación, café o café helado, tales como un café recién hecho, instantáneo o combinado; té o té helado, tal como té negro, verde, blanco, oolong y con sabores; y otras bebidas que incluyen polvos, gránulos, bloques o comprimidos a base de sabor, malta o plantas, mezclados con leche o agua.

30 La categoría de aperitivos normalmente se refiere a cualquier alimento que puede ser una comida informal ligera, incluyendo, pero sin limitación aperitivos dulces y salados y barritas de cereal. Los ejemplos de aperitivos incluyen, pero sin limitación, aperitivos de fruta, patatas fritas, aperitivos extruidos, tortita/chips de maíz, palomitas de maíz, pretzels, nueces y otros aperitivos dulces y salados. Los ejemplos de barras de cereal incluyen, pero sin limitación barras de granola/muesli, barritas de desayuno, barritas energéticas, barritas de fruta y otras barritas de cereales.

35 La categoría de productos horneados habitualmente se refiere a cualquier producto comestible cuyo procedimiento de preparación implica exposición a calor a o luz solar excesiva. Los ejemplos de productos horneados incluyen, pero sin limitación, pan de molde, bollos, cookies, magdalenas, cereal, pasteles tostados, pastas, gofres, tortillas, galletas, pasteles, bagels, tartas, quiches, bizcocho, cualquier alimento horneado y cualquier combinación de los mismos.

La categoría de helado habitualmente se refiere a postre helado que contiene crema y azúcar y saborizante. Los ejemplos de helado incluyen, pero sin limitación: helado de impulso; helado para llevar a casa; yogur helado y helado artesanal; helado de soja, avena, frijol (por ejemplo, frijol rojo y frijol mungo) y helados a base de arroz.

40 La categoría de la confitería habitualmente se refiere a productos comestibles que son dulces al gusto. Los ejemplos de repostería incluyen, pero sin limitación golosinas, gelatinas, repostería de chocolate, repostería de azúcar, gomas y similares y cualquier combinación de productos.

45 La categoría de alimentos sustitutivos habitualmente se refiere a cualquier alimento que pretende reemplazar los alimentos normales, en particular para personas que problemas de salud o estado físico. Los ejemplos de alimentos sustitutivos incluyen, pero sin limitación productos de adelgazamiento y de convalecencia.

50 La categoría de comida preparada en general se refiere a cualquier comida que puede ser servida como comida sin procesamiento o preparación extensos. La comida preparada incluye productos a los que el fabricante ha añadido "ayudas" a la receta, que dan como resultado un alto grado de preparación, finalización y conveniencia. Los ejemplos de comida preparada comprenden, pero sin limitación, comida preparada enlatada/conservada, congelada, deshidratada, refrigerada; mezclas de cenas; pizza congelada; pizza refrigerada; y ensaladas preparadas.

La categoría pastas y fideos incluye cualquier pasta y/o fideo incluyendo, pero sin limitación pasta enlatada, secada y refrigerada/fresca; y fideos sencillos, instantáneos, refrigerados, congelados y de aperitivo.

55 La categoría de alimentos enlatados/conservados incluye, pero sin limitación, alimentos y productos alimenticios enlatados/conservados, pescado/marisco, verduras, tomates, frijoles, fruta, alimentos preparados, sopa, pasta y otros alimentos enlatados/conservados.

La categoría alimentos procesados congelados incluye, pero sin limitación, carne roja procesada congelada, aves procesadas, pescado/marisco procesado, verduras procesadas, sustitutos cárnicos, patatas procesadas, productos

de panadería, postres, alimentos preparados, pizza, sopa, fideos y otros alimentos congelados.

La categoría de alimentos procesados secos incluye, pero sin limitación, arroz, mezclas de postres, alimentos preparados secos, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos sencillos y fideos instantáneos.

5 La categoría de alimentos procesados refrigerados incluye, pero sin limitación, carnes procesadas refrigeradas, productos de pescado y marisco procesados, kits de almuerzo, frutas frescas cortadas, alimentos preparados, pizza, ensaladas preparadas, sopa, pasta fresca y fideos.

10 La categoría de salsas, aderezos y condimentos incluye, pero sin limitación pastas y purés de tomate, caldo/cubos de caldo, hierbas y especias, glutamato monosódico (GMS), salsas de mesa, salsas a base de soja, salsas para pasta, salsas procesadas/cocinadas, salsas secas/mezclas en polvo, ketchup, mayonesa, mostaza, aliños para ensaladas, vinagretas, formulaciones para mojar, productos encurtidos y otras salsas, aderezos y condimentos.

La categoría de alimentos infantiles incluye, pero sin limitación, fórmulas lácteas o a base de soja; y comida infantil preparada, seca y otras.

La categoría de untables incluye, pero sin limitación, mermeladas y conservas, miel, untables de chocolate, untables a base de nueces y untables a base de levadura.

15 La categoría de productos lácteos habitualmente se refiere a productos comestibles producidos a partir de leche de mamíferos. Los ejemplos de productos lácteos incluyen, pero sin limitación, productos de leche para beber, queso, yogur y bebidas lácteas agrias y otros productos lácteos.

Otros ejemplos de composiciones comestibles, en particular productos o formulaciones alimenticios o de bebidas, se proporcionan a continuación. Las composiciones comestibles a modo de ejemplo incluyen una o más de golosinas, confitería de chocolate, tabletas, barras de chocolate, barras de chocolate pequeñas/perlas de chocolate embolsadas, surtidos en caja, surtidos estándar en caja, miniaturas recubiertas, chocolate de temporada, chocolates con juguetes, alfajores, u otra confitería de chocolate, mentas, mentas estándar, mentas fuertes, dulces cocinados, pastillas, gomas, gominolas y chicles, toffees, caramelos y turrón, pastelería medicada, piruletas, regaliz, otra confitería de azúcar, chicles, goma de mascar, chicles edulcorados, chicles sin azúcar, chicle normal, chicle para pompas, pan, pan empaquetado/industrial, pan no empaquetado/artesanal, pastas, bizcochos, bizcochosempaquetados/industriales, bizcochos no empaquetados/industriales, cookies, galletas recubiertas de chocolate, galletas sándwich, galletas rellenas, galletas con sabores y crackers, sustitutos de pan, cereales de desayuno, cereales de rte, cereales de desayuno familiares, copos de cereal, muesli, otros cereales, cereales de desayuno infantiles, cereales calientes, helado, helado de impulso, porción individual de helado de leche, porción individual de helado de hielo, paquete de helados de leche, paquete de helados de hielo, helado para llevar a casa, helado de leche para llevar a casa, postres de helado, helado en tarrina, helado de hielo para llevar a casa, yogur helado, helado artesanal, productos lácteos, leche, leche fresca/pasteurizada, leche entera fresca/pasteurizada, leche semidesnatada fresca/pasteurizada, leche de larga duración/uht, leche entera de larga duración /uht, leche semidesnatada de larga duración/uht, leche desnatada de larga duración/uht, leche de cabra, leche condensada/evaporada, leche condesada sencilla/evaporada, con sabores, funcional y otras leches condensadas, bebidas con sabor a leche, bebidas lácteas solo con sabor a leche, bebidas con sabor a leche con zumo de frutas, leche de soja, bebidas de leche agria, bebidas de productos lácteos fermentados, cremas no lácteas para el café, leche en polvo, bebidas con sabor a leche en polvo, crema, queso, queso procesado, queso procesado para untar, queso procesado no para untar, queso sin procesar, queso sin procesar para untar, queso fuerte, queso fuerte empaquetado, queso fuerte sin empaquetar, yogur, yogur natural normal, yogur con sabores, yogur con frutas, yogur probiótico, yogur para beber, yogur normal para beber, yogur probiótico para beber, postres refrigerados y de larga duración, postres a base de lácteos, postres a base de soja, aperitivos refrigerados, queso fresco y batido, queso fresco y batido normal, queso fresco y batido con sabores, queso fresco y batido salado, aperitivos dulces y salados, aperitivos de fruta, patatas fritas, aperitivos extruidos, tortita/chips de maíz, palomitas de maíz, pretzels, nueces, otros aperitivos dulces y salados, barras de cereales, barras de granola, barritas de desayuno, barritas energéticas, barras de frutas, otras barras de cereales, productos alimenticios sustitutivos, productos de adelgazamiento, bebidas para convalecencia, alimentos preparados, alimentos preparados enlatados, alimentos preparados congelados, alimentos preparados secos, alimentos preparados refrigerados, mezclas de cena, pizza congelada, pizza refrigerada, sopa, sopa enlatada, sopa deshidratada, sopa instantánea, sopa refrigerada, sopa caliente, sopa congelada, pasta, pasta enlatada, pasta seca, pasta refrigerada/fresca, fideos, fideos normales, fideos instantáneos, fideos instantáneos en taza/tazón, fideos instantáneos embolsados, fideos refrigerados, fideos de aperitivo, alimento enlatado, carne y productos cárnicos enlatados, pescado/marisco enlatado, verduras enlatadas, tomates enlatados, judías enlatadas, fruta enlatada, alimentos preparados enlatados, sopa enlatada, pasta enlatada, otros alimentos enlatados, comida congelada, carne roja procesada congelada, aves procesadas congeladas, pescado/marisco procesado congelado, verduras procesadas congeladas, sustitutos cárnicos congelados, patatas congeladas, patatas fritas horneadas, otros productos de patata horneados, patatas congeladas no horneadas, productos de panadería congelados, postres congelados, comidas preparadas congeladas, pizza congelada, sopa congelada, fideos congelados, otras alimentos congelados, alimentos secos, mezclas de postres, alimentos preparados secos, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos normales, fideos instantáneos, fideos instantáneos en taza/tazón, fideos instantáneos embolsados, alimento refrigerado, carnes procesadas refrigeradas, productos de pescado/marisco refrigerados, pescados procesados refrigerados, pescado rebozado refrigerado,

5 pescado ahumado refrigerado, kits de almuerzo refrigerados, alimentos preparados refrigerados, pizza refrigerada, sopa refrigerada, pasta refrigerada/fresca, fideos refrigerados, aceites y grasas, aceite de oliva, aceite vegetal y de semillas, grasas para cocinar, mantequilla, margarina, aceites y grasas untables, aceites y grasas untables funcionales, salsas, aderezos y condimentos, pastas y purés de tomate, caldo/cubos de caldo, cubos de caldo, 5 gránulos de salsa, caldos y fondos líquidos, hierbas y especias, salsas fermentadas, salsas a base de soja, salsas para pasta, salsas procesadas, salsas secas/mezclas en polvo, ketchup, mayonesa, mayonesa normal, mostaza, aliños para ensaladas, aliños normales para ensalada, aliños bajos en grasa para ensalada, vinagretas, formulaciones para mojar, encurtidos, otras salsas, aderezos y condimentos, alimentos infantiles, fórmulas lácteas, fórmulas lácteas normales, fórmulas lácteas de continuación, fórmulas lácteas para niños pequeños, fórmulas lácteas hipoalergénicas, 10 alimentos infantiles preparados, alimentos infantiles secos, otros alimentos infantiles, untables, mermeladas y conservas, miel, untables de chocolate, untables a base de nueces y untables a base de levadura. Las composiciones comestibles ejemplares también incluyen confitería, productos de panadería, helados, productos lácteos, aperitivos dulces y salados, barras de cereales, productos alimenticios sustitutivos, alimentos preparados, sopas, pastas, fideos, alimentos enlatados, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, aceites y grasas, alimentos 15 infantiles o untables o una mezcla de los mismos. Las composiciones comestibles ejemplares también incluyen cereales de desayuno, bebidas dulces o composiciones concentradas sólidas o líquidas para preparar bebidas, ideales para permitir la reducción en la concentración de los edulcorantes sacáridos o edulcorantes artificiales conocidos anteriormente.

20 Normalmente al menos una cantidad moduladora del receptor de dulce, una cantidad moduladora del ligando del receptor de dulce, una cantidad moduladora del sabor dulce, una cantidad del agente saborizante dulce o una cantidad potenciadora del sabor dulce de uno o más de los presentes compuestos se añadirá a la composición ingerible, opcionalmente en presencia de edulcorantes conocidos, por ejemplo, de modo que la composición ingerible modificada con sabor dulce tiene un sabor dulce aumentado en comparación la composición ingerible preparada sin los 25 compuestos de la presente invención, según lo juzgado por seres humanos o animales en general o, en el caso de formulaciones testadas, según lo juzgado por una mayoría en un panel de al menos ocho probadores de sabor humanos, mediante procedimientos habitualmente conocidos en la técnica.

La concentración del agente saborizante dulce necesitada para modular o mejorar el sabor de la composición ingerible dependerá, por supuesto, de muchas variables, incluyendo el tipo específico de composición ingerible y sus distintos 30 ingredientes, especialmente en presencia de otros agentes saborizantes dulces conocidos y las concentraciones de los mismos, la variabilidad genética natural y las preferencias individuales y las condiciones de salud de diversos seres humanos que prueban las composiciones y el efecto subjetivo del compuesto particular en el gusto de dichos compuestos quimiosensoriales.

Una aplicación de los presentes compuestos es para modular (inducir, potenciar o inhibir) el sabor dulce u otras 35 propiedades de sabor de otros saborizantes dulces naturales o sintéticos y las composiciones ingeribles fabricadas a partir de los mismos. En una realización, los compuestos de la presente invención se usan o proporcionan en su o sus concentraciones de potenciación del ligando. Por ejemplo, habitualmente se requiere un amplio pero también bajo rango de los compuestos o entidades de la presente invención, es decir, de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm o rangos alternativos más ajustados de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 10 ppm, de 40 aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 5 ppm o de aproximadamente 0,02 ppm a aproximadamente 2 ppm o de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 1 ppm.

En una realización, la presente invención proporciona una composición potenciadora del sabor dulce. La composición potenciadora del sabor dulce comprende un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para proporcionar dulzura, por ejemplo, cantidad potenciadora del sabor dulce junto con una primera cantidad de 45 edulcorante, en la que la dulzura es mayor que la dulzura proporcionada por la primera cantidad de edulcorante sin en compuesto.

En una realización, la presente invención proporciona una composición ingerible que comprende la composición potenciadora del sabor dulce de la presente invención. En ciertas realizaciones, la presente composición ingerible está 50 en forma de un producto alimenticio o bebida, una composición farmacéutica, un producto nutricional, un suplemento dietético, medicación de venta libre o producto de cuidado oral.

En una realización, la presente invención proporciona una composición edulcorante sustitutiva que comprende uno o más compuestos de la presente invención en una cantidad eficaz para proporcionar dulzura, por ejemplo, a una concentración mayor que su concentración de potenciación del ligando en ausencia de un edulcorante, por ejemplo, 55 sacarosa, distinto del presente o de los presentes compuestos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos del presente documento en una formulación aromatizante concentrada, por ejemplo, adecuada para el posterior procesamiento para producir un producto listo para su uso (es decir, listo para servir). Por "una formulación aromatizante concentrada", se refiere a una formulación que debe reconstituirse con uno o más medios diluyentes para convertirse en una composición lista para su uso. La expresión "composición lista para su uso" se usa en el presente documento de manera intercambiable 60 con "composición ingerible", la cual se refiere a cualquier sustancia que, o bien sola o junto con otra sustancia, puede

tomarse por vía oral, ya sea o no para consumo. En una realización, la composición lista para su uso incluye una composición que puede ser consumida directamente por un ser humano o un animal. La formulación aromatizante concentrada se usa habitualmente mezclándola o diluyéndola mediante uno o más medios diluyentes, por ejemplo, cualquier producto o ingrediente consumible o ingerible, para impartir o modificar uno o más sabores al medio diluyente. Tal procedimiento de uso a menudo se denomina reconstitución. La reconstitución se puede llevar a cabo en un entorno casero o un entorno industrial. Por ejemplo, un consumidor puede reconstituir un concentrado de zumo de frutas congelado con agua o con otro medio acuoso en una cocina para obtener la bebida de zumo de frutas lista para su uso. En otro ejemplo, se puede reconstituir un concentrado de jarabe de refresco con agua o con otro medio acuoso mediante una fabricación a gran escala industrial para producir refrescos listos para su uso. Dado que la formulación aromatizante concentrada tiene el agente aromatizante o el agente modificador de sabor en una concentración mayor que la de la composición lista para su uso, la formulación aromatizante concentrada habitualmente no es adecuada para ser consumida directamente sin reconstitución. Existen muchos beneficios por usar y producir una formulación aromatizante concentrada. Por ejemplo, un beneficio es la reducción en peso y volumen para el transporte, ya que la formulación aromatizante concentrada puede reconstituirse en el momento de su uso mediante la adición de un disolvente adecuado, sólido o líquido.

En una realización, la formulación aromatizante concentrada comprende i) como ingrediente modificador del sabor, un compuesto de la presente invención; ii) un transportador; y iii) opcionalmente al menos un adyuvante. La expresión "como ingrediente modificador del sabor" representa que el compuesto de la presente invención actúa como un agente aromatizante o un agente modificador del sabor (tal como un potenciador del sabor) en la formulación. El término "transportador" representa una sustancia accesoria, habitualmente inactiva, tal como disolventes, aglutinantes u otro medio inerte, que se usa junto con el presente compuesto y uno o más adyuvantes opcionales para formar la formulación. Por ejemplo, agua o almidón pueden ser un transportador para una formulación aromatizante concentrada. En algunas realizaciones, el transportador es el mismo que el medio diluyente para reconstituir la formulación aromatizante concentrada; y en otras realizaciones, el transportador es diferente del medio diluyente. El término "transportador", tal como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, transportador ingeriblemente aceptable.

El término "adyuvante" representa un aditivo que complementa, estabiliza, mantiene o potencia la función o la eficacia pretendidas del principio activo, tal como el compuesto de la presente invención. En una realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más agentes aromatizantes. El agente aromatizante puede ser de cualquier sabor conocido por un experto en la técnica o los consumidores, tal como el sabor del chocolate, café, té, moca, vainilla francesa, mantequilla de cacahuete, chai o combinaciones de los mismos. En otra realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más edulcorantes. El uno o más edulcorantes puede ser cualquiera de los edulcorantes descritos en esta memoria descriptiva. En otra realización, el al menos un adyuvante comprende uno o más ingredientes seleccionados entre el grupo que consiste en un emulsionante, un estabilizante, un conservante antimicrobiano, un antioxidante, vitaminas, minerales, grasas, almidones, proteínas concentradas o aisladas, sales y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de emulsionantes, estabilizantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, vitaminas, minerales, grasas, almidones, proteínas concentradas y aisladas y sales describen en el documento U.S. 6.468.576.

En una realización, la formulación aromatizante concentrada presente puede estar en una forma seleccionada entre el grupo que consiste en líquida, incluyendo solución y suspensión, sólida, material espumoso, pasta, gel, crema y una combinación de las mismas, tal como un líquido que contiene cierta cantidad de contenidos sólidos. En una realización, la formulación aromatizante concentrada está en la forma de un líquido incluyendo con base acuosa o con base no acuosa. La presente formulación aromatizada concentrada puede estar carbonatada o no carbonatada.

La formulación aromatizante concentrada puede comprender además un depresor del punto de congelación, un agente nucleante o ambos, como el al menos un adyuvante. El depresor del punto de congelación es un compuesto o agente ingeriblemente aceptable que puede deprimir el punto de congelación de un líquido o disolvente al que está unido el compuesto o agente. Es decir, un líquido o solución que contiene el depresor del punto de congelación que tiene un punto de congelación inferior al del líquido o disolvente sin el depresor del punto de congelación. Además de deprimir el punto de inicio de la congelación, el depresor del punto de congelación también puede disminuir la actividad del agua de la formulación aromatizante concentrada. Los ejemplos del depresor del punto de congelación incluyen, pero sin limitación, carbohidratos, aceites, alcohol etílico, poliol, por ejemplo, glicerol y combinaciones de los mismos. El agente nucleante indica un compuesto o agente ingeriblemente aceptable que es capaz de facilitar la nucleación. La presencia de un agente nucleante en la formulación aromatizante concentrada puede mejorar la sensación en boca de los granizados congelados de un granizado congelado y ayudar a mantener las propiedades físicas y fabricar el granizado a temperaturas de congelación incrementando el número de centros de cristalización de hielo deseables. Los ejemplos de agentes nucleantes incluyen, pero sin limitación, silicato de calcio, carbonato de calcio, dióxido de titanio y combinaciones de los mismos.

En una realización, la formulación aromatizante concentrada se formula para tener una baja actividad de agua para una vida útil prolongada. La actividad de agua es la relación de la presión del vapor de agua en una formulación con la presión del vapor del agua pura a la misma temperatura. En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene una actividad de agua de menos de aproximadamente 0,85. En otra realización, la formulación aromatizante concentrada tiene una actividad de agua de menos de aproximadamente 0,80. En otra realización, la

formulación aromatizante concentrada tiene una actividad de agua de menos de aproximadamente 0,75.

En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 2 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 5 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 10 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 15 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 20 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 30 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 40 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 50 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso. En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene el presente compuesto en una concentración que es al menos 60 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso.

En una realización, la formulación aromatizante concentrada tiene el presente compuesto en una concentración que es 100 veces la concentración del compuesto en una composición lista para su uso.

Preparaciones

Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención, es decir, las distintas subclases estructurales y especies de los compuestos de los precursores sintéticos de los presentes compuestos de fórmula (I), son a menudo compuestos conocidos o pueden sintetizarse por procedimientos conocidos descritos en la literatura o están disponibles en el comercio de diversos proveedores bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, Sigma-Aldrich Corporation de St. Louis, Missouri EEUU y sus subsidiarias Fluka y Riedel-de Haen, en sus diversas oficinas mundiales y otros proveedores químicos bien conocidos tales como Fisher Scientific, TCI América de Filadelfia, PA, ChemDiv de San Diego, CA, Chembridge de San Diego, CA, Asinex de Moscú, Rusia, SPECS/BIOSPECS de los Países Bajos, Maybridge de Cornwall, Inglaterra, Acros, TimTec de Rusia, Comgenex de South San Francisco, CA y ASDI Biosciences de Newark, DE.

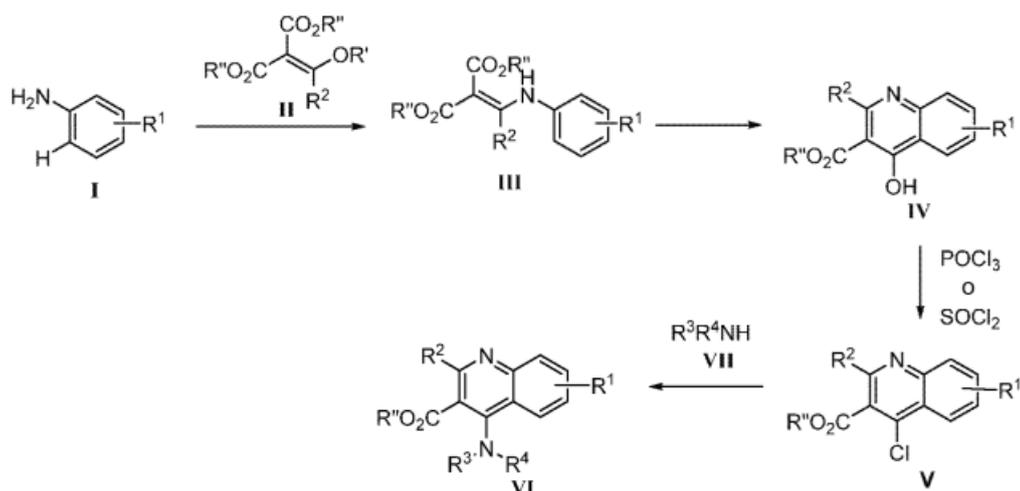
Se reconoce que el experto en la técnica de la química orgánica puede llevar a cabo fácilmente la síntesis de muchos materiales de partida y las posteriores manipulaciones sin más dirección, es decir, está bien dentro del ámbito y la práctica del experto en la técnica llevar a cabo muchas manipulaciones deseadas. Estas incluyen la reducción de los compuestos carbonilo a sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificaciones, saponificación, nitración, hidrogenaciones, aminación reductiva y similares. Estas manipulaciones se analizan en textos estándares tales como March's Advanced Organic Chemistry (3ª edición, 1985, Wiley-Interscience, Nueva York), Feiser y Feiser's Reagents for Organic Synthesis y en varios volúmenes y ediciones de *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weilo) y similares. Pueden encontrarse muchos procedimientos generales de preparación de los materiales de partida que comprenden anillos arilo, heteroarilo y heterocíclicos sustituidos de varias formas (los precursores de Ar, hAr¹ y/o hAr²) en *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weilo), cuyos diversos volúmenes y ediciones están disponibles en Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que ciertas reacciones se llevan a cabo mejor cuando otra funcionalidad se enmascara o protege en la molécula, evitando de este modo cualquier reacción secundaria no deseable y/o aumentando el rendimiento de la reacción. A menudo el experto en la técnica utiliza grupos protectores para lograr tales rendimientos aumentados o para evitar reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la literatura y también están dentro del ámbito de los expertos en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de muchas de estas manipulaciones por ejemplo en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley & Sons (1999).

Algunos procedimientos sintéticos ejemplares para preparar los presentes compuestos se ilustran en los esquemas 1 a 4 siguientes.

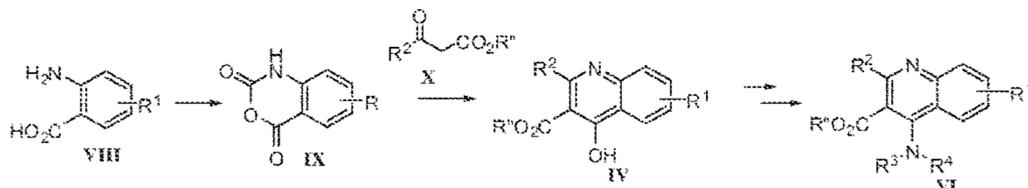
Los esquemas que pertenecen a compuestos no incluidos por las reivindicaciones están a modo de referencia.

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



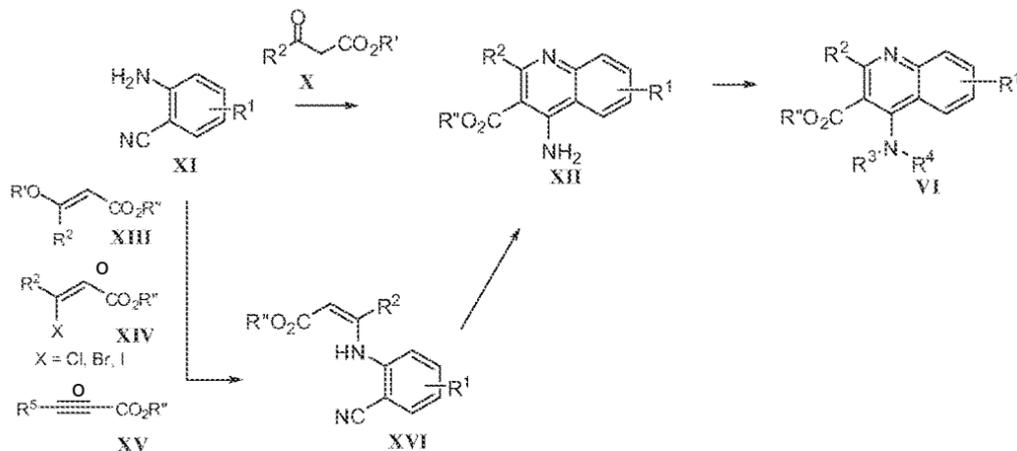
Tal como se muestra en el **esquema 1**, se pueden preparar los derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituido (**VI**) haciendo reaccionar las anilinas **I** correspondientes con 2-(alcoximetilen)malonatos **II** seguido de ciclación de los intermedios **III** a temperatura elevada para proporcionar los intermedios hidroxilo **IV** que se pueden tratar con POCl₃ o SO₂Cl₂ para proporcionar los derivados de cloruro **V** correspondientes que se pueden tratar además con amoniaco o aminas para dar las aminoquinolinas **VI** deseadas. (Kamal, A. y col. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 2021-2029; Fryer, R. I. y col. J. Med. Chem. 1993, 36, 1669-1673; Bi, Y. y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 1577-1580; Li, S. Y. y col. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 7370-7376. Koga, H. y col. J. Med. Chem. 1980, 23, 1358-1363.).

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



También pueden prepararse derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituido (**VI**) haciendo reaccionar los ácidos 2-aminobenzoico **VIII** correspondientes con fosgeno o equivalente para proporcionar los anhídridos isatoicos **IX** que se hacer pueden reaccionar además con **X** para dar los derivados **IV** (Mai, A. y col. J. Med. Chem. 2006, 49, 6897-6907. Beutner, G. L. y col. J. Org. Chem. 2007, 72, 7058-7061 y referencias citadas en el presente documento.), que pueden convertirse en **VI** tal como se describe en el **esquema 1**.

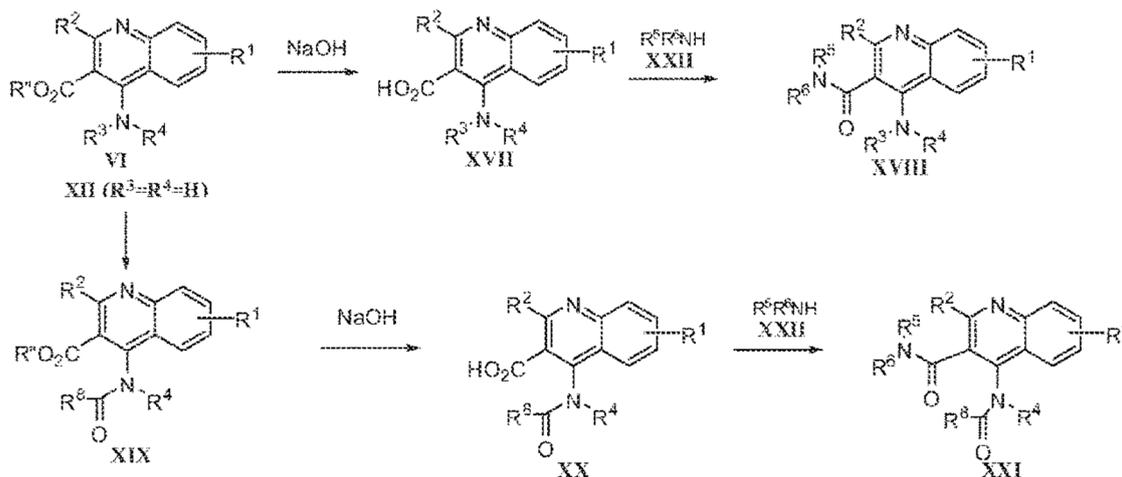
Esquema 3: Preparación de derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituido (VI) a partir de derivados de 2-amino benzonitrilo sustituido (XI)



Como alternativa, se pueden preparar derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato sustituido (**VI**) haciendo reaccionar los amino benzonitrilos **XI** correspondientes con **X** para proporcionar los amino derivados **XII** (Sestili, I. y col. Eur. J. Med. Chem. 2004, 39, 1047-1057. Doucet-Personeni, C. y col. J. Med. Chem. 2001, 44, 3203-3215. Veronese, A. C.

5 y col. Tetrahedron 1995, 51, 12277-12284 y las referencias citadas en ese documento.) que pueden alquilarse además para dar las aminoquinolinas sustituidas **VI** como se muestra en el **esquema 3**. También pueden prepararse aminoquinolinas **XII** mediante una adición de Michael de los 2-amino benzonitrilos **XI** a varios derivados α,β -insaturados de carboxilato **XIII**, **XIV** o **XV** para proporcionar los aductos **XVI** (MacNab, H. y col. Synthesis 2009, 2171-2174. Vicario, J. L. Synthesis 2007, 2065-2092 y referencias citadas en ese documento.) que pueden ciclarse además para dar las aminoquinolinas **XII** (Han, G. F. y col. Synth. Commun. 2009, 39, 2492-2505. Tabarrini, O. y col. Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 2921-2928. Shutske, G. M. y col. J. Med. Chem. 1989, 32, 1805-1813 y referencias citadas en el presente documento.).

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



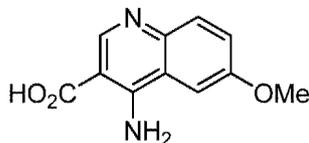
10 Tal como se describe en el **esquema 4**, la hidrólisis de los derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxilato **VI** o **XII** en presencia de NaOH proporciona ácidos 4-aminoquinolin-3-carboxílicos **XVII** (Zhao, Y. L. y col. Eur. J. Med. Chem. 2005, 40, 792-797.) que pueden acoplarse además con aminas **XXII** en condiciones convencionales para dar derivados de 4-aminoquinolin-3-carboxamida **XVIII**. Cuando R^3 y/o $R^4 = H$, los 4-aminoquinolin-3-carboxilatos **VI** o **XII** pueden además funcionalizarse mediante acoplamiento con los ácidos **XXIII** para dar 4-carboxamidoquinolin-3-carboxilatos **XIX**. El compuesto **XIX** puede además hidrolizarse a los ácidos **XX** que además pueden acoplarse a las aminas **XXII** para proporcionar derivados de amida **XXI**.

Ejemplos

20 Habiendo descrito ahora de forma general la invención, la misma se entenderá más fácilmente mediante referencia a los ejemplos siguientes, que se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitantes.

Los ejemplos que pertenecen a compuestos que no están incluidos por las reivindicaciones están a modo de referencia.

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



25 A una solución en agitación de 4-amino-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 1a, 1,23 g, 5,0 mmol) en EtOH (20,0 ml) se le añadió NaOH acuoso (2,0 N, 5,0 ml) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La solución se filtró después y se lavó con agua. El filtrado se enfrió a 0 °C y se neutralizó cuidadosamente con HCl 1 N a pH 7. La mayoría del EtOH se eliminó a presión reducida y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino
30 (1,01 g, 93 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,89 (s, 3H), 7,40 (dd, J = 2,8, 9,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H). EM 219 (MH $^+$).

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

35 Una mezcla de 4-cloro-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 1b, 796 mg, 3,0 mmol) y amoníaco (solución acuosa al 25 %, 10 ml) en isopropanol (40 ml) se agitó a 110 °C en un reactor a presión durante una noche. Después se eliminó la mayoría del disolvente a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido

de color blanquecino (680 mg, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,32 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,23 (s a, 2H), 8,77 (s, 1H). EM 247 (MH⁺).

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

5 Una solución de 4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 1c, 1,24 g, 5,0 mmol) en POCl₃ se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se inactivó cuidadosamente con hielo y se neutralizó con NaOH 2,0 N a pH 7. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,29 g, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,41 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H). EM 266, 268 (MH⁺).

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

15 Una mezcla de 4-metoxianilina (12,3 g, 100 mmol) y 2-(etoximetil)malonato de dietilo (21,6 g, 100 mmol) se agitó a 120 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Ph₂O (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 260 °C en atmósfera de nitrógeno durante 8 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo al 25 % en hexanos y se secó al vacío para dar 4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (4,21 g, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,19 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 3,2, 9,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,27 (s, 1H). EM 248 (MH⁺).

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

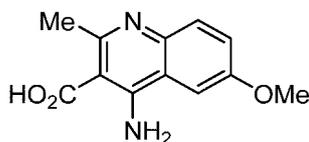


25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 2a) en forma de un sólido de color blanquecino (41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,73 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,33-1,42 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,00-3,05 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,85 (s a, 1H), 12,28 (s a, 1H), 12,78 (s a, 1H). EM 360 (MH⁺).

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

30 A una solución de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropan-amida (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PCT 2008, documento WO 2008154221, 1,38 g, 5,0 mmol) y acetoacetato de etilo (0,66 g, 5,0 mmol) en tolueno seco (150 ml) se le añadió SnCl₄ (2,61 g, 10,0 mmol) gota a gota mediante una jeringa a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h más. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se añadió NaOH acuoso (2 N) a temperatura ambiente a pH >8. La solución se filtró y la capa orgánica se separó. 35 La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0,5 % en EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,63 g, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,73 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,32 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,35-1,42 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,00-3,05 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,31 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H). EM 388 (MH⁺).

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



45 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-metoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 3a) en forma de un sólido de color blanco (87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,83 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,57 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,67 (s, 1H). EM 233 (MH⁺).

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

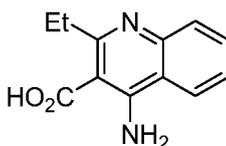
Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-5-metoxibenzonitrilo (Campbell, J. B. y col. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2255-2263.) y acetoacetato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino (92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,33 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (s a, 2H), 7,63 (d, J = 2,8 Hz, 1H). EM 261 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-fenilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 4a) en forma de un sólido de color blanquecino (33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,39-7,52 (m, 7H), 7,79 (m, 3H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 12,63 (s a, 1H). EM 265 (MH⁺).

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

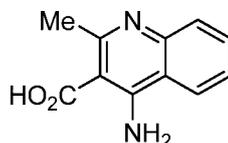
Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-aminobenzonitrilo y 3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (45 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,72 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 3,92 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (m, 5H), 7,50 (m, 1H), 7,61 (s a, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM 293 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2 a partir de 4-amino-2-etilquinolin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 5a) en forma de un sólido de color blanco (26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 gota de D₂O) δ 1,24 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 3,28 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM 217 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-aminobenzonitrilo y 3-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido (27 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,18 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,88 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,44 (s a, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM 231 (MH⁺).

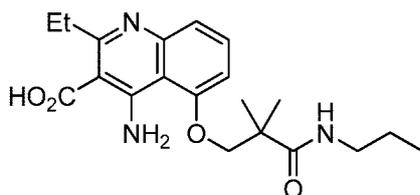
Ejemplo 6: ácido 4-amino-2-metilquinolin-3-carboxílico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 6a) en forma de un sólido de color blanquecino (41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,05 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,84 (s, 3H), 7,56 (s a, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,82 (s a, 1H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,99 (s a, 1H), 12,00 (s a, 1H), 12,98 (s a, 1H). EM 203 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-aminobenzonitrilo y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,33 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,34 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,74 (s a, 2H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM 231 (MH⁺).

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

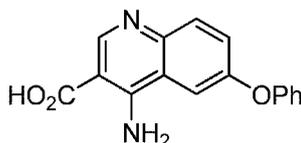


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-2-etilquinolin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 7a) en forma de un sólido (75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,75 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,39 (m, 2H), 3,04 (c, J = 4,0 Hz, 2H), 3,45 (c, J = 4,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 8,89 (s a, 1H), 12,75 (s a, 1H). EM 374 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropan-amida (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008154221) y 3-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (17 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,75 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,40 (m, 2H), 2,84 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,04 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (m, 3H). EM 388 (MH⁺).

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



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 8a) en forma de un sólido de color blanquecino (50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H). EM 281 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1a a partir de 4-cloro-6-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 8b) y amoniaco en forma de un sólido de color blanquecino (82 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,35 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 4,35 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (m, d, 2H), 7,46 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,27 (s a, 2H), 8,87 (s, 1H). EM 309 (MH⁺).

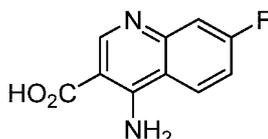
Ejemplo 8b: 4-cloro-6-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el ejemplo 1b a partir de 4-hidroxi-6-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 8c) y POCl₃ en forma de un sólido de color castaño (96 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,36 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 4,40 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H). EM 328, 330 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1c a partir de 4-fenoxianilina y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo en forma de un sólido de color blanco (41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,24 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 4,18 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,69 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 12,39 (s a, 1H). EM 310 (MH⁺).

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



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-7-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 9a) en forma de un sólido de color blanquecino (66 %). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,49 (m, 2H), 8,50 (dd, J = 10,0, 5,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H). EM 207 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1a a partir de 4-cloro-7-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 9b) y amoniaco en forma de un sólido de color blanquecino (99 %). EM 235 (MH⁺).

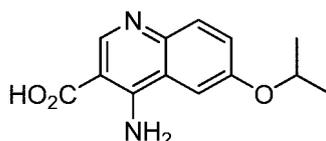
Ejemplo 9b: 4-cloro-7-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo

5 Preparado como en el ejemplo 1b a partir de 7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 9c) y POCl₃ en forma de un sólido de color blanquecino (96 %). EM 254, 256 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1c a partir de 3-fluoroanilina y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo en forma de un sólido de color pardo (51 %). EM 236 (MH⁺).

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



10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-isopropoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 10a) en forma de un sólido de color blanco (94 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 4,82 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). EM 247 (MH⁺).

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

15 Preparado como en el ejemplo 1a a partir de 4-cloro-6-isopropoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 10b) y amoniaco en forma de un sólido de color blanquecino (75 %). EM 275 (MH⁺).

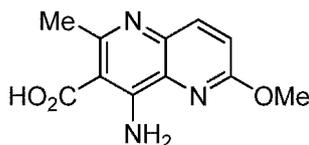
Ejemplo 10b: 4-cloro-6-isopropoxiquinolin-3-carboxilato

Preparado como en el ejemplo 1b a partir de 4-hidroxi-6-isopropoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 10c) y POCl₃ en forma de un sólido de color amarillo claro (93 %). EM 294.296 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1c a partir de 4-isopropoxianilina y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo en forma de un sólido de color amarillo (20 %). EM 276 (MH⁺).

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



25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-metoxi-2-metil-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 11a) en forma de un sólido de color blanquecino (56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,68 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H). EM 234 (MH⁺).

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

30 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 3-amino-6-metoxipicolinonitrilo (Ejemplo 11b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino (45 %). EM 262 (MH⁺).

Ejemplo 11b: 3-amino-6-metoxipicolinonitrilo

35 A una solución de 6-metoxi-3-nitropicolinonitrilo (Piersanti, G. y col. Org. Biomolecular Chem. 2007, 5, 2567-2571.) (2,0 g, 11,1 mmol) en diglima (52 ml) se le añadió gota a gota una solución de SnCl₂ (6,35 g, 33,5 mmol) en solución concentrada de HCl (26 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 1 h, después la mezcla de reacción se neutralizó con solución concentrada de NaOH y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos) para dar 3-amino-6-metoxipicolinonitrilo (966 mg, 58 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,81 (s, 3H), 4,10 (s a, 2H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM 150 (MH⁺).

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



Se disolvió 4-(4-metoxibencilamino)-2,5-dimetilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 12a, 0,563 g, 1,54 mmol) en TFA (8 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se eliminó el TFA al vacío para dar el producto 4-amino-2,5-dimetilquinolin-3-carboxilato de etilo en bruto, que se disolvió en EtOH (4 ml).

- 5 A esta solución se le añadió NaOH (4,0 N, 3,86 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Se añadió agua (25 ml) y el disolvente se separó por decantación del material insoluble y después se acidificó con AcOH a pH 5,5. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (300 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 7,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,8-8,0 (a, 1H), 12,2-12,9 (a, 2H). EM 217 (MH⁺).

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

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

- 15

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

Una solución de 5-metil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (Ejemplo 12c) (1,36 g, 7,68 mmol), 3-oxobutanoato de etilo (1,46 ml, 11,5 mmol) y NaOH (0,046 g, 1,15 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 15 h. Después, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se volvió a disolver en DMF (15 ml). A esta solución se le añadió POCl₃ (1,41 ml, 15,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se interrumpió cuidadosamente con agua enfriada con hielo (150 ml) y se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (520 mg, 26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,46 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H). EM 264, 266 (MH⁺)

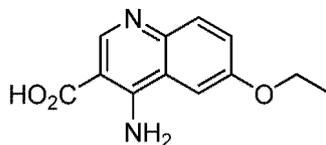
- 20
- 25

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

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

- 30

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



- 35 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-etoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 13a) en forma de un sólido de color blanquecino (76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 4,18 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,26 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H). EM 233 (MH⁺).

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

- 40 Preparado como en el ejemplo 1a a partir de 4-cloro-6-etoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 13b) y amoniaco en forma de un sólido de color blanquecino (77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,31-1,40 (m, 6H), 4,15 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,31 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,34 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,21 (s a, 2H), 8,77 (s, 1H). EM 261 (MH⁺).

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

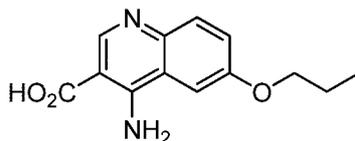
- 45 Preparado como en el ejemplo 1b a partir de 6-etoxi-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 13c) y POCl₃ en forma de un sólido de color amarillo claro (100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,34-1,42 (m, 6H), 4,21 (c, *J* =

7,2 Hz, 2H), 4,40 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H). EM 280, 282 (MH⁺).

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

5 Preparado como en el ejemplo 1c a partir de 4-etoxianilina y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo en forma de un sólido de color blanco (26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,24-1,37 (m, 6H), 4,09 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 12,27 (s, 1H). EM 262 (MH⁺).

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



10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-6-propoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 14a) en forma de un sólido de color blanco (56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,01 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,77-1,82 (m, 2H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71-7,78 (m, 2H), 8,77 (s, 1H). EM 247 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1a a partir de 4-cloro-6-propoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 14b) y amoniaco en forma de un sólido de color blanco. EM 275 (MH⁺).

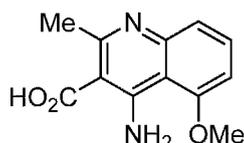
15 **Ejemplo 14b: 4-cloro-6-propoxiquinolin-3-carboxilato de etilo**

Preparado como en el ejemplo 1b a partir de 4-hidroxi-6-propoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 14c) y POCl₃ en forma de un sólido de color amarillo claro. EM 294, 296 (MH⁺).

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

20 Preparado como en el ejemplo 1c a partir de 4-propoxianilina y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo en forma de un sólido de color blanco (65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,72-1,77 (m, 2H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,16-4,21 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). EM 276 (MH⁺).

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



25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-metoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 15a) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,49 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,85 (s, 1H). EM 233 (MH⁺).

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

30 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-metoxibenzonitrilo y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,30 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H). EM 261 (MH⁺).

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



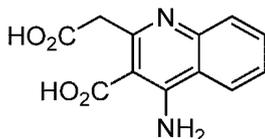
35 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metil-5-(neopentiloxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 16a) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,06 (s, 9H), 2,76 (s, 3H), 3,93 (s, 2H),

7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 289 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(neopentiloxi)benzonitrilo (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color blanco (64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,06 (s, 9H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,31 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 6,88-6,91 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H). EM 317 (MH⁺).

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

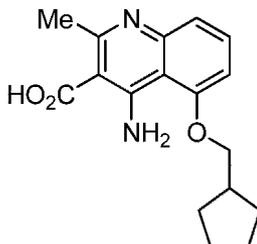


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-(2-etoxi-2-oxoetil)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 17a) en forma de un sólido de color blanco (26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,76 (s, 2H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,87 (s a, 2H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM 188 (MH⁺ - CH₂CO₂H).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-aminobenzonitrilo y 3-oxopentanoato de dietilo en forma de un sólido de color amarillo claro (25 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,19 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 4,08 (m, 4H), 4,28 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,10 (s a, 2H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM 303 (MH⁺).

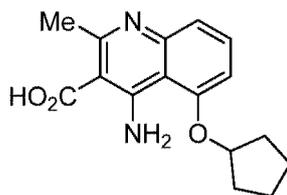
Ejemplo 18: ácido 4-amino-5-(ciclopentilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



A una solución de 4-amino-5-(ciclopentilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 18a, 16,8 g, 51,2 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió NaOH (2 N, 64 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró para eliminar cualquier posible residuo sólido. El filtrado se neutralizó cuidadosamente con HCl 2 N a pH 7 a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, se volvió a disolver en EtOH (500 ml) y agua (30 ml) y se trató con carbón activado (650 mg) a 70 °C durante 0,5 h. El carbón se eliminó por filtración y el filtrado se concentró y se almacenó a 4 °C durante una noche. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOH al 25 frío en H₂O y se secó al vacío a 60 °C durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7,5 g, 49 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,31-1,37 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 4H), 1,79-1,85 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 4,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,77 (s a, 1H), 12,26 (s a, 1H), 12,75 (s a, 1H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,39-1,49 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 4H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 4,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 301 (MH⁺).

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

A una solución de 2-amino-6-(ciclopentilmetoxi)benzonitrilo (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008154221) (21,63 g, 100,0 mmol) y acetoacetato de etilo (12,6 ml, 100,0 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se le añadió SnCl₄ (23,1 ml, 200,0 mmol) durante un periodo de 25 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción en agitación se calentó a reflujo durante 5 h en atmósfera de nitrógeno. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró para retirar la mayoría del disolvente a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (3,5 l) y se neutralizó cuidadosamente a pH 8 con solución acuosa de NaOH (6,0 N, ~130 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se eliminó por filtración y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (24,6 g, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30-1,36 (m, 5H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,81-1,86 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 4,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,31 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H). EM 329 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(ciclopentiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 19a) en forma de un sólido de color blanquecino (83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,56-1,60 (m, 2H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 5,05-5,07 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H). EM 287 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(ciclopentiloxi)benzonitrilo (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (40 %). EM 315 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-2,3-butilen-6-metiltieno[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 20a) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,78-1,79 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,71-2,72 (m, 2H), 2,94-2,96 (m, 2H), 6,86 (s, 2H). EM 263 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carbonitrilo (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo. EM 291 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3,3-dimetilbutil)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 21a) en forma de un sólido de color blanco (88 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,93 (s, 9H), 1,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,17 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 12,78 (s, 1H). EM 287 (MH⁺).

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

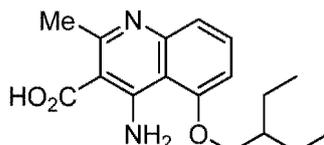
Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(3,3-dimetilbutil)benzonitrilo (Ejemplo 21b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color blanco (95 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,93 (s, 9H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42-1,46 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,11-3,15 (m, 2H), 4,33 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 7,12 (s, 2H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H). EM 315 (MH⁺).

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

Una suspensión de 2-amino-6-(3,3-dimetilbut-1-inil)benzonitrilo (Ejemplo 21c, 690 mg, 3,48 mmol) y Pd al 10 %/C (100 mg) en EtOAc/EtOH (1:1,20 ml) se agitó en atmósfera de H₂ con un globo a temperatura ambiente durante una noche. El Pd/C se eliminó por filtración, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (620 mg, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,92 (s, 9H), 1,36-1,40 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 6,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 203 (MH⁺).

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

A una solución de 2-amino-6-bromobenzoniitrilo (1,97 g, 10,0 mmol), 3,3-dimetilbut-1-ina (2,46 g, 30 mmol), K_2CO_3 (2,76 g, 20,0 mmol) y CuI (191 mg, 0,1 mmol) en DME/ H_2O (4:1, 50 ml) se le añadió Pd(PPh_3)₄ (1,16 g, 0,1 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con salmuera, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro (1,84 g, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,27 (s, 9H), 6,10 (s, 2H), 6,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H). EM 199 (MH⁺).

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

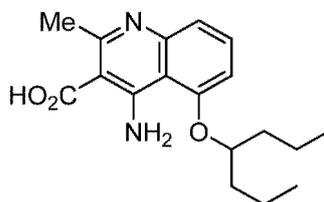
Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-etilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 22a) en forma de un sólido de color blanco (45 %). P.f.: 145-151 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,90 (t, *J* = 8 Hz, 6H), 1,48-1,41 (m, 4H), 1,84-1,78 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 4,11 (d,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

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(2-etilbutoxi)benzoniitrilo (Ejemplo 22 b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color blanco (89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,90 (t, *J* = 8 Hz, 6H), 1,32 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 1,48-1,41 (m, 4H), 1,79-1,73 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 4,08 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4,31 (c, *J* = 8 Hz, 2H), 6,92 (dd, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H). EM 331 (MH⁺).

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

A una solución de 2-etilbutan-1-ol (1,02 g, 10,0 mmol) en THF seco (60 ml) se le añadió cuidadosamente NaH (al 60 % en aceite mineral, 480 mg, 12,0 mmol) en porciones pequeñas a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. A esta solución se le añadió 2-amino-6-fluorobenzoniitrilo (1,36 g, 10,0 mmol) y la solución de reacción se agitó a 0 °C - TA durante 2 h y después a 65 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se interrumpió con salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . Se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20 % en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,29 g, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (t, *J* = 8 Hz, 6H), 1,55-1,43 (m, 4H), 1,73-1,65 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4,10 (s a, 2H), 6,25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8 Hz, 1H).

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

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

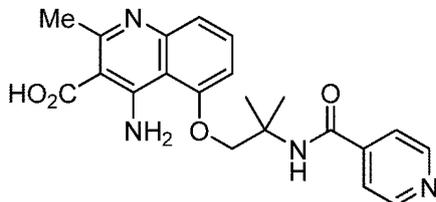
Ejemplo 23a: 4-amino-5-(heptan-4-iloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(heptan-4-iloxi)benzoniitrilo (Ejemplo 23b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47-1,33 (m, 4H), 1,77-1,59 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 4,30 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,67-4,64 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (s a, 2H). EM 345 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 22 b a partir de heptan-4-ol y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (24 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,55-1,31 (m, 8H), 3,88 (s, a, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 6,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

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



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

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

A una solución de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b, 1,0 g, 3,15 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió ácido isonicotínico (504 mg, 4,10 mmol), seguido de EDCI (783 mg, 4,10 mmol), HOBt (554 mg, 4,10 mmol) y trietilamina (414 mg, 4,10 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de que se agitara a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa acuosa se basificó con NaOH 2 N a pH 8 y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,29 (t, J = 4 Hz, 3H), 1,51 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 4,28 (c, J = 4 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 1, 8 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 2, 4 Hz, 2H), 8,14 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 2, 4 Hz, 2H). EM 423 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de bencilo (Ejemplo 24c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido pardo amarillento (91 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,15 (s, 6H), 1,31 (t, J = 4 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 4,31 (c, J = 4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,38 (s a, 2H). EM 318 (MH⁺).

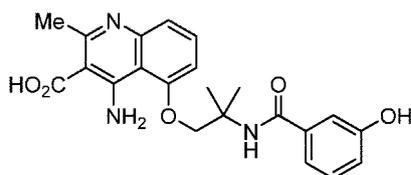
Ejemplo 24c: 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de bencilo

A una solución de 2-amino-6-(2-amino-2-metilpropoxi)benzonitrilo (Ejemplo 24d, 30,5 g, 148,6 mmol) en THF/H₂O (1:1, 400 ml) se le añadió NaHCO₃ (24,7 g, 294 mmol), seguido de (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de bencilo (44,0 g, 176 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración, el disolvente se evaporó y el aceite bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 0-60 % en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (44,8 g, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (s, 6H), 4,02 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,21 (m, 6H). EM 340 (MH⁺).

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

A una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (14,4 g, 161 mmol) en THF anhidro (150 ml) se le añadió NaH (6,8 g, 161 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones pequeñas a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La solución se enfrió a 0 °C de nuevo y a esta solución se le añadió gota a gota una solución de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (20,0 g, 147 mmol) en THF anhidro (50 ml). La mezcla de reacción se sometió después a reflujo durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (23,4 g 71 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,08 (s, 6H), 3,15 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H). EM 236 (MH⁺).

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

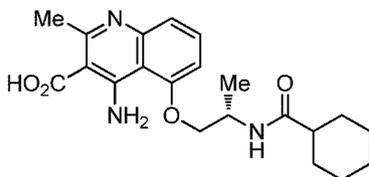


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 25a) en forma de un sólido de color blanco (65 %). P.f.: 195-198 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,48 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,87 (dt, *J* = 8, 4 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,84 (s a, 1H), 9,69 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H), 12,78 (s a, 1H). EM 410 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color pardo amarillento (64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (t, *J* = 4 Hz, 3H), 1,48 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 4,30 (c, *J* = 4 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,85-6,88 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 7,52 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 9,59 (s, 1H). EM 438 (MH⁺).

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



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 26a) en forma de un sólido de color blanco (53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,25-1,10 (m, 5H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 5H), 2,11-2,05 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,93 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 4, 9,6 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). EM 386 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 26b) y ácido ciclohexanocarboxílico en forma de un sólido de color pardo (28 %). EM 414 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de (1-(3-amino-2-cianofenoxi)propan-2-il)carbamato de (S)-bencilo (Ejemplo 26c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color pardo. EM 304 (MH⁺).

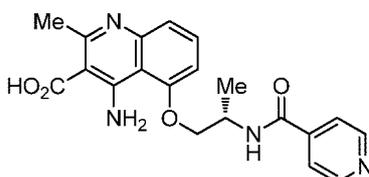
Ejemplo 26c: (1-(3-amino-2-cianofenoxi)propan-2-il)carbamato de (S)-bencilo

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

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

Preparado como en el ejemplo 24d a partir de (S)-2-aminopropan-1-ol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo en forma de un sólido de color pardo (73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,01 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,2 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H). EM 192 (MH⁺).

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



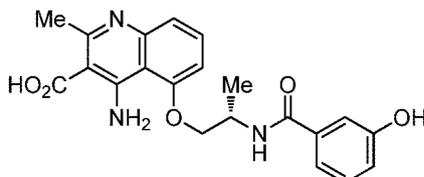
Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de

(S)-etilo (Ejemplo 27a) en forma de un sólido de color blanquecino (42 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,14 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,2, 6,0 Hz, 2H), 8,71 (dd, *J* = 1,2, 6,0 Hz, 2H), 8,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). EM 409 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 26b) y ácido isonicotínico en forma de un sólido de color pardo (36 %). EM 409 (MH⁺).

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

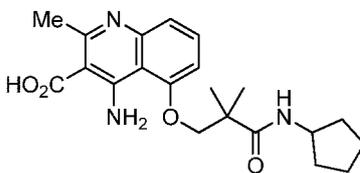


10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 28a) en forma de un sólido de color blanco (58 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (dd,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

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

15 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 26b) y ácido 3-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color pardo (41 %). EM 424 (MH⁺).

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



20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-(ciclopentilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 29a) en forma de un polvo de color blanco (74 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,27 (s, 6H), 1,36-1,46 (m, 4H), 1,57-1,59 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 8,83 (s a, 1H), 12,25 (s a, 1H), 12,93 (s a, 1H). EM 386 (MH⁺).

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

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

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

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

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

35 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido hidroxipiválico y ciclopentil amina en forma de un aceite de color naranja (32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,00 (s, 6H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,43-1,49 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 3,34 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,87 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H). EM 186 (MH⁺).

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

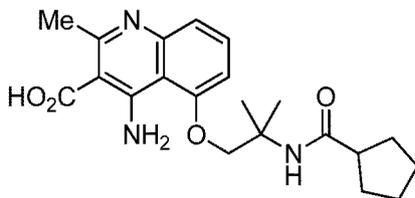


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(ciclobutilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 30a) en forma de un polvo de color blanco (51 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,84-1,99 (m, 4H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 4,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,71 (s a, 1H), 12,23 (s a, 1H), 12,81 (s a, 1H). EM 287 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(ciclobutilmetoxi)benzonitrilo (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color naranja (26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,83-1,90 (m, 4H), 2,10-2,13 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 4,16 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,32 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (s a, 2H). EM 315 (MH⁺).

Ejemplo 31: ácido 4-amino-5-(2-(ciclopentanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(ciclopentanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 31a) en forma de un sólido de color blanquecino (68 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,36 (s, 6H), 1,43-1,51 (m, 6H), 1,65-1,69 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,84 (s a, 1H), 12,42 (s a, 1H), 12,73 (s a, 1H). EM 386 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24b) y ácido ciclopentan carboxílico en forma de un sólido de color amarillo (33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,34 (t, J = 4,0 Hz, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,42-1,53 (m, 6H), 1,64-1,69 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,41 (d, 2H). EM 414 (MH⁺).

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



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(cicloheptiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 32a) en forma de un sólido de color amarillo claro (34 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,49-1,65 (m, 8H), 1,83-1,89 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 4,85 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,82 (s a, 1H), 12,24 (s a, 1H), 12,64 (s a, 1H). EM 315 (MH⁺).

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

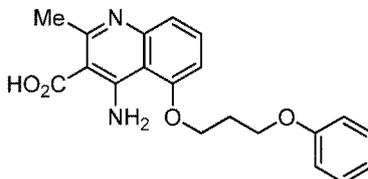
Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(cicloheptiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 32b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo brillante (72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,49-1,65 (m, 8H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 4,31 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 4,79 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H). EM 343 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 22b a partir de cicloheptanol y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un aceite de

color amarillo (11 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,42-1,71 (m, 10H), 1,88-1,93 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 231 (MH $^+$).

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



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

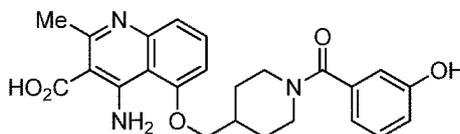
Ejemplo 33a: 4-amino-2-metil-5-(3-fenoxipropoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

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

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

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

Ejemplo 34: ácido 44-amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



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

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

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

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

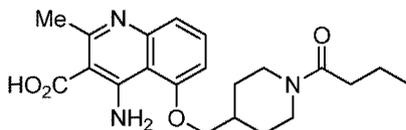
- 30 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 2-amino-6-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 34c) y ácido 3-hidroxibenzoico en forma de un cristal de color naranja (66 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 (m, 2H), 1,66-1,92 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,80 (s a, 1H), 3,05 (s a, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,49 (s a, 1H), 5,99 (s, 2H), 6,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,83 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 9,65 (s, 1H). EM 352 (MH $^+$).

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

- A una solución de 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 34d, 1,33 g, 4,0 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió gota a gota solución acuosa de HCl (12 N, 6,6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (100 %) en forma de un sólido de color pardo, que es suficientemente puro y se usó directamente en la etapa siguiente sin más purificación. EM 232 (MH $^+$).

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

Preparado como en el ejemplo 22b a partir de *N*-Boc-4-piperidinametanol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (37 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,15-1,21 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 1,99 (s a, 1H), 2,74 (s a, 2H), 3,87 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,96 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 232 (MH⁺-Boc).

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

Preparado como en el ejemplo 1 4-amino-5-((1-butirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 35a) en forma de un sólido de color blanco (61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,87 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,05-1,22 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,02 (2H), 3,88-3,92 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,76 (s a, 1H), 12,33 (s a, 1H), 12,65 (s a, 1H). EM 386 (MH⁺).

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

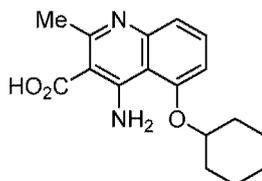
Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 35b) y ácido butírico en forma de un aceite de color amarillo (50 %). EM 414 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 35c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color naranja (25 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,29-1,37 (m, 5H), 1,77-1,80 (m, 2H), 2,07 (s a, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 3H), 3,06-3,09 (m, 2H), 4,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,32 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H). EM 344 (MH⁺).

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

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

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

A una solución de 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 36a, 110 g, 0,335 mol) en EtOH (450 ml) se le añadió una solución de NaOH (33,5 g, 0,837 mol) en agua (200 ml) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó cuidadosamente con HCl 4 N a pH 7. La solución resultante se concentró a presión reducida para retirar la mayoría del EtOH. El precipitado se recogió por filtración y se volvió a disolver en EtOH (4 l) a 65 °C y se trató con carbón activado (5 g) durante 0,5 h. El carbón se eliminó por filtración sobre celite y el filtrado se concentró. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó al vacío a 60 °C durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 g, 99 %). P.f.: 220,0-221,5 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,28-1,72 (m, 8H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 4,69-4,71 (m, 1H), 7,10-7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 12,80 (s a, 1H). EM 301 (MH⁺). Análisis elemental calculado (encontrado) para C₁₇H₂₀N₂O₃: C, 67,98 % (67,74 %); H, 6,71 % (7,01 %); N, 9,33 % (9,40 %).

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

Una solución de 3-oxobutanoato de etilo (29,9 g, 0,230 mol) en tolueno anhidro (200 ml) se añadió a una solución de 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 36b, 49,8 g, 0,230 mol) en tolueno anhidro (1000 ml) en atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 3 l colocado en un baño de aceite a temperatura ambiente. Se añadió lentamente SnCl₄ (53,9 ml, 0,461 mol) durante un periodo de aproximadamente 1 h. La temperatura del baño de aceite

se elevó después a 110 °C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2,5 h. Después se enfrió a 5 °C, aún en atmósfera de nitrógeno and el tolueno se separó por decantación del aceite viscoso no miscible del fondo del matraz. El aceite viscoso de volvió a concentrar al vacío a 60 °C, se volvió a disolver en acetato de etilo hirviendo (1 l) y se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 4 litros. La solución se diluyó con más EtOAc (1,5 l), se enfrió hasta -15 °C y se neutralizó con NaOH (3 N, 500 ml). La capa orgánica se separó y la emulsión acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las sales de estaño insolubles se eliminaron por filtración de la capa acuosa, después tanto las sales como el filtrado acuoso se lavaron una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se pasaron a través de una columna de sílice usando acetato de etilo del 0 % al 60 % en hexanos. El producto se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (64,3 g, 85 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,28-1,34 (m, 1H), 1,32 (t, 3H), 1,37-1,45 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 3H), 1,67-1,71 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 4,28-4,33 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,64 (m, 1H), 6,95-6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s a, 2H). EM 329 (MH⁺).

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

A una solución de ciclohexanol (19,1 g, 0,191 mol) en THF anhidro (500 ml) se le añadió NaH (7,6 g, 40 % en aceite mineral, 0,191 mol) en porciones pequeñas a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió gota a gota una solución de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (20,0 g, 0,15 mol) en THF anhidro (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y la mayoría del THF se eliminó a presión reducida. Se añadió agua enfriada con hielo (100 ml) a la mezcla de reacción concentrada, seguido de EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25-30 % en hexanos para dar 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo en forma de un aceite de color amarillo claro (17,9 g, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,32-1,43 (m, 3H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 4H), 4,31-4,36 (m, 3H), 6,23-6,27 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM 329 (MH⁺).

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

Procedimiento alternativo a): A una solución de 2-(ciclohexiloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 36c, 50,0 g, 0,20 mol) en THF/AcOH (1:1 en volumen, 500 ml) se le añadió polvo de hierro (34,0 g, 0,61 mol) en una porción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 min en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (2 l). El precipitado así formado se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua (2 X 300 ml), NaOH acuoso (1,0 N, 2 X 300 ml), solución saturada de Na₂CO₃ (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25 % en hexanos para dar 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo en forma de un aceite de color amarillo claro (45,0 g, 94 %), que se solidificó después de almacenar durante una noche a temperatura ambiente.

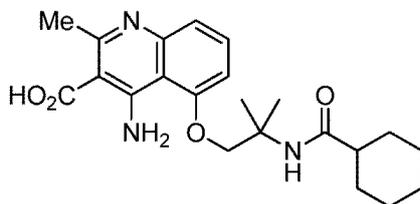
Procedimiento alternativo b): Primero se purgó con nitrógeno un matraz de 3 l de fondo redondo con 3 bocas. Después se añadió Pd al 10 %/C (2,81 g) en atmósfera de nitrógeno, seguido sucesivamente de 2-(ciclohexiloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 36c, 43,2 g, 0,175 mol), metanol anhidro (389 ml) y ácido acético (80,4 ml). Se conectaron un condensador de reflujo, un embudo de goteo que contenía una solución de formiato de amonio (49,8 g, 0,790 mol) en metanol anhidro (498 ml), termómetro, entrada de nitrógeno y salida de nitrógeno. Se añadió solución de formiato de amonio (75 ml) a temperatura ambiente, después la reacción se calentó lentamente hasta un máximo de 42 °C. La mezcla se vigiló cuidadosamente hasta que se observó el inicio de la reacción (se produjo una evolución de gas con una exotermia de 10 °C aproximadamente). El inicio de la reacción a menudo requiere hasta 40 minutos antes de comenzar. La solución de formiato de amonio restante se añadió después a una velocidad que mantenía una temperatura interna de reacción de 40 °C a 48 °C. Después de que se completase la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos a 45 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. El Pd/C se eliminó por filtración usando un filtro de teflón y el disolvente se evaporó. Se añadió agua enfriada con hielo (1 l) al residuo, después el agua se decantó y se descartó. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua, después solución saturada de bicarbonato sódico, después se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El producto se purificó después sobre gel de sílice usando DCM isocrático para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo (31,5 g, 83 %).

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

A una solución de ciclohexanol (46,8 gramos, 0,467 mol) en THF anhidro (1 l) se le añadió hidruro sódico (20,3 gramos, 0,508 mol) a -40 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante otra 1 hora. Después se enfrió a -55 °C y se añadió 2,6-dinitrobenzonitrilo (78,4 g, 0,406 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se enfrió a -20 °C y se añadió ácido cítrico (23,4 gramos, 0,122 mol). La mezcla se vertió después en agua enfriada con hielo (5 l) que contenía ácido cítrico (7,8 g, 0,041 mol), se agitó durante 15 minutos y el producto precipitado se recogió por filtración. El producto en bruto se recristalizó en isopropanol (750 ml, calentado hasta ebullición, después enfriado a 0 °C), se filtró, se lavó con isopropanol (300 ml), después se secó al aire para dar 84,4 g de un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en diclorometano (169 ml) y se filtró a través de un lecho de alúmina para dar el compuesto del título en forma de un

sólido de color amarillo claro (83,2 g, 83,2 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,4 (m, 4H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H).

Ejemplo 37: ácido 4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



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

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

- 10 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de *N*-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 37b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo brillante (55 %). EM 428 (MH⁺).

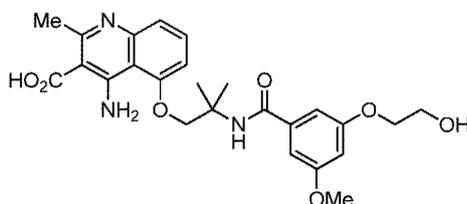
Ejemplo 37b: *N*-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)ciclohexanocarboxamida

Preparado como en el ejemplo 22b a partir de *N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 37c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (29 %). EM 316 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido ciclohexanocarboxílico y 2-amino-2-metilpropan-1-ol en forma de un aceite incoloro (15 %). EM 200 (MH⁺).

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



- 20 A una solución de ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 38a, 237 mg, 0,5 mmol) en EtOH/EtOAc (1:1,20 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (húmedo, 50 mg). Después se agitó la suspensión en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC (eluyente: MeOH al 10-100 % en H₂O) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (152 mg, 63 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,49 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,68 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,99 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H). EM 484 (MH⁺).

- 30 **Ejemplo 38a: ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico**

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 38b) en forma de un polvo de color blanco (95 %). EM 574 (MH⁺).

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

- 35 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-metoxibenzoico (Ejemplo 39c) en forma de un sólido de color pardo claro (90 %). EM 602 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-metoxibenzoato de metilo (Ejemplo 38d) en forma

de un sólido de color blanco (64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,83 (s, 3H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,25-7,37 (m, 7H).

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

5 A una solución de 3-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo (Chakraporty, T. K. y Reddy, G. V. J. Org. Chem, 57, 1992, 5462.) (3,3 g, 18,1 mmol) en DMF seca (30 ml) se le añadió K₂CO₃ (6,3 g, 45,3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió ((2-bromoetoxi)metil)benceno (3,4 ml, 21,7 mmol) y la mezcla se agitó a 160 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto (90 %) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

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



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

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de *N*-(2-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)isobutiramida (Ejemplo 39b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (63 %). EM 414 (MH⁺).

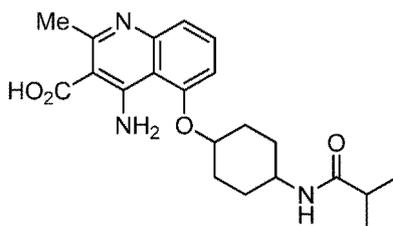
Ejemplo 39b: *N*-(2-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)isobutiramida

20 Preparado como en el ejemplo 22b a partir de *N*-(2-hidroxiciclohexil)isobutiramida (Ejemplo 39c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color pardo (70 %). EM 302 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido isobutírico y 2-aminociclohexanol en forma de un aceite incoloro (53 %). EM 186 (MH⁺).

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



30 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((4-isobutiramidociclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 40a) en forma de un polvo de color blanco (87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,97 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,34-1,37 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 2,13-2,16 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H). EM 386 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de *N*-(4-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)isobutiramida (Ejemplo 40b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (57 %). EM 414 (MH⁺).

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

35 Preparado como en el ejemplo 22b a partir de *N*-(4-hidroxiciclohexil)isobutiramida (Ejemplo 40c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (99 %). EM 302 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido isobutírico y 4-aminociclohexanol en forma de un aceite incoloro (44 %). EM 186 (MH⁺).

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



5 A una solución de 4-amino-5-isobutoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 41a, 18,0 g, 59,53 mmol) en EtOH (150 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH (3 N, 50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después se enfrió a temperatura ambiente y la solución se filtró para eliminar cualquier posible residuo sólido. El filtrado se neutralizó cuidadosamente con HCl 6 N a pH 7 a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, se volvió a disolver en EtOH (700 ml) y agua (20 ml) y se trató con carbón activado (650 mg) a 70 °C durante 0,5 h. El carbón se eliminó por filtración y el filtrado se concentró y se almacenó a 4 °C durante una noche. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O fría y se secó al vacío a 60 °C durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,24 g, 26 %). P.f.: 203,7 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,01-1,02 (m, 6H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,9 (s a, 1H), 11,45 (s a, 1H), 13,2 (s a, 1H). EM 275 (MH⁺). Análisis elemental calculado (encontrado) para C₁₅H₁₈N₂O₃·0,751-H₂O: C, 62,59 % (62,23 %); H, 6,83 % (7,25 %); N, 9,76 % (9,73 %).

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

20 A una solución de 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo (Ejemplo 41b, 16,4 g, 86,32 mmol) y acetoacetato de etilo (10,9 ml, 86,32 mmol) en tolueno anhidro (200 ml) se le añadió SnCl₄ (19,9 ml, 172,63 mmol) durante un periodo de 15 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción en agitación se calentó a reflujo durante 3,5 h en atmósfera de nitrógeno. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró para retirar la mayoría del disolvente a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (3 l) y se neutralizó cuidadosamente a pH 8 con solución acuosa de NaOH (6,0 N, -110 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se eliminó por filtración y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,0 g, 69 %). EM 303 (MH⁺).

Ejemplo 41b: 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo

30 A una solución de 2-isobutoxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 41c, 34,3 g, 0,156 mol) en AcOH/THF (1:1 en volumen, 250 ml) se le añadió polvo de hierro (17,36 g, 0,311 mol) en una porción. La suspensión en agitación se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la solución de reacción se diluyó con EtOAc (1 l). El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se lavó posteriormente con agua (300 ml X 2), NaOH 1 N (300 ml), solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (300 ml) y salmuera (300 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (16,4 g, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,96-2,02 (m, 1H), 3,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 1H). EM 191 (MH⁺).

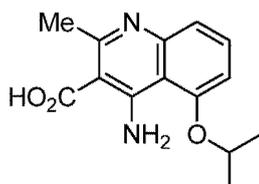
Ejemplo 41b procedimiento alternativo: 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo

40 Se suspendió hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite, 25,0 g, 0,625 mol) en THF anhidro (1000 ml) en atmósfera de nitrógeno y se calentó a una temperatura interna de 40 °C a 45 °C. Después se añadió lentamente y en porciones 2-metilpropan-1-ol (61,2 ml, 0,661 mol). La mezcla se calentó a de 40 °C a 45 °C durante 1 hora, después se enfrió a 35 °C. Se añadió 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (50,0 g, 0,367 mol) y se calentó a reflujo durante 21 horas. La mezcla se enfrió a t.a., después se añadió hielo (250 g), agua enfriada con hielo (750 ml) y hexanos (1000 ml). Los sólidos insolubles se eliminaron por filtración y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez más con una mezcla de éter dietílico (250 ml) y hexanos (250 ml). La capa orgánica combinada se lavó dos veces con una solución de ácido cítrico (53 g) en agua (500 ml), después se lavó con salmuera al 80 % (300 ml), después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (500 ml) y el aceite no miscible transportado de la suspensión de hidruro sódico se eliminó separándolo en un embudo de decantación. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se lavó con hexanos (250 ml), después de lo cual el producto 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo se obtuvo en forma de un aceite viscoso (46 gramos, rendimiento: 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,75 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6H) ppm. EM 191 (MH⁺).

Ejemplo 41c: 2-isobutoxi-6-nitrobenzonitrilo

5 A una solución de 2-metilpropan-1-ol (9,6 ml, 0,104 mol) en THF anhidro (200 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 4,565 g, 0,114 mol) en porciones pequeñas a 0 °C en atmósfera de N₂. Después de que se agitara a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a -70 °C y se añadió 2,6-dinitrobenzonitrilo (20,0 g, 0,104 mol) en porciones. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a -70 °C -TA durante una noche, después se vertió en agua enfriada con hielo (600 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se aclaró con agua, hexano y se secó al aire para proporcionar 2-isobutoxi-6-nitrobenzonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro (34,3 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,0 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,04-2,11 (m, 1H), 4,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H). EM 221 (MH⁺).

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

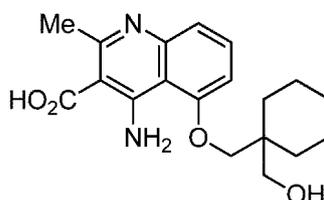


10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-isopropoxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 42a) en forma de un sólido de color blanco (71 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,4 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,73 (s, 3H), 4,87-4,93 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H). EM 261 (MH⁺).

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

15 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-isopropoxibenzonitrilo (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino (32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32(t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,54 (s, 3H), 4,3 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,83-4,89 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H). EM 289 (MH⁺).

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

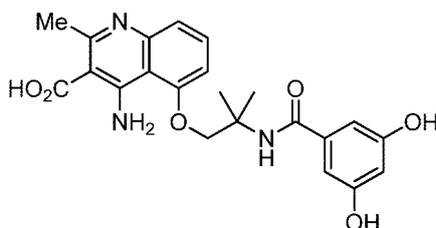


20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(hidroximetil)ciclohexil)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 43a) en forma de un sólido de color blanquecino (49 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,37-1,48 (m, 10H), 2,75 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 5,08 (s a, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,39 (s a, 1H), 12,17 (s a, 1H), 12,74 (s a, 1H). EM 345 (MH⁺).

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

25 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de acetato de (1-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)ciclohexil)-metilo (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino (60 %). EM 373 (MH⁺).

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

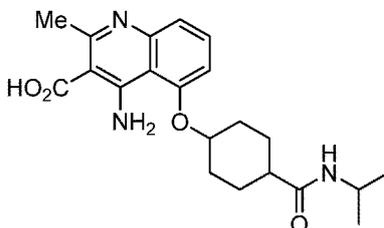


30 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 44a) en forma de un sólido de color blanco (73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,46 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,3-6,31 (m, 1H), 6,61 (s, 2H),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

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3,5-dihidroxi-benzoico en forma de un sólido de color pardo amarillento (15 %). EM 454 (MH⁺).

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



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

10 **Ejemplo 45a: 4-amino-5-((4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo**

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 4-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-isopropilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 45b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (56 %). EM 414 (MH⁺).

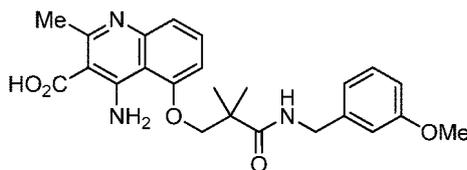
Ejemplo 45b: 4-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-isopropilciclohexanocarboxamida

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

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

- 20 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico y propan-2-amina en forma de un aceite incoloro (68 %). EM 186 (MH⁺).

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



- 25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-((3-metoxibencil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 46a) en forma de un polvo de color blanco (58 %). P.f.: 172-174 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,31 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,27 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,64 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,77 (s a, 1H), 12,26 (s a, 1H), 12,79 (s a, 1H). EM 438 (MH⁺).

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

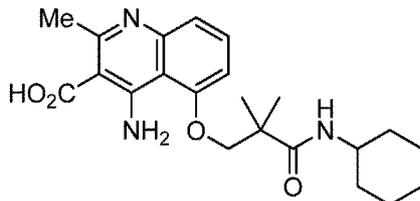
Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-(3-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 46b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (42 %). EM 466 (MH⁺).

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

- 35 Preparado como en el ejemplo 22b a partir de 3-hidroxi-*N*-(3-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 46c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (41 %). EM 354 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico y (3-metoxifenil)metanamina en forma de un aceite de color naranja (41 %). EM 238 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-(ciclohexilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 47a) en forma de un sólido de color blanquecino (13 %). EM 400 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y ciclohexanamina en forma de un sólido de color pardo amarillento (46 %). EM 428 (MH⁺).

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

10 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (Ejemplo 47c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color pardo (80 %). EM 192 (MH⁺).

Ejemplo 47c: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato

15 A una solución de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (Ejemplo 47d, 200 mg, 0,56 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió polvo de hierro (158 mg, 2,82 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se diluyó con AcOEt. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se lavó sucesivamente con NaOH 1 N y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 40 % en hexanos) para dar un compuesto del título en forma de un aceite incoloro (187 mg, 100 %). EM 325 (MH⁺).

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

20 A una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (Yang, D. y col. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 9966. 6,68 g, 32,1 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió cuidadosamente NaH (al 60 % en aceite mineral, 3,5 g, 87,5 mmol) en porciones pequeñas a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. A esta solución se le añadió 2,6-dinitrobenzonitrilo (6,19 g, 32,1 mmol) y la solución de reacción se agitó a 0 °C -TA en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de elución sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20 % en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (10,0 g, 87 %). EM 355 (MH⁺).

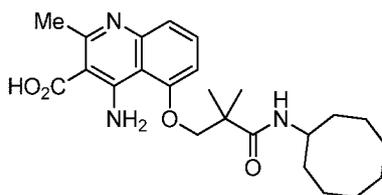
Ejemplo 48: ácido 4-amino-5-(3-(cicloheptilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

30 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-(cicloheptilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 48a) en forma de un sólido de color blanquecino (12 %). EM 414 (MH⁺).

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

35 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y cicloheptanamina en forma de un sólido de color pardo (43 %). EM 456 (MH⁺).

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

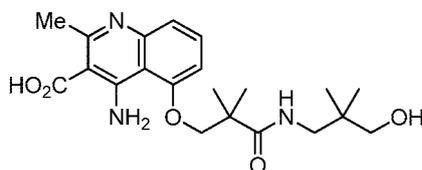


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-(ciclooctilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 49a) en forma de un sólido de color blanquecino (11 %). EM 428 (MH⁺).

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

- 5 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y ciclooctanamina en forma de un sólido de color pardo (46 %). EM 456 (MH⁺).

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



- 10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 50a) en forma de un sólido de color blanquecino (87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,71 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 2,97 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,0 (s, 2H), 4,57 (s a, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,78 (s a, 1H), 12,04 (s a, 1H), 12,82 (s a, 1H). EM 404 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol en forma de un sólido de color pardo (40 %). EM 432 (MH⁺).

- 20 **Ejemplo 51: ácido 4-amino-5-(3-(croman-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico**

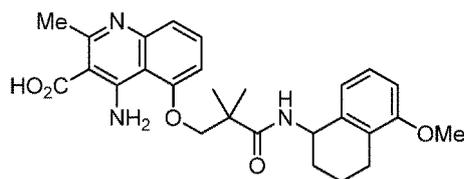


- 25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-(croman-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 51a) en forma de un sólido de color blanquecino (80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,31 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 4,05-4,19 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 5,10 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 15,0, 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,77 (s a, 1H), 12,31 (s a, 1H), 12,86 (s a, 1H). EM 450 (MH⁺).

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

- 30 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y croman-4-amina (Lu, Y. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008043019) en forma de un sólido de color pardo (37 %). EM 478 (MH⁺).

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

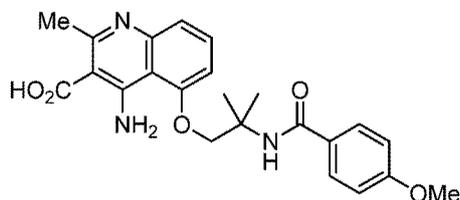


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-((5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 52a) en forma de un sólido de color blanquecino (69 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,52-1,87 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,95-5,05 (m, 1H), 6,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,67-6,75 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,74 (s a, 1H), 12,22 (s a, 1H), 12,80 (s a, 1H). EM 478 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina en forma de un sólido de color pardo (40 %). EM 506 (MH⁺).

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

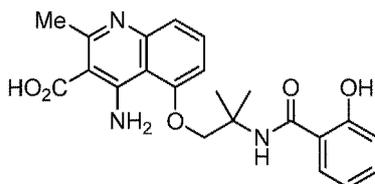


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 53a) en forma de un sólido de color blanco. EM 424 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 4-metoxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 452 (MH⁺).

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

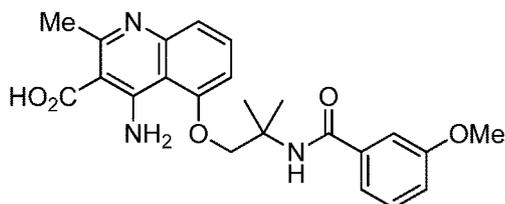


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 54a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 410 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 2-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 438 (MH⁺).

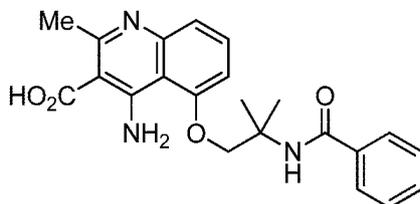
Ejemplo 55: ácido 4-amino-5-(2-(3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 55a) en forma de un sólido de color blanco. EM 424 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-metoxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 452 (MH⁺).

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

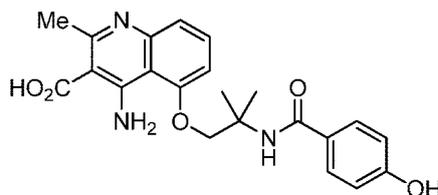
5

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-benzamido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 56a) en forma de un sólido de color blanco. EM 394 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido benzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 422 (MH⁺).

10

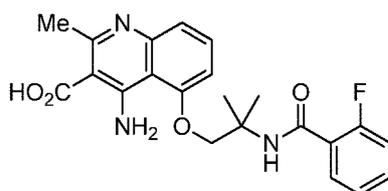
Ejemplo 57: ácido 4-amino-5-(2-(4-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-hidroxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 57a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 410 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 4-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 438 (MH⁺).

15

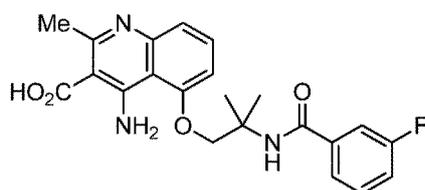
Ejemplo 58: ácido 4-amino-5-(2-(2-fluorobenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-fluorobenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 58a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 412 (MH⁺).

20

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 2-fluorobenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 440 (MH⁺).

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

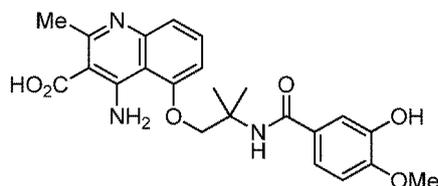
25

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-fluorobenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 59a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 412 (MH⁺).

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

5 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-fluorobenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 440 (MH⁺).

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

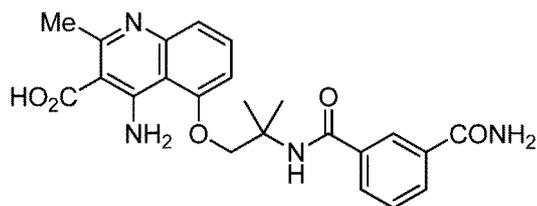


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-hidroxi-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 60a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 440 (MH⁺).

10 **Ejemplo 60a: 4-amino-5-(2-(3-hidroxi-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo**

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 468 (MH⁺).

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

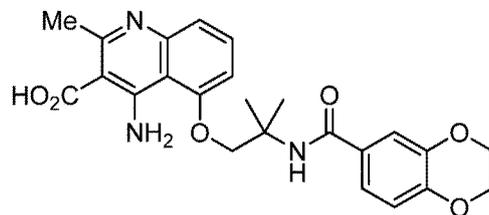


15 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-carbamoilbenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 61a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 437 (MH⁺).

Ejemplo 61a: 4-amino-5-(2-(3-carbamoilbenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

20 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-carbamoilbenzoico en forma de un sólido de color pardo EM 465 (MH⁺).

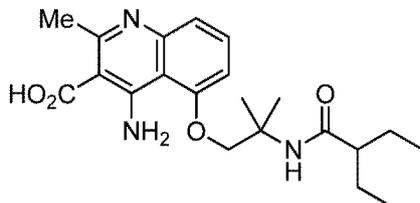
Ejemplo 62: ácido 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



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

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

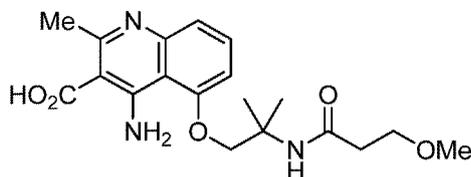
Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico en forma de un sólido de color pardo (60 %). EM 480 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-etilbutanamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 63a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 388 (MH⁺).

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

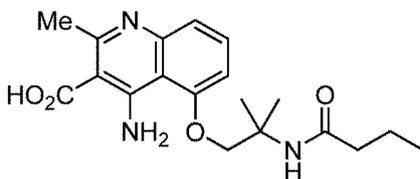
Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 2-etilbutanoico en forma de un sólido de color pardo. EM 416 (MH⁺).

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

10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-metoxipropanamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 64a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 376 (MH⁺).

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

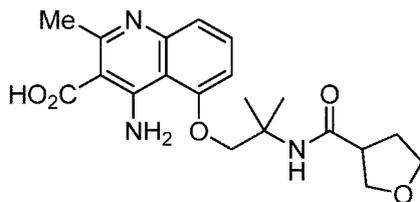
Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-metoxipropanoico en forma de un sólido de color pardo. EM 404 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-butiramido-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 65a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 360 (MH⁺).

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

20 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido butírico en forma de un sólido de color pardo. EM 388 (MH⁺).

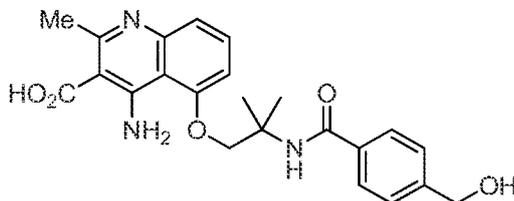
Ejemplo 66: ácido 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(tetrahidrofuran-3-carboxamido)propoxi)-quinolin-3-carboxílico

25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metil-5-(2-metil-2-(tetrahidrofuran-3-carboxamido)propoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 66a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 388 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico en forma de un sólido de color pardo. EM 416 (MH⁺).

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



- 5 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(hidroximetil)benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 67a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 424 (MH⁺).

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

- 10 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 4-(hidroximetil)benzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 452 (MH⁺).

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

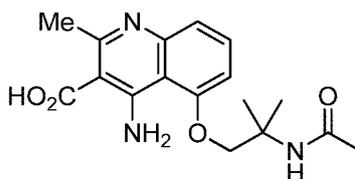


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-metoxiacetamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 68a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 362 (MH⁺).

- 15 **Ejemplo 68a: etil 4-amino-5-(2-(2-metoxiacetamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo**

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 2-metoxiacético en forma de un sólido de color pardo. EM 390 (MH⁺).

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

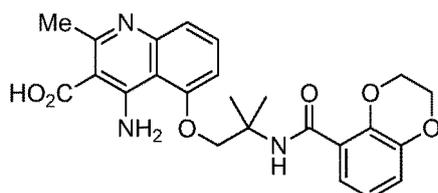


- 20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 5-(2-acetamido-2-metilpropoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 69a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 332 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido acético en forma de un sólido de color pardo. EM 390 (MH⁺).

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



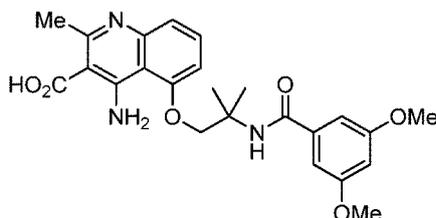
Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-2-

metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 70a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 452 (MH⁺).

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

- 5 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxílico en forma de un sólido de color pardo. EM 480 (MH⁺).

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

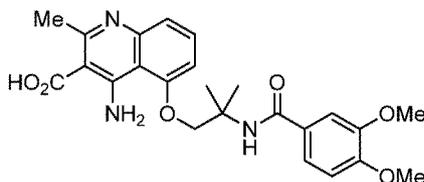


- 10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3,5-dimetoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 71a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 454 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3,5-dimetoxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 482 (MH⁺).

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

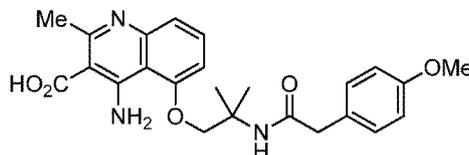


- 15 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3,4-dimetoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 72a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 454 (MH⁺).

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

- 20 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3,4-dimetoxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 482 (MH⁺).

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

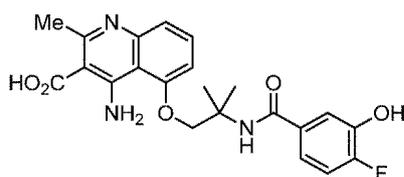


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 73a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 438 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético en forma de un sólido de color pardo. EM 466 (MH⁺).

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

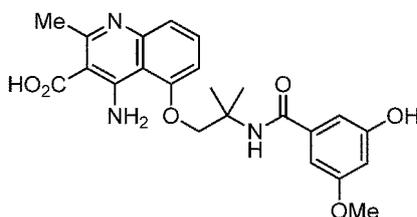


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-fluoro-3-hidroxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 74a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 428 (MH⁺).

Ejemplo 74a: 4-amino-5-(2-(4-fluoro-3-hidroxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

- 5 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 4-fluoro-3-hidroxi-benzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 456 (MH⁺).

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

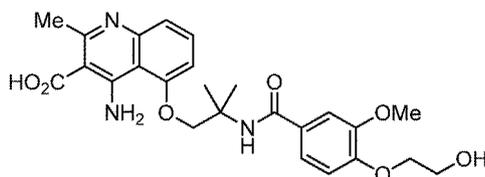


- 10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-hidroxi-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 75a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 440 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 468 (MH⁺).

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

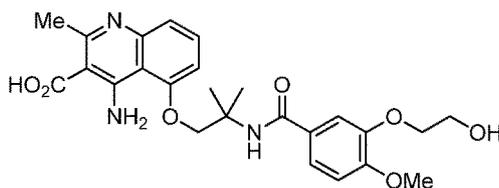


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 76a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 484 (MH⁺).

- 20 **Ejemplo 76a: 4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo**

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzoico (Uto, Y. y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4151.) en forma de un sólido de color pardo. EM 512 (MH⁺).

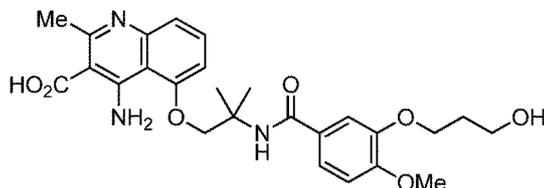
- 25 **Ejemplo 77: ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico**



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 77a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 484 (MH⁺).

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

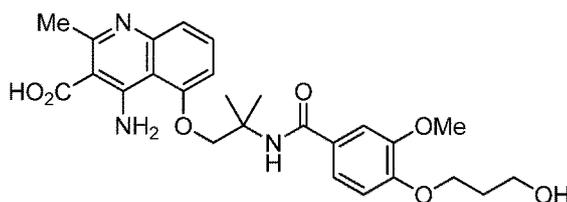
Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 512 (MH⁺).

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

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 78a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 498 (MH⁺).

10 **Ejemplo 78a:** 4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

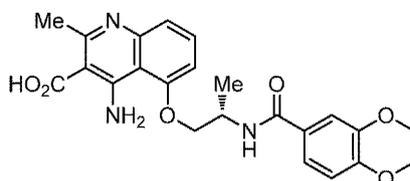
Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 3-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 526 (MH⁺).

15 **Ejemplo 79:** ácido 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxi-benzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 79a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 498 (MH⁺).

20 **Ejemplo 79a:** 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato (Ejemplo 24b) y ácido 4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxibenzoico (Baraldi, P. G. y col. J. Med Chem. 1999, 42, 5131.) en forma de un sólido de color pardo. EM 526 (MH⁺).

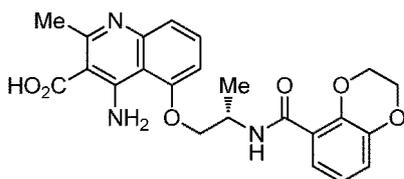
25 **Ejemplo 80:** ácido (S)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 80a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 438 (MH⁺).

30 **Ejemplo 80a:** 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 26b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico en forma de un sólido de color pardo. EM 466 (MH⁺).

Ejemplo 81: ácido (S)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

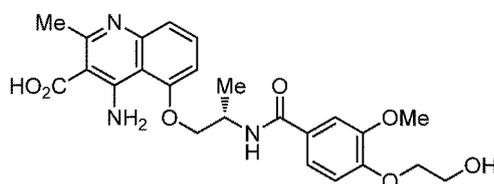


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 81a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 438 (MH⁺).

5 **Ejemplo 81a:** 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 26b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxílico en forma de un sólido de color pardo. EM 466 (MH⁺).

Ejemplo 82: ácido (S)-4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

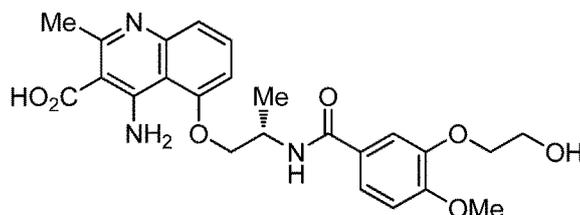


10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 82a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 470 (MH⁺).

Ejemplo 82a: 4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

15 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 26b) y ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzoico (Uto, Y. y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4151.) en forma de un sólido de color pardo. EM 498 (MH⁺).

Ejemplo 83: ácido (S)-4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

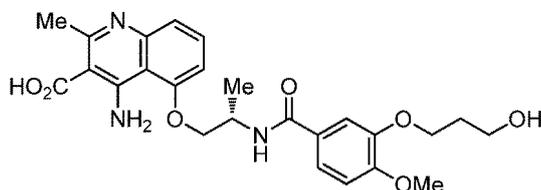


20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 83a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 470 (MH⁺).

Ejemplo 83a: 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

25 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 26b) y ácido 3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 498 (MH⁺).

Ejemplo 84: ácido (S)-4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxi-propoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

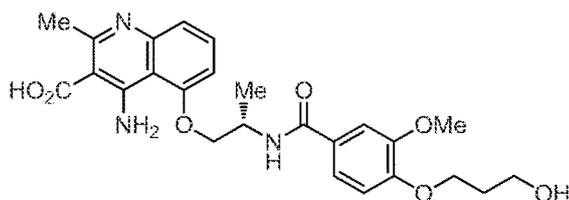


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 84a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 484 (MH⁺).

Ejemplo 84a: 4-amino-5-(2-(3-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

- 5 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 26b) y ácido 3-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxibenzoico en forma de un sólido de color pardo. EM 512 (MH⁺).

Ejemplo 85: ácido (S)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

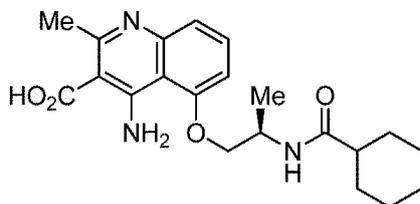


- 10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 85a) en forma de un sólido de color blanquecino. EM 484 (MH⁺).

Ejemplo 85a: 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

- 15 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 26b) y ácido 4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzoico (Baraldi, P. G. y col. J. Med. Chem. 1999, 42, 5131.) en forma de un sólido de color pardo. EM 512 (MH⁺).

Ejemplo 86: ácido (R)-4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (SID 47687595)



- 20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)-propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 86a) en forma de un sólido de color blanco (43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,25-1,10 (m, 5H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 5H), 2,11-2,05 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,93 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 4, 9,6 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). EM 386 (MH⁺).

Ejemplo 86a: 4-amino-5-(2-(ciclohexanocarboxamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 86b) y ácido ciclohexanocarboxílico en forma de un sólido de color pardo (31 %). EM 414 (MH⁺).

Ejemplo 86b: 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo

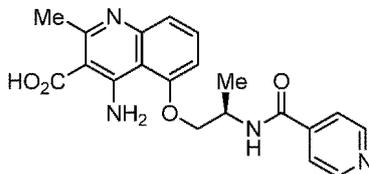
- 30 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de (1-(3-amino-2-cianofenoxi)propan-2-il)-carbamato de (R)-bencilo (Ejemplo 86c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color pardo. EM 304 (MH⁺).

Ejemplo 86c: (1-(3-amino-2-cianofenoxi)propan-2-il)carbamato de (R)-bencilo

- 35 Preparado como en el ejemplo 24c a partir de (R)-2-amino-6-(2-aminopropoxi)benzonitrilo (Ejemplo 86d) en forma de un sólido de color pardo (79 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 3,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 5H). EM 326 (MH⁺).

Ejemplo 86d: (R)-2-amino-6-(2-aminopropoxi)benzonitrilo

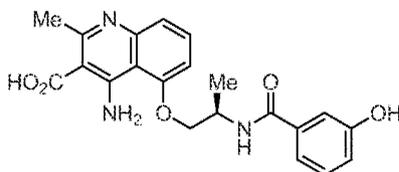
Preparado como en el ejemplo 24d a partir de (R)-2-aminopropan-1-ol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo en forma de un sólido de color pardo (81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,01 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,2 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H). EM 192 (MH⁺).

Ejemplo 87: ácido (R)-4-amino-5-(2-(isonicotinamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 87a) en forma de un sólido de color blanquecino (32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,14 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 3,6, 9,6 Hz, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,2, 6,0 Hz, 2H), 8,71 (dd, *J* = 1,2, 6,0 Hz, 2H), 8,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). EM 409 (MH⁺).

Ejemplo 87a: 4-amino-5-(2-(isonicotinamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo

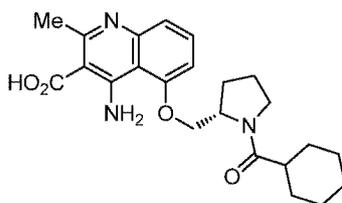
Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 86b) y ácido isonicotínico en forma de un sólido de color pardo (41 %). EM 409 (MH⁺).

Ejemplo 88: ácido (R)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 88a) en forma de un sólido de color blanco (51 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 4,0, 10 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,0, 1H), 9,93 (s a, 1H). EM 396 (MH⁺).

Ejemplo 88a: 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 86b) y ácido 3-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color pardo (36 %). EM 424 (MH⁺).

Ejemplo 89: ácido (S)-4-amino-5-((1-(ciclohexanocarboxil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (SID 47039333)

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(ciclohexanocarboxil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 89a) en forma de un sólido de color blanquecino (31 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,34-1,11 (m, 5H), 1,72-1,51 (m, 5H), 2,08-1,79 (m, 5H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,2 Hz), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). EM 412 (MH⁺).

Ejemplo 89a: 4-amino-5-((1-(ciclohexanocarboxil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 89b) y ácido ciclohexanocarboxílico en forma de un sólido de color pardo (46 %). EM 440 (MH⁺).

Ejemplo 89b: 4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (Ejemplo 89c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color pardo. EM 330 (MH⁺).

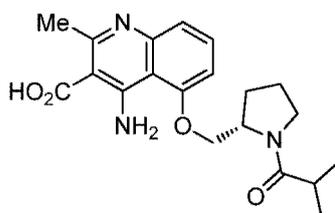
Ejemplo 89c: 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo

Preparado como en el ejemplo 24c a partir de (S)-2-amino-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 89d) en forma de un sólido de color pardo (79 %). EM 351 (MH⁺).

Ejemplo 89d: (S)-2-amino-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo

5 Preparado como en el ejemplo 24d a partir de (S)-pirrolidin-2-ilmetanol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo en forma de un sólido de color pardo (51 %). EM 218 (MH⁺).

Ejemplo 90: ácido (S)-4-amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

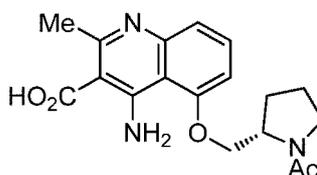


10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 90a) en forma de un sólido de color blanquecino (39 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,99 (dd, *J* = 2,0, 6,8 Hz, 6H), 2,05-1,83 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (dd, *J* = 6,8, 10,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). EM 344 (MH⁺).

Ejemplo 90a: 4-amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

15 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 89b) y ácido isobutírico en forma de un sólido de color pardo (46 %). EM 400 (MH⁺).

Ejemplo 91: ácido (S)-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxílico

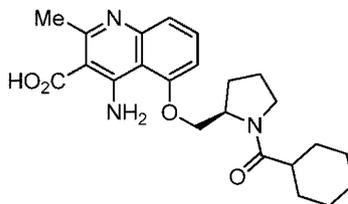


20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 91a) en forma de un sólido de color blanquecino (23 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,98 (s, 3H), 2,03-1,82 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,05 (dd, *J* = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 6,8, 10,0 Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H). EM 344 (MH⁺).

Ejemplo 91a: 5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 89b) y anhídrido acético en forma de un sólido de color pardo (31 %). EM 372 (MH⁺).

25 **Ejemplo 92: ácido (R)-4-amino-5-((1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico**



30 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 92a) en forma de un sólido de color blanquecino (37 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,34-1,11 (m, 5H), 1,72-1,51 (m, 5H), 2,08-1,79 (m, 5H), 2,44-2,35 (m 1H), 2,52 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,2 Hz), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). EM 412 (MH⁺).

Ejemplo 92a: 4-amino-5-((1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de (R)-

etilo (Ejemplo 92b) y ácido ciclohexanocarboxílico en forma de un sólido de color pardo (39 %). EM 440 (MH⁺).

Ejemplo 92b: 4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de (R)-etilo

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (Ejemplo 92c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color pardo. EM 330 (MH⁺).

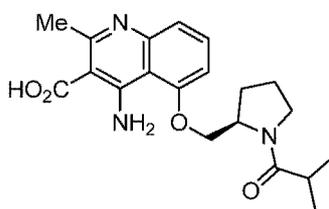
5 **Ejemplo 92c: 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo**

Preparado como en el ejemplo 24c a partir de (R)-2-amino-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)benzocitrilo (Ejemplo 92d) en forma de un sólido de color pardo (71 %). EM 351 (MH⁺).

Ejemplo 92d: (R)-2-amino-6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)benzocitrilo

10 Preparado como en el ejemplo 24d a partir de (R)-pirrolidin-2-ilmetanol y 2-amino-6-fluoro-benzocitrilo en forma de un sólido de color pardo (57 %). EM 218 (MH⁺).

Ejemplo 93: ácido (R)-4-amino-5-((1-isobutilpirrolidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

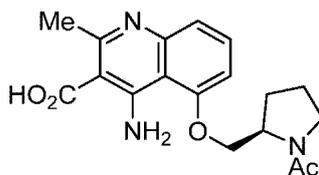


15 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-isobutilpirrolidin-2-il)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 93a) en forma de un sólido de color blanquecino (44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,99 (dd, *J* = 2,0, 6,8 Hz, 6H), 2,05-1,83 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (dd, *J* = 6,8, 10,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). EM 344 (MH⁺).

Ejemplo 93a: 4-amino-5-((1-isobutilpirrolidin-2-il)-metoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de (R)-etilo

20 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 92b) y ácido isobutírico en forma de un sólido de color pardo (39 %). EM 400 (MH⁺).

Ejemplo 94: ácido (R)-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxílico

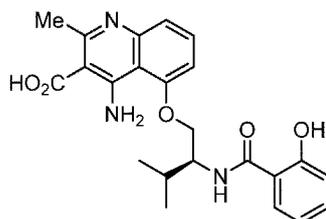


25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 94a) en forma de un sólido de color blanquecino (19 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,98 (s, 3H), 2,03-1,82 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,05 (dd, *J* = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 6,8, 10,0 Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H). EM 344 (MH⁺).

Ejemplo 94a: 5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-amino-2-metilquinolin-3-carboxilato de (R)-etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 92b) y anhídrido acético en forma de un sólido de color pardo (28 %). EM 372 (MH⁺).

30 **Ejemplo 95: ácido (S)-4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico**



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)-3-metil-butoxi)-2-metilquinolin-3-

carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 95a) en forma de un sólido de color blanco (82 %). EM 424 (MH⁺).

Ejemplo 95a: 4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 95b) y ácido 2-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color pardo (56 %). EM 452 (MH⁺).

5 **Ejemplo 95b: 4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo**

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-3-metilbutan-2-ilcarbamato de (S)-bencilo (Ejemplo 95c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color pardo (79 %). EM 332 (MH⁺).

Ejemplo 95c: 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-3-metilbutan-2-ilcarbamato de (S)-bencilo

10 Preparado como en el ejemplo 24c a partir de (S)-2-amino-6-(2-amino-3-metilbutoxi)benzonitrilo (Ejemplo 95d) en forma de un sólido de color pardo (82 %). EM 354 (MH⁺).

Ejemplo 95d: (S)-2-amino-6-(2-amino-3-metilbutoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 24d a partir de (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol and 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo en forma de un sólido de color pardo (71 %). EM 220 (MH⁺).

Ejemplo 96: ácido (S)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

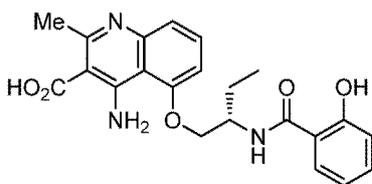


15 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)-3-metil-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 96a) en forma de un sólido de color blanco (83 %). EM 424 (MH⁺).

Ejemplo 96a: 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

20 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 95b) y ácido 3-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color pardo (35 %). EM 452 (MH⁺).

Ejemplo 97: ácido (S)-4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 97a) en forma de un sólido de color blanquecino (78 %). EM 410 (MH⁺).

25 **Ejemplo 97a: 4-amino-5-(2-(2-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo**

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 97b) y ácido 2-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color pardo (46 %). EM 438 (MH⁺).

Ejemplo 97b: 4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

30 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 1-(3-amino-2-cianofenoxi)butan-2-ilcarbamato de (S)-bencilo (Ejemplo 97c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color pardo (75 %). EM 318 (MH⁺).

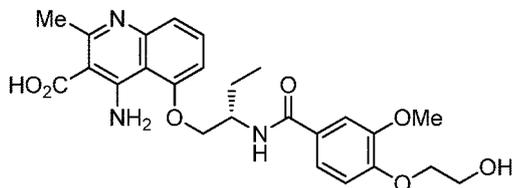
Ejemplo 97c: 1-(3-amino-2-cianofenoxi)butan-2-ilcarbamato de (S)-bencilo

Preparado como en el ejemplo 24c a partir de (S)-2-amino-6-(2-aminobutoxi)benzonitrilo (Ejemplo 97d) en forma de un sólido de color pardo (87 %). EM 340 (MH⁺).

Ejemplo 97d: (S)-2-amino-6-(2-aminobutoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 24d a partir de (S)-2-aminobutan-1-ol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo en forma de un sólido de color pardo (73 %). EM 206 (MH⁺).

Ejemplo 98: ácido (S)-4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

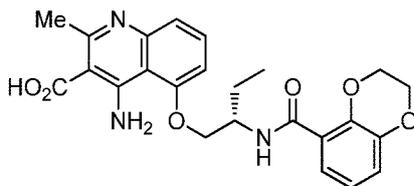


5 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-benzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 98a) en forma de un sólido de color blanquecino (83 %). EM 484 (MH⁺).

Ejemplo 98a: 4-amino-5-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzamido)-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

10 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 97b) y ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzoico (Uto, Y. y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4151.) en forma de un sólido de color pardo (38 %). EM 512 (MH⁺).

Ejemplo 99: ácido (S)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

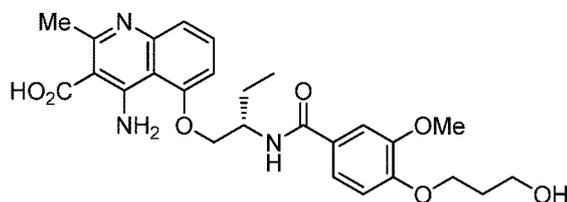


15 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 99a) en forma de un sólido de color blanquecino (78 %). EM 452 (MH⁺).

Ejemplo 99a: 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

20 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 97b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxílico en forma de un sólido de color pardo (40 %). EM 480 (MH⁺).

Ejemplo 100: ácido (S)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

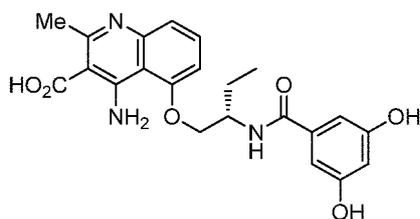


25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 100a) en forma de un sólido de color blanquecino (79 %). EM 498 (MH⁺).

30 **Ejemplo 100a: 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxibenzamido)-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo**

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 97b) y ácido 4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxibenzoico (Baraldi, P. G. y col. J. Med. Chem. 1999, 42, 5131.) en forma de un sólido de color pardo (41 %). EM 526 (MH⁺).

Ejemplo 101: ácido (S)-4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxi-benzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3,5-dihydroxybenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 101a) en forma de un sólido de color blanquecino (69 %). EM 426 (MH⁺).

Ejemplo 101a: 4-amino-5-(2-(3,5-dihydroxybenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

- 5 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 97b) y ácido 3,5-dihidroxi benzoico en forma de un sólido de color pardo (37 %). EM 454 (MH⁺).

Ejemplo 102: ácido (S)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

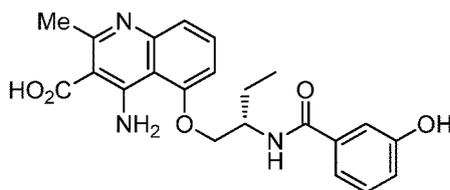


- 10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 102a) en forma de un sólido de color blanquecino (71 %). EM 452 (MH⁺).

Ejemplo 102a: 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

- 15 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 97b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico en forma de un sólido de color pardo (46 %). EM 480 (MH⁺).

Ejemplo 103: ácido (S)-4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

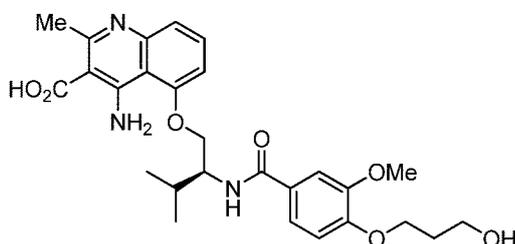


- 20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 103a) en forma de un sólido de color blanquecino (72 %). EM 410 (MH⁺).

Ejemplo 103a: 4-amino-5-(2-(3-hidroxibenzamido)butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-aminobutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 97b) y ácido 3-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color pardo (49 %). EM 438 (MH⁺).

- 25 **Ejemplo 104: ácido (S)-4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxibenzamido)-3-metil-butoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico**

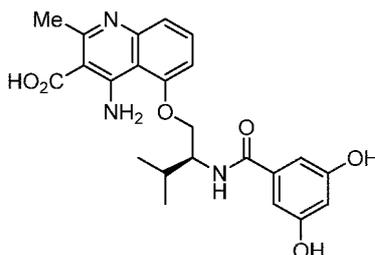


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 104a) en forma de un sólido de color blanquecino (69 %). EM 512 (MH⁺).

5 **Ejemplo 104a: 4-amino-5-(2-(4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo**

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 95b) y ácido 4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxibenzoico (Baraldi, P. G. y col. J. Med. Chem. 1999, 42, 5131.) en forma de un sólido de color pardo (29 %). EM 540 (MH⁺).

Ejemplo 105: ácido (S)-4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxi-benzamido)-3-metilbutoxi)-2-metil-quinolin-3-carboxílico

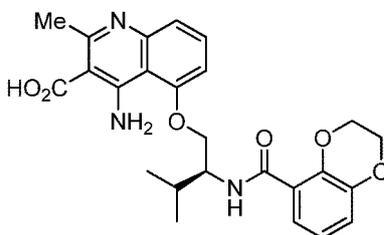


10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxi-benzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 105a) en forma de un sólido de color blanco (72 %). EM 440 (MH⁺).

Ejemplo 105a: 4-amino-5-(2-(3,5-dihidroxi-benzamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

15 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 95b) y ácido 3,5-dihidroxi-benzoico en forma de un sólido de color pardo (29 %). EM 468 (MH⁺).

Ejemplo 106: ácido (S)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

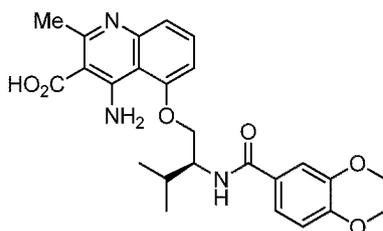


20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 106a) en forma de un sólido de color blanco (81 %). EM 466 (MH⁺).

Ejemplo 106a: 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

25 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 95b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxílico en forma de un sólido de color pardo (36 %). EM 494 (MH⁺).

Ejemplo 107: ácido (S)-4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



30 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 107a) en forma de un sólido de color blanquecino (76

%). EM 466 (MH⁺).

Ejemplo 107a: 4-amino-5-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo

5 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-5-(2-amino-3-metilbutoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (Ejemplo 95b) y ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico en forma de un sólido de color pardo (29 %). EM 494 (MH⁺).

Ejemplo 108: ácido 4-amino-5-((4-(isonicotinamido)ciclohexil)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((4-(isonicotinamido)ciclohexil)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 108a) en forma de un sólido de color blanquecino (43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,52 -2,01 (m, 8H), 2,13 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 12,70 (s a, 1H). EM 435 (MH⁺).

Ejemplo 108a: 4-amino-5-((4-(isonicotinamido)ciclohexil)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

15 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de *N*-(4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)ciclohexil)-isonicotinamida (Ejemplo 108b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (25 %). EM 463 (MH⁺).

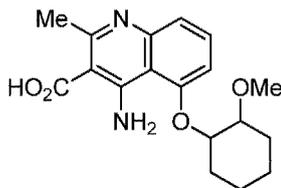
Ejemplo 108b: *N*-(4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)ciclohexil)isonicotinamida

Preparado como en el ejemplo 22b a partir de *N*-(4-(hidroximetil)ciclohexil)isonicotinamida (Ejemplo 108c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un aceite incoloro (6 %). EM 351 (MH⁺).

20 **Ejemplo 108c:** *N*-(4-(hidroximetil)ciclohexil)isonicotinamida

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de (4-aminociclohexil)metanol y ácido isonicotínico en forma de un aceite de color amarillo (100 %). EM 235 (MH⁺).

Ejemplo 109: ácido 4-amino-5-((2-metoxiciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((2-metoxiciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 109a) en forma de un sólido de color blanco (79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,20-1,68 (m, 6H), 2,16 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,92 (s a, 1H), 12,14 (s a, 1H), 12,86 (s a, 1H). EM 331 (MH⁺).

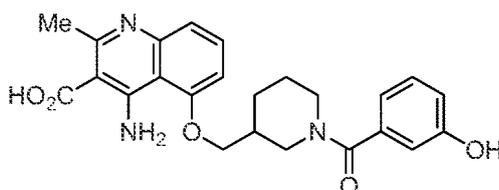
Ejemplo 109a: 4-amino-5-((2-metoxiciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

30 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(2-metoxiciclohexiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 109b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro (16 %). EM 359 (MH⁺).

Ejemplo 109b: 2-amino-6-(2-metoxiciclohexiloxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 22b a partir de 2-metoxiciclohexanol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (34 %). EM 247 (MH⁺).

35 **Ejemplo 110:** ácido 4-amino-5-((1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-3-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(3-hidroxi-benzoil)piperidin-3-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 110a) en forma de un sólido de color blanco (35 %). EM 436 (MH⁺).

Ejemplo 110a: 4-amino-5-((1-(3-hidroxi-benzoil)piperidin-3-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

5 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 110b) y ácido 3-hidroxi-benzoico en forma de un sólido de color blanco (34 %). EM 464 (MH⁺).

Ejemplo 110b: 4-amino-2-metil-5-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 110c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (21 %). EM 344 (MH⁺).

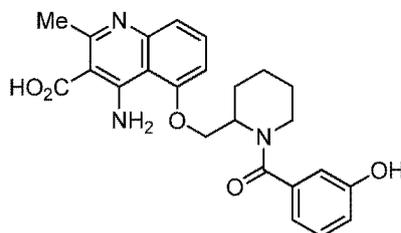
10 **Ejemplo 110c: 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

Preparado como en el ejemplo 24c a partir de 2-amino-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 110d) en forma de un sólido de color amarillo (70 %).

Ejemplo 110d: 2-amino-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo

15 Preparado como en el ejemplo 24d a partir de 3-piperidinametanol y 2-amino-6-fluoro-benzo-nitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro (27 %). EM 232 (MH⁺).

Ejemplo 111: ácido 4-amino-5-((1-(3-hidroxi-benzoil)piperidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(3-hidroxi-benzoil)piperidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 111a) en forma de un sólido de color blanquecino (35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,25-1,89 (m, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 5,29 (m, 1H), 6,64 -6,73 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,87 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 11,96 (s a, 1H), 12,70 (s a, 1H). EM 436 (MH⁺).

Ejemplo 111a: 4-amino-5-((1-(3-hidroxi-benzoil)piperidin-2-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

25 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de 4-amino-2-metil-5-(piperidin-2-ilmetoxi)-quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 111b) y ácido 3-hidroxi-benzoico en forma de un sólido de color blanco (28 %). EM 464 (MH⁺).

Ejemplo 111b: 4-amino-2-metil-5-(piperidin-2-ilmetoxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 111c) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite incoloro (13 %). EM 344 (MH⁺).

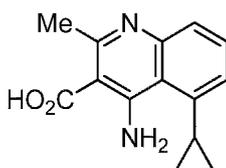
Ejemplo 111c: 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

30 Preparado como en el ejemplo 24c a partir de 2-amino-6-(piperidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 111d) en forma de un sólido de color amarillo (100 %). EM 366 (MH⁺).

Ejemplo 111d: 2-amino-6-(piperidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 24d a partir de 2-piperidinametanol y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro (64 %). EM 232 (MH⁺).

35 **Ejemplo 112: ácido 4-amino-5-ciclopropil-2-metilquinolin-3-carboxílico**

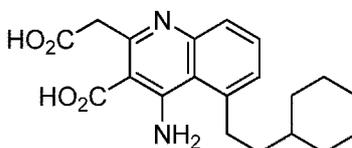


Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-ciclopropil-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 112a) en forma de un sólido de color blanco (85 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1,03 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,73 (m, 1H). EM 243 (MH⁺).

5 **Ejemplo 112a: 4-amino-5-ciclopropil-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo**

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrilo (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (80 %). EM 271 (MH⁺).

Ejemplo 113: ácido 4-amino-2-(carboximetil)-5-(2-ciclohexiletil)quinolin-3-carboxílico



10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2-ciclohexiletil)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 113a) en forma de un sólido de color naranja (69 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89-0,92 (m, 2H), 1,14-1,29 (m, 4H), 1,44-1,49 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 4H), 1,73-1,76 (m, 1H), 3,15 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H). EM 338 (MH⁺-H₂O).

15 **Ejemplo 113a: 4-amino-5-(2-ciclohexiletil)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)quinolin-3-carboxilato de etilo**

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(2-ciclohexiletil)benzonitrilo (Ejemplo 113b) y 3-oxopentanoato de dietilo en forma de un sólido de color naranja (33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,87-0,96 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 7H), 1,27-1,32 (m, 4H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 4H), 1,74-1,77 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,09 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 4,27 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (s a, 2H). EM 413 (MH⁺).

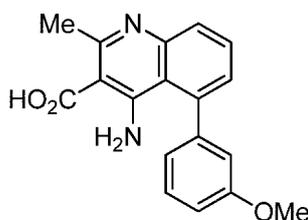
20 **Ejemplo 113b: 2-amino-6-(2-ciclohexiletil)benzonitrilo**

Preparado como en el ejemplo 21b a partir de 2-amino-6-(ciclohexiletil)benzonitrilo (Ejemplo 113c) en forma de un sólido de color naranja (36 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90-0,95 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 4H), 1,41-1,46 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 5H), 2,58-2,62 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 4,0 Hz, 1H). EM 229 (MH⁺).

25 **Ejemplo 113c: 2-amino-6-(ciclohexiletil)benzonitrilo**

Preparado como en el ejemplo 21c a partir de etilciclohexano y 2-amino-6-bromobenzonitrilo en forma de un aceite de color pardo (100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24-1,77 (m, 10H), 2,70 (m, 1H), 6,13 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 225 (MH⁺).

30 **Ejemplo 114: ácido 4-amino-5-(3-metoxifenil)-2-metilquinolin-3-carboxílico**



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-metoxifenil)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 114a) en forma de un sólido de color blanquecino (38 %). EM 309 (MH⁺).

Ejemplo 114a: 4-amino-5-(3-metoxifenil)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

35 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 3-amino-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (Ejemplo 114b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (55 %). EM 337 (MH⁺).

Ejemplo 114b: 3-amino-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

5 A una solución en agitación de 2-amino-6-bromobenzonitrilo (195 mg, 1,0 mmol) y ácido (3-metoxifenil)borónico (300 mg, 2 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió carbonato potásico acuoso (2,0 mmol, 0,7 ml). La solución de reacción se desgasificó burbujando N₂ durante 2 minutos. Se añadió tetraaquatrisfenilfosfina paladio (5 % mol) a la mezcla de reacción y el recipiente de reacción se puso en un reactor de microondas y se irradió a 165 °C durante 20 minutos. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC (acetonitrilo/agua; 10-90 % de gradiente, 25 minutos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (180 mg, 80 %). EM 225 (MH⁺).

Ejemplo 115: ácido 4-amino-5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

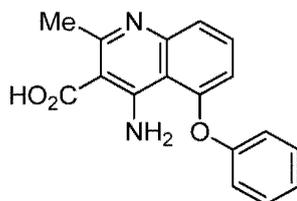
10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 115a) en forma de un sólido de color blanco (84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,03-1,29 (m, 5H), 1,63-1,82 (m, 5H), 1,94 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 4,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H). EM 315 (MH⁺).

Ejemplo 115a: 4-amino-5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

15 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(ciclohexilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 115b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (47 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,12-1,37 (m, 6H), 1,42 (t, J = 4,0 Hz, 3H), 1,73-2,01 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 4,06 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,42 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 343 (MH⁺).

Ejemplo 115b: 2-amino-6-(ciclohexilmetoxi)benzonitrilo

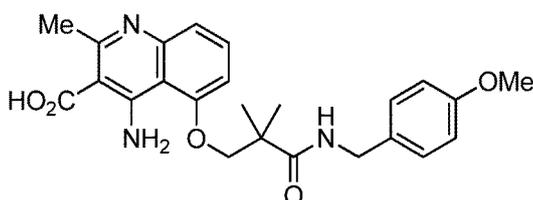
20 Preparado como en el ejemplo 22 b a partir de ciclohexilmetanol y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un aceite incoloro (50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,07-1,09 (m, 2H), 1,28-1,32 (m, 3H), 1,75-1,90 (m, 6H), 3,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,4 Hz, 1H). EM 231 (MH⁺).

Ejemplo 116: ácido 4-amino-5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metil-5-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 116a) en forma de un sólido de color blanquecino (47 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,77 (s, 3H), 6,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,81 (s a, 1H), 12,20 (s a, 1H), 12,81 (s a, 1H). EM 295 (MH⁺).

Ejemplo 116a: 4-amino-2-metil-5-fenoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

30 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-fenoxibenzonitrilo y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,33 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,52 (m, 4H), 7,93 (s a, 2H). EM 323 (MH⁺).

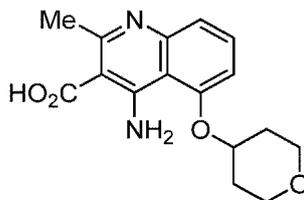
Ejemplo 117: ácido 4-amino-5-(3-((4-metoxibencil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-((4-metoxibencil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 117a) en forma de un sólido de color blanquecino (38 %). EM 438 (MH⁺).

Ejemplo 117a: 4-amino-5-(3-((4-metoxibencil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

- 5 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y (4-metoxifenil)metanamina en forma de un sólido de color amarillo (100 %). EM 466 (MH⁺).

Ejemplo 118: ácido 4-amino-2-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-3-carboxílico



- 10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-2-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 118a) en forma de un sólido de color blanquecino (80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,81 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 303 (MH⁺).

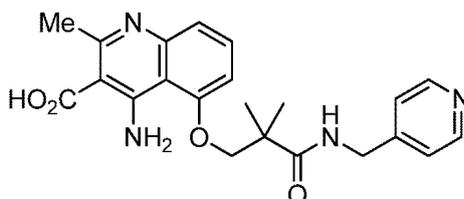
Ejemplo 118a: 4-amino-2-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinolin-3-carboxilato de etilo

- 15 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzocitrilo (Ejemplo 118b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (51 %). EM 331 (MH⁺).

Ejemplo 118b: 2-amino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzocitrilo

- 20 Preparado como en el ejemplo 22b a partir de tetrahidro-2H-piran-4-ol y 2-amino-6-fluorobenzocitrilo en forma de un aceite incoloro (48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,87 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1H). EM 219 (MH⁺).

Ejemplo 119: ácido 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

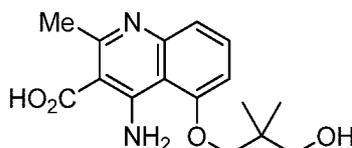


- 25 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 119a) en forma de un sólido de color blanquecino (44 %). EM 409 (MH⁺).

Ejemplo 119a: 4-amino-5-(2,2-dimetil-3-oxo-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (Ejemplo 47b) y piridin-4-ilmetanamina en forma de un sólido de color pardo (43 %). EM 437 (MH⁺).

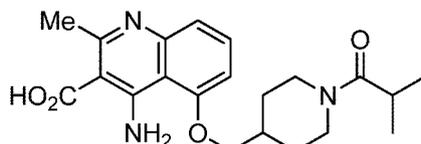
- 30 **Ejemplo 120:** ácido 4-amino-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



- 35 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 120a) en forma de un sólido de color blanquecino (33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,98 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 5,12 (s a, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,27 (s a, 1H), 12,23 (s a, 1H), 12,73 (s a, 1H). EM 305 (MH⁺).

Ejemplo 120a: 4-amino-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de acetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropilo (Tachdjian, C. y col. Sol. Int. PTC. 2008, documento WO 2008154221) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (26 %). EM 333 (MH⁺).

5 **Ejemplo 121: ácido 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico**

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 121a) en forma de un sólido de color blanco (38 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,99 (m, 6H), 1,13-1,23 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 2H), 2,26 (s a, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,78 (s a, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,06 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,44 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,07 (s a, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 8,76 (s a, 1H), 12,37 (s a, 1H), 12,67 (s a, 1H). EM 386 (MH⁺).

Ejemplo 121a: 4-amino-5-((1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

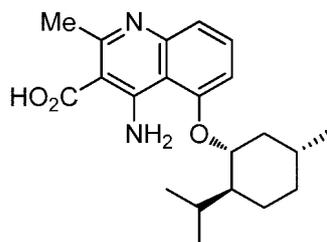
Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 121b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (36 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,97 (m, 6H), 1,32 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,79-1,88 (m, 3H), 2,15-2,18 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,07 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,32 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s a, 2H). EM 414 (MH⁺).

Ejemplo 121b: 2-amino-6-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 22b a partir de 1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Ejemplo 121c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro (21 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,99 (m, 6H), 1,13-1,24 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 6,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 302 (MH⁺).

Ejemplo 121c: 1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido isobutírico y piperidin-4-ilmetanol en forma de un aceite incoloro (36 %). EM 186 (MH⁺).

Ejemplo 122: ácido 4-amino-5-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

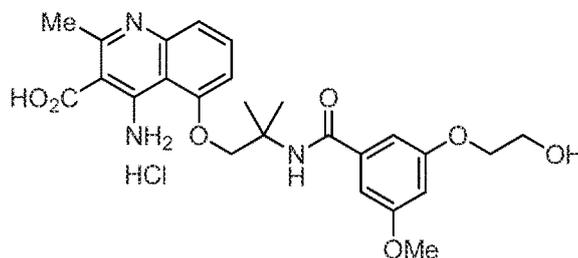
Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 122a) en forma de un sólido de color blanco (64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,70 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 0,9-1,0 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 1,50-1,82 (m, 5H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 4,52 (t-d, J = 10,4, 4,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,68 (s a, 1H), 11,72 (s a, 1H), 12,73 (s a, 1H). EM 357 (MH⁺).

Ejemplo 122a: 4-amino-5-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)benzonitrilo (Ejemplo 122b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (43 %). EM 385 (MH⁺).

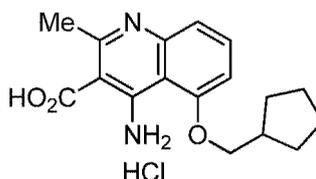
Ejemplo 122b: 2-amino-6-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 22b a partir de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (51 %). EM 273 (MH⁺).

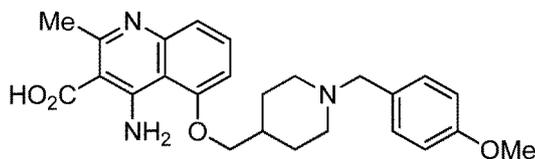
Ejemplo 123: clorhidrato del ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

5 A una suspensión en agitación de ácido 4-amino-5-(2-(3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibenzamido)-2-metilpropoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 38, 263 mg, 0,544 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió HCl en EtOH (1,25 N, 479 ul., 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se convirtió en una solución transparente (0,5 h). La solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se purificó adicionalmente por recristalización en EtOH/H₂O y se secó al vacío durante una noche (248 mg, 87 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,51 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,68 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 484 (MH⁺-HCl).

Ejemplo 124: clorhidrato del ácido 4-amino-5-(ciclopentilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

15 Preparado como en el ejemplo 123 a partir de ácido 4-amino-5-(ciclopentilmetoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 18) en forma de un sólido de color blanco (100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,29-1,37 (m, 2H), 1,51-1,66 (m, 4H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,43-2,51 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 4,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,25 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H). EM 301 (MH⁺-HCl).

Ejemplo 125: ácido 4-amino-5-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico

20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 125a) en forma de un sólido de color blanco (23 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,67 (s a, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,31 (s a, 1H), 2,92 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,15 (s a, 2H), 4,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 436 (MH⁺).

Ejemplo 125a: 4-amino-5-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

25 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 125b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino (30 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,29-1,33 (m, 5H), 1,74 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,31 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (s a, 2H). EM 464 (MH⁺).

30

Ejemplo 125b: 2-amino-6-((1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo

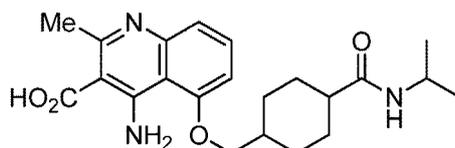
Preparado como en el ejemplo 22b a partir de (1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metanol (Ejemplo 125c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color naranja (19 %). EM 352 (MH⁺).

Ejemplo 125c: (1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)metanol

35 A una solución de 4-piperidinametanol (2,28 g, 19,78 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (2,30 ml, 19,77 mmol) en THF/DCE (1:1 en volumen, 100 ml) se le añadió ácido acético (1 ml), seguido de NaBH(OAc)₃ (16,76 g, 79,08 mmol)

en porciones pequeñas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de N₂. La reacción se diluyó con DCM y se basificó a pH = 10 con solución 2 N de NaOH. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 60 % en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (2,13 g, 46 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,04-1,13 (m, 2H), 1,28-1,32 (m, 1H), 1,58-1,61 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 2H), 2,75-2,77 (m, 2H), 3,22 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,38 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H). EM 236 (MH⁺).

Ejemplo 126: ácido 4-amino-5-((4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



10 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)-metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 126a) en forma de un sólido de color amarillo (76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,15 - 2,32 (m, 10H), 2,75 (s, 3H), 3,82 (o, J = 7,6 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,07 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t a, 1H), 8,77 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 12,66 (s, 1H). EM 400 (MH⁺).

15 **Ejemplo 126a: 4-amino-5-((4-(isopropilcarbamoil)ciclohexil)metoxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo**

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-isopropil-ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 126b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (37 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,38-1,81 (m, 8H), 1,88 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,82 (o a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,31 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 8,09 (s, 2H). EM 428 (MH⁺).

Ejemplo 126b: 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-isopropilciclohexanocarboxamida

Preparado como en el ejemplo 21b a partir de 4-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-isopropilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 126c) en forma de un sólido de color amarillo (81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,99 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 1,22 - 1,99 (m, 9H), 2,17 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,88 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,94 (s a, 2H), 6,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H). EM 316 (H⁺).

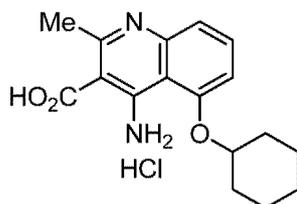
Ejemplo 126c: 4-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-isopropilciclohexanocarboxamida

A una solución de 4-(hidroximetil)-N-isopropilciclohexanocarboxamida (Ejemplo 126d, 480 mg, 2,41 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 116 mg, 4,82 mmol) en porciones pequeñas a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de N₂ durante 2 h. A esta solución se le añadió 2,6-dinitrobenzonitrilo (465 mg, 2,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C -TA durante otras 2 h y después a 60 °C durante una noche en atmósfera de N₂ y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 50 % en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (594 mg, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,00 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 1,22-2,08 (m, 9H), 2,19 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H). EM 346 (H⁺).

Ejemplo 126d: 4-(hidroximetil)-N-isopropilciclohexanocarboxamida

Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico y propan-2-amina en forma de un aceite incoloro (57 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,00 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 1,22-2,08 (m, 9H), 2,12 (m, 1H), 3,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 7,43 (s, 1H). EM 200 (MH⁺).

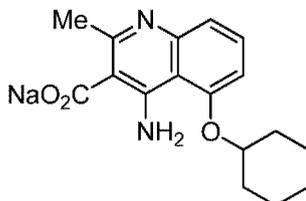
Ejemplo 127: clorhidrato del ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



A una suspensión de ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 36, 1,0 g, 3,33 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió solución 1,25 M de HCl en etanol (2,93 ml, 3,66 mmol). La solución transparente se agitó

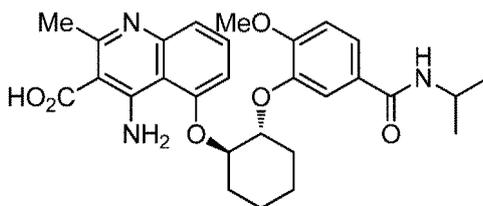
durante 30 minutos y se evaporó a sequedad para proporcionar clorhidrato del ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (1,12 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (m, 1H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,53-1,72 (m, 5H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 4,78-4,82 (m, 1H), 7,29-7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,30 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H). EM 301 (MH⁺-HCl).

5 **Ejemplo 128: 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de sodio**



10 A una solución de ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 36, 1,0 g, 3,33 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió una solución de NaHCO₃ (294 mg, 3,50 mmol) en agua (15 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 60 °C hasta que la solución se volvió transparente, después se evaporó a sequedad para proporcionar 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de sodio (1,07 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,25-1,45 (m, 3H), 1,50-1,70 (m, 5H), 1,53-1,72 (m, 5H), 1,98-2,00 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 4,59-4,63 (m, 1H), 6,87-6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H). EM 301 (MH⁺+H-Na).

15 **Ejemplo 129: ácido (±)-4-amino-5-((2-(5-(isopropilcarbamoil)-2-metoxifenoxi)ciclohexil)-oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico**



20 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-5-((2-(5-(isopropilcarbamoil)-2-metoxifenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (±)-etilo (Ejemplo 129a) en forma de un sólido de color blanco (34 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,15 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,35-1,51 (m, 3H), 1,63-1,73 (m, 3H), 2,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 1H), 4,71-4,78 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,64 (s a, 1H), 12,00 (s a, 1H), 12,61 (s a, 1H). EM 508 (MH⁺).

Ejemplo 129a: 4-amino-5-((2-(5-(isopropilcarbamoil)-2-metoxifenoxi)-ciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de (±)-etilo

25 Preparado como en el ejemplo 2a a partir de (±)-3-((2-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida (Ejemplo 129b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (78 %). EM 536 (MH⁺).

Ejemplo 129b: (±)-3-((2-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida

30 Preparado como en el ejemplo 21b a partir de (±)-3-((2-(2-ciano-3-nitrofenoxi)ciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida (Ejemplo 129c) en forma de un aceite de color pardo (29 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,13-1,19 (m, 6H), 1,42-1,66 (m, 6H), 2,02-2,07 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,93 (s a, 2H), 6,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM 424 (MH⁺).

Ejemplo 129c: (±)-3-((2-(2-ciano-3-nitrofenoxi)ciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida

35 Preparado como en el ejemplo 126c a partir de (±)-3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida (Ejemplo 129d) y 2,6-dinitrobenzonitrilo en forma de un sólido de color pardo (100 %). EM 454 (MH⁺).

Ejemplo 129d: (±)-3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-N-isopropil-4-metoxibenzamida

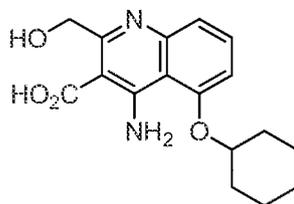
40 Preparado como en el ejemplo 24a a partir de ácido (±)-3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-4-metoxibenzoico (Ejemplo 129e) y propan-2-amina en forma de un sólido de color blanco (80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,14 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,25-1,30 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,03-4,12 (m, 2H), 4,81 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM 308 (MH⁺).

Ejemplo 129e: ácido (±)-3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-4-metoxibenzoico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-4-metoxibenzoato de (±)-etilo (Ejemplo 129f) en forma de un sólido de color blanco (100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,23-1,25 (m, 4H), 1,59 (s a, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Ejemplo 129f: 3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-4-metoxi-benzoato de (±)-etilo

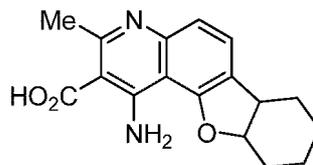
A una solución de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (210 mg, 1,15 mmol) y óxido de ciclohexano (466 ul, 4,61 mmol) en etanol (11 ml) se le añadió K₂CO₃ (637 mg, 4,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida hasta que quedó una pequeña cantidad de etanol. La solución se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar 3-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-4-metoxi-benzoato de (±)-etilo en forma de un aceite incoloro (307 mg, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,16-1,34 (m, 7H), 1,61 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,28 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H).

Ejemplo 130: ácido 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-(hidroximetil)quinolin-3-carboxílico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 9-amino-8-(ciclohexiloxi)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (Ejemplo 130a) en forma de un polvo castaño (44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,27-1,46 (m, 2H), 1,53-1,71 (m, 6H), 2,00-2,04 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,74 (s a, 1H), 11,90 (s a, 1H). EM 317 (MH⁺).

Ejemplo 130a: 9-amino-8-(ciclohexiloxi)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 36b) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color naranja (29 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30-1,72 (m, 8H), 2,04-2,08 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 8,14 (s a, 1H). EM 299 (MH⁺).

Ejemplo 131: ácido 1-amino-3-metil-6b,7,8,9,10,10a-hexahidrobenzofuro[2,3-f]quinolin-2-carboxílico

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 1-amino-3-metil-6b,7,8,9,10,10a-hexahidrobenzofuro[2,3-f]quinolin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 131a) en forma de un sólido de color blanquecino (28 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,35-1,48 (m, 4H), 1,87-1,97 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 3,38 (m 1H), 5,03 (m 1H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H). EM 299 (MH⁺).

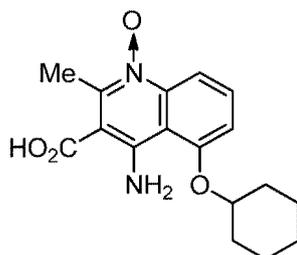
Ejemplo 131a: 1-amino-3-metil-6b,7,8,9,10,10a-hexahidrobenzofuro[2,3-f]quinolin-2-carboxilato de etilo

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de 2-amino-6-(ciclohex-2-en-1-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 131b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (11 %). EM 327 (MH⁺).

Ejemplo 131b: 2-amino-6-(ciclohex-2-en-1-iloxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 22b a partir de ciclohex-2-enol y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en forma de un aceite incoloro (78 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,64 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 6,30 (d, 2H), 7,20 (t, 1H). EM 215 (MH⁺).

Ejemplo 132: 1-óxido de 4-amino-3-carboxi-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolina



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 1-óxido de 4-(N-acetilacetamido)-5-(ciclohexiloxi)-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolina (Ejemplo 132a) en forma de un sólido de color blanco (38 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,31-1,68 (m, 8H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,75 (s a, 2H). EM 317 (MH⁺).

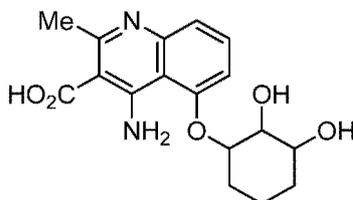
Ejemplo 132a: 1-óxido de 4-(N-acetilacetamido)-5-(ciclohexiloxi)-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolina

A una solución de 4-(N-acetilacetamido)-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 132b, 100 mg, 0,24 mmol) en DCE (5 ml) se le añadió mCPBA (163 mg, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de N₂. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (100 mg, 97 %). EM 429 (MH⁺).

Ejemplo 132b: 4-(N-acetilacetamido)-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 36a, 700 mg, 2,13 mmol) y Et₃N (891 ul, 6,39 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió cloruro de acetilo (455 ul, 6,39 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C - TA durante una noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de EtOAc al 0-40 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (100 mg, 11 %). EM 413 (MH⁺).

Ejemplo 133: ácido 4-amino-5-((2,3-dihidroxiciclohexil)oxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico



Preparado como en el ejemplo 1 a partir de diacetato de 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)ciclohexano-1,2-diilo (Ejemplo 133a) en forma de un sólido de color blanco (74 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,42-1,50 (m, 3H), 1,66-1,70 (m, 2H), 2,12-2,15 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 4,71 (s a, 1H), 5,18 (s a, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H). EM 333 (MH⁺).

Ejemplo 133a: diacetato de 3-((4-amino-3-(etoxicarbonil)-2-metilquinolin-5-il)oxi)ciclohexano-1,2-diilo

Preparado como en el ejemplo 2a a partir de diacetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexano-1,2-diilo (Ejemplo 133b) y 3-oxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (32 %). EM 445 (MH⁺).

Ejemplo 133b: diacetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)ciclohexano-1,2-diilo

Preparado como en el ejemplo 21b a partir de diacetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)ciclohexano-1,2-diilo (Ejemplo 133c) en forma de un sólido de color blanco (84 %). EM 333 (MH⁺).

Ejemplo 133c: diacetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)ciclohexano-1,2-diilo

Preparado como en el ejemplo 132b a partir de 2-((2,3-dihidroxiciclohexil)oxi)-6-nitrobenzocarbonitrilo (Ejemplo 133d) y cloruro de acetilo en forma de un sólido de color blanco (19 %). EM 363 (MH⁺).

Ejemplo 133d: 2-((2,3-dihidroxiciclohexil)oxi)-6-nitrobenzocarbonitrilo

A una solución de 2-(ciclohex-2-en-1-iloxi)-6-nitrobenzocarbonitrilo (Ejemplo 133e, 5,3 g, 21,7 mmol) en THF/H₂O (1:1 en volumen, 110 ml) se le añadió OsO₄ (110,3 mg, 0,434 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se agitara durante 30 minutos, se añadió NaClO₃ (2,71 g, 26,04 mmol) en porciones pequeñas durante un periodo de 1 h y la

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con solución acuosa de bisulfito sódico y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con al 80-100 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (3,88 g, 64 %). EM 279 (MH⁺).

Ejemplo 133e: 2-(ciclohex-2-en-1-iloxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 126c a partir de ciclohex-2-enol y 2,6-dinitrobenzonitrilo en forma de un sólido de color pardo (90 %). EM 245 (MH⁺).

Pruebas biológicas

10 EXPERIMENTO 1: Exploración para potenciadores del sabor dulce

Se sembraron células hT1R2/R3-HEK293 Ga15 en placas de fondo transparente de 384 pocillos (Fisher) a una densidad de ~32.000 células/pocillo y se cultivaron durante una noche. El día del experimento, hT1R2/R3-HEK293 Ga15 se cargaron con el indicador de calcio Fluo3AM (4 mM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) en D-PBS (Invitrogen, Carlsbad, CA) usando un Multidrop. Las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y el exceso de colorante se retiró por lavado con D-PBS usando un lavador de células EMBLA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), dejando un volumen residual de 25 ml/pocillo. Se prepararon edulcorantes y compuestos de prueba a una concentración final 4X y se mezclaron 1:1 en una placa Greiner de 384 pocillos (reduciendo las concentraciones de los edulcorantes y compuestos de prueba a la concentración final 2X). Después de 30 minutos de tiempo de descanso a temperatura ambiente, las placas celulares cargadas con Fluo3AM y la mezcla en placa de edulcorante/compuesto se cargó en un lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se realizó captura de imágenes usando una excitación de 480 nm y una emisión de 535 y se inició con la adquisición de la fluorescencia basal durante un periodo de 7 segundos. Después, las células se estimularon en línea con la adición de 25 ml de estímulo/pocillo. Las imágenes posteriores se adquirieron cada dos segundos durante un periodo de 2 minutos. Después se normalizaron los recuentos de fluorescencia en bruto en cada pocillo (usando un software de importación de datos hecho a medida) calculando los valores delta F/f (recuento fluorescente máximo obtenido después de la estimulación - recuento fluorescente mínimo obtenido antes de la estimulación/recuento fluorescente mínimo obtenido antes de la estimulación). Las CE₅₀ se determinaron usando un algoritmo de regresión no lineal (GraphPad PRISM, San Diego, CA), en el que se permitió que variaran la pendiente de Hill, las asíntotas inferiores y las asíntotas superiores. Las propiedades de mejora de los compuestos de prueba se cuantificaron determinando la magnitud del desplazamiento hacia la izquierda en los valores de CE₅₀ de los edulcorantes (o una relación de CE₅₀): el valor de la CE₅₀ medido en ausencia del potenciador dividido por el valor de la CE₅₀ medido en presencia del potenciador). Los presentes compuestos han sido probados y muestran actividades que potencian el sabor dulce para la sacarosa como se muestra en la tabla A, tabla B y C a continuación. De manera específica, la relación de CE₅₀ de los compuestos de prueba para potenciación de la sacarosa son todas mayores de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 µM. Los compuestos enumerados en la tabla A, tabla B y C a continuación son ejemplos descritos anteriormente. Por ejemplo, el compuesto Q en la tabla A es el ejemplo 7.

Tabla A.

Compuesto	Relación de CE ₅₀ (50 µM)
J	7,5
C	37,5
E	15,5
S	1,8
U	1,6
K	6,9
Q	3,4
I	9,7
N	5,1
O	5
T	1,7
L	6,7
F	13,6
M	5,7
H	9,9
D	21,5
P	4,2
A	43,6 (3 µM)
B	37,9
R	2,5

G	10,7
---	------

Tabla B.

Compuesto	Relación de CE ₅₀ (50 µM)	Compuesto	Relación de CE ₅₀ (50 µM)
V	21,5	E2	9,7
A1	10,2	E3	15,8
O1	25,2	H1	3,7
H3	60,4	W2	21,1
P1	45,9	U3	15,9
B1	22,8	L3	17,3
W	73,8	B3	9,9
I3	317,1	V1	21,6
K3	29,8	I1	4,7
C4	14,6	J1	13,7
R1	55,8	B2	7,7
D4	23,5	P2	24,7
Q1	45,2	C3	17,6
X	32,5	F4	23,7
C1	48,4	D3	173,0
E4	176,7	G4	49,2
R3	16,7	M3	13,1
J3	28,6	V2	20,4
G3	40,8	V3	51,0
B4	111,7	G2	6,7
Y2	23,3	W1	4,5
M2	13,4	K1	6,7
D1	19,7	F2	3,8
Y	21,7	X3	3,6
Z	6,4	N3	3,4
N2	25,7	W3	5,7

(continuación)

Compuesto	Relación de CE ₅₀ (50 µM)	Compuesto	Relación de CE ₅₀ (50 µM)
Q3	17,1	Q2	4,4
T1	12,9	L1	6,4
E1	21,1	H2	3,2
S1	49,0	U2	93,8
L2	31,7	I2	6,0
F3	5,2	Z3	33,6
A3	88,3	X1	83,1
Z2	34,6	M1	37,0
F1	27,0	N1	56,7
K2	63,1	Y3	24,5
D2	21,2	A4	86,6
T3	23,9	P3	9,9
X2	55,5	R2	22,0
J2	13,7	Z1	50,9
G1	3,9	A2	21,9
U1	8,1	Y1	108,9
C2	19,1	T2	6,2
O2	11,3	O3	5,9
		S2	3,8

Tabla C.

Compuesto	Relación de CE ₅₀ de sacarosa (50 µM)
L4	27,8
C5	23,8
M4	2,9
I4	0,9
B5	72,7

W4	6,0
K4	13,7
N4	3,4
X4	4,9
O4	23,0
J4	9,2
V4	27,9
Y4	103,2
P4	37,5
R4	9,3
H4	3,1
S4	5,6
Q4	17,4
T4	23,7

Los presentes compuestos han sido probados y muestran actividades que potencian el sabor dulce para la sucralosa como se muestra en la tabla D. De manera específica, la relación de CE50 de los compuestos de prueba para potenciación de la sucralosa son todas mayores de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 µM.

Tabla D.

Compuesto	Relación de CE ₅₀ de sucralosa (10 µM)	Compuesto	Relación de CE ₅₀ de sucralosa (10 µM)	Compuesto	Relación de CE ₅₀ de sucralosa (10 µM)
C	2,0	T1	3,6	M3	4,3
D	4,0	E1	4,2	V2	3,1
A	17,0	S1	5,2	V3	5,9
B	2,5	L2	4,1	K1	2,0
G	2,2	F3	1,4	F2	2,2
V	6,7	A3	10,9	W3	2,1
A1	3,4	Z2	10,8	U2	5,0
O1	2,6	F1	4,3	Z3	3,1

5

(continuación)

Compuesto	Relación de CE ₅₀ de sucralosa (10 µM)	Compuesto	Relación de CE ₅₀ de sucralosa (10 µM)	Compuesto	Relación de CE ₅₀ de sucralosa (10 µM)
H3	12,5	K2	7,6	X1	7,7
Compuesto	Relación de CE ₅₀ de sucralosa (10 µM)	Compuesto	Relación de CE ₅₀ de sucralosa (10 µM)	Compuesto	Relación de CE ₅₀ de sucralosa (10 µM)
P1	12,9	D2	2,9	M1	3,1
B1	4,2	T3	3,4	N1	4,4
W	9,9	X2	9,3	Y3	2,9
I3	12,9	J2	3,6	A4	6,0
K3	8,4	U1	2,0	P3	2,2
C4	6,0	C2	3,7	R2	3,4
R1	16,5	O2	2,8	Z1	3,6
D4	1,4	E2	4,0	A2	2,2
Q1	13,4	E3	3,4	Y1	19,1
X	5,9	H1	1,6	T2	2,4
C1	18,1	W2	5,7	L4	3,4
E4	10,7	U3	4,5	I4	6,8
R3	5,1	L3	7,2	B5	6,8
J3	5,9	B3	2,9	K4	3,4
G3	23,8	V1	6,1	O4	7,6
B4	8,0	I1	6,1	J4	2,2
Y2	2,6	J1	4,3	V4	6,0
M2	5,4	B2	3,6	Y4	10,3
D1	8,3	P2	3,4	U4	8,3
Y	4,6	C3	3,2	P4	11,4
N2	7,2	F4	4,1	S4	1,9
S3	6,8	D3	11,0	Q4	2,5
Q3	4,0	G4	7,5	T4	3,2

EXPERIMENTO 2: Medición del sabor dulce y de potenciación del sabor dulce usando panelistas humanos que realizan una prueba de cambio de escala

5 Se compararon muestras de prueba que contenían compuestos experimentales con una curva de dosis-respuesta para la intensidad de la dulzura percibida de concentraciones de edulcorantes (sucralosa, sacarosa, fructosa y otros edulcorantes) para determinar la intensidad de la dulzura equivalente.

10 Un grupo de ocho o más panelistas probaron soluciones que incluían edulcorantes en diversas concentraciones, así como el compuesto experimental con y sin edulcorante añadido. Los panelistas calificaron después la intensidad de la dulzura de todas las muestras en una escala lineal horizontal estructurada, anclada de 0 a 15, en la que 0 equivale a ausencia de dulzura y 15 equivale a dulzura equivalente a una muestra de sacarosa al 15 %. Las puntuaciones de intensidad de dulzura se promediaron entre los panelistas. Usando después las puntuaciones promedio y/o ecuación de la línea para la curva de dosis-respuesta del edulcorante, se determinaron concentraciones de dulzura equivalentes para las muestras que contenían compuestos experimentales.

15 Los sujetos se habían familiarizado previamente con el gusto de atributo clave y fueron entrenados para usar la escala lineal de 0 a 15 puntos. Los sujetos se abstuvieron de comer o beber (excepto agua) durante al menos 1 hora antes de la prueba. Los sujetos comieron una galleta y se enjuagaron con agua varias veces para limpiar la boca.

20 Se proporcionan soluciones de edulcorante en una amplia gama de concentraciones, tales como 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm y 500 ppm para sucralosa, o entre 0 % y 12 % para sacarosa o fructosa, para crear una curva de dosis-respuesta. Las muestras que contenían compuesto experimental se prepararon tanto solas como en una solución de sucralosa de 100 ppm o una solución de sacarosa o fructosa al 6 %. Todas las muestras se prepararon en tampón bajo en sodio a pH 7,1. Para ayudar a la dispersión, se pueden preparar soluciones en etanol al 0,1 %.

Las soluciones se distribuyeron en volúmenes de 20 ml en tazas de 28,35 g de muestra y fueron servidas a los sujetos a temperatura ambiente. Todas las muestras se presentaron en orden aleatorio compensado para reducir el sesgo de respuesta. Además, se pueden usar dos sesiones de prueba para verificar la precisión del panel.

25 Los sujetos probaron cada muestra individualmente y calificaron la intensidad de la dulzura en la escala lineal antes de probar la siguiente muestra. Todas las muestras fueron expectoradas. Los sujetos pueden volver a probar las muestras pero solo pueden usar el volumen de muestra dado. Los sujetos deben enjuagarse con agua entre las muestras. Puede ser necesario comer una galleta sin sal entre las muestras dependiendo de las muestras probadas.

30 Las puntuaciones para cada muestra se promediaron entre los sujetos y se calculó el error típico. La curva de dosis-respuesta se representó gráficamente y esta se puede usar para garantizar que el panel califique con precisión; es decir, el aumento de la concentración de sucralosa debería corresponder al aumento de las puntuaciones promedio de dulzura. Se puede usar un ANOVA de 2 vías (siendo los factores muestras y panelistas) y múltiples pruebas de comparación (tales como la prueba de diferencia honestamente significativa de Tukey) para determinar las diferencias entre muestras y/o panelistas. Un ANOVA de 3 vías, con sesiones como el tercer factor, se puede usar para determinar si hay alguna diferencia en las calificaciones entre sesiones.

35 Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto J se encuentran a continuación. El compuesto J es uno de los ejemplos descritos anteriormente. La tabla 1 indica que el compuesto J 45 µM en sacarosa al 6 % tiene una dulzura equivalente a sacarosa aproximadamente al 9-10 %.

Tabla 1. Dulzura promedio, n = 28 (14 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,986 ($\alpha = 0,05$),

Tratamiento	Promedio	DT	ET	Tukey (5 %)
Sacarosa al 6 %	0,6	1,1	0,2	a
Sacarosa al 8 %	8,2	1,1	0,2	b
Sacarosa al 9 %	9,2	0,9	0,2	bc
Sacarosa al 6 % + compuesto J 45 µM	9,4	1,9	0,4	c
Sacarosa al 10 %	9,7	1,7	0,3	c
Sacarosa al 12 %	10,9	1,5	0,3	d

40 Los resultados de las pruebas de degustación humana con compuesto C se encuentran a continuación. El compuesto C es uno de los ejemplos descritos anteriormente. La tabla 1_1 indica que el compuesto C 25 µM en sacarosa al 6 % tiene una dulzura equivalente a sacarosa aproximadamente al 9-10 %.

Tabla 1_1. Dulzura promedio, n = 24 (12 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,912 ($\alpha = 0,05$).

Tratamiento	Promedio	DT	ET	Tukey (5 %)
Sacarosa al 6 %	6,5	M	0,2	a
Sacarosa al 8 %	8,2	6,7	0,1	b
Sacarosa al 9 %	8,4	1,8	0,4	b
Sacarosa al 6 % + compuesto C 25 µM	9,1	1,0	0,2	bc

Sacarosa al 10 %	9,5	0,7	0,1	c
-------------------------	------------	------------	------------	----------

Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto **O1** se encuentran a continuación. El compuesto **O1** es uno de los ejemplos descritos anteriormente. La tabla 1_2 indica que el compuesto **O1** 25 µM en sacarosa al 6 % tiene una dulzura equivalente a sacarosa aproximadamente al 10 %.

Tabla 1_2. Dulzura promedio, n = 26 (13 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,733 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DT	ET	Tukey
Sacarosa al 6 %	6,3	0,7	0,1	a
Sacarosa al 8 %	8,2	1,0	0,2	b
Sacarosa al 9 %	8,6	1,1	0,2	bc
Sacarosa al 10 %	6,2	1,0	0,2	c
Sacarosa al 6 % + compuesto O1 25 µM	6,2	1,1	0,2	c

- 5 Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto **W** se encuentran a continuación. El compuesto **W** es uno de los ejemplos descritos anteriormente. La tabla 1_3 indica que el compuesto **W** 25 µM en sacarosa al 6 % tiene una dulzura equivalente a sacarosa aproximadamente al 10 %.

Tabla 1_3. Dulzura promedio, n = 28 (14 panelistas x 2 rep), Valor de Tukey = 0,619 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DT	ET	Tukey (5 %)
Sacarosa al 6 %	6,2	9,5	0,1	a
Sacarosa al 8 %	8,1	3,8	0,2	b
Sacarosa al 9 %	8,5	0,9	0,2	b
Sacarosa al 6 % + compuesto W 2 µM	9,2	0,9	0,2	c
Sacarosa al 10 %	9,5	3,0	0,2	c

- 10 Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto **I3** se encuentran a continuación. El compuesto **I3** es uno de los ejemplos descritos anteriormente. La tabla 1_4 indica que el compuesto **I3** 21 µM en sacarosa al 6 % tiene una dulzura equivalente a sacarosa aproximadamente al 10 %.

Tabla 1_4. Dulzura promedio, n = 28 (14 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,785 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DT	ET	Tukey (5 %)
Sacarosa al 6 %	6,1	0,4	0,1	a
Sacarosa al 8 %	7,8	0,9	0,2	b
Sacarosa al 9 %	8,6	1,0	0,2	c
Sacarosa al 10 %	9,0	0,9	0,2	cd
Sacarosa al 6 % + compuesto I3 21 µM	9,5	1,0	0,2	d

- 15 Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto **C1** se encuentran a continuación. El compuesto **C1** es uno de los ejemplos descritos anteriormente. La tabla 1_5 indica que el compuesto **C1** 13 µM en sacarosa al 6 % tiene una dulzura equivalente a aproximadamente sacarosa al 10 % y ese compuesto **C1** 33 µM en sacarosa al 6 % tiene una dulzura equivalente a sacarosa aproximadamente al 12 %. La tabla 1_6 indica que el compuesto **C1** 33 µM en 50 ppm de sucralosa tiene una dulzura equivalente a aproximadamente entre 100 ppm de sucralosa y 200 ppm de sucralosa.

Tabla 1_5. Dulzura promedio, n = 26 (13 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 1,311 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DT	ET	Tukey (5 %)
Sacarosa al 6 %	6,4	0,7	0,1	a
Sacarosa al 8 %	7,9	1,7	0,3	b
Sacarosa al 18 %	9,6	1,5	0,3	c
Sacarosa al 6 % + compuesto C1 13 µM	9,6	1,7	0,3	c
Sacarosa al 12 %	10,9	1,4	0,3	cd
Sacarosa al 6 % + compuesto C1 33 µM	11,0	1,7	0,3	d

- 20 **Tabla 1_6. Dulzura promedio, n = 30 (15 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,911 (α = 0,05).**

Tratamiento	Promedio	DT	ET	Tukey (5 %)
50 ppm de sucralosa	3,9	1,1	0,2	a
188 ppm de sucralosa	5,9	1,6	0,3	b
50 ppm de sucralosa + compuesto C1 33 µM	7,5	2,4	0,4	c
200 ppm de sucralosa	5,7	1,8	0,3	d
300 ppm de sucralosa	10,2	1,7	0,3	c

Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto **B4** se encuentran a continuación. El compuesto **B4** es uno de los ejemplos descritos anteriormente. La tabla 1_7 indica que el compuesto **B4** 36,5 µM en sacarosa al 6 % tiene una dulzura equivalente a sacarosa aproximadamente al 10-12 %. La tabla 1_8 indica que el compuesto **B4** 36,5 µM en 50 ppm de sucralosa tiene una dulzura equivalente a aproximadamente 100 ppm.

5 **Tabla 1_7. Dulzura promedio, u = 27 (14 panelistas x 1 rep y 13 panelistas x 1 rep). Valor de Tukey = 1,138 (α = 0,05).**

Tratamiento	Promedio	DT	ET	Tukey (5 %)
Sacarosa al 6 %	6,6	1,3	0,2	a
Sacarosa al 8 %	8,1	1,5	0,3	b
Sacarosa al 10 %	10,3	1,2	0,2	c
Sacarosa al 6 % + compuesto B4 36,4 µM	10,5	1,4	0,3	c
Sacarosa al 12 %	10,0	1,2	0,3	c

Tabla 1_8. Dulzura promedio, n = 26 (13 panelistas x 2 rep). Valor de Tukey = 0,985 (α = 0,05).

Tratamiento	Promedio	DT	ET	Tukey (5 %)
50 ppm de sucralosa	3,0	11,6	0,1	a
100 ppm de sucralosa	5,5	1,1	0,2	b
50 ppm de sucralosa + compuesto 84 36,5 µM	6,2	2,0	0,4	b
200 ppm de sucralosa	9,4	1,9	0,4	c
300 ppm de sucralosa	10,2	1,8	0,4	d

EXPERIMENTO 3: Medición del sabor dulce y de potenciación del sabor dulce usando panelistas humanos que realizan una prueba de comparación emparejada

10 Las muestras de prueba que contienen compuestos experimentales se presentan en pares al panelista y se les pide que determinen cuál de las muestras es más dulce. Un grupo de 10-16 o más panelistas participaron en cada prueba. Los sujetos se abstuvieron de comer o beber (excepto agua) durante al menos 1 hora antes de la prueba. Los sujetos se enjuagaron con agua varias veces para limpiar la boca.

15 Todas las muestras se preparan con etanol para asegurar la dispersión del compuesto en solución. Esto incluye muestras sin compuesto; Todas las soluciones están equilibradas para etanol al 0,1 %.

Las muestras también se preparan con tampón bajo en sodio (pH 7,1) en lugar de agua. El tampón contiene 0,952 g de KCl, 5,444 g de Na₂HPO₄ y 0,952 g de KH₂PO₄ en 40 l de agua DIUF. Los volúmenes de muestra son habitualmente 20 ml.

20 En una prueba de comparación emparejada, al panelista se le presentan dos muestras diferentes y se le pide que identifique la muestra que es más dulce. Las muestras en una prueba de comparación emparejada se presentan en orden aleatorio, compensado. Los panelistas tienen un periodo de hasta 1 minuto entre las pruebas de degustación para limpiar la boca de cualquier sabor.

Se utilizan tablas de probabilidad binomial para determinar la probabilidad de que se produzca el número correcto de respuestas para cada prueba en alfa=0,05

25 Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto **J** se encuentran a continuación. La tabla 2 indica que los panelistas percibieron sacarosa al 6 % + compuesto **J** 45 µM como no significativamente diferente en dulzura que una solución de sacarosa al 10 % (p>0,05). La tabla 3 indica que el compuesto **J** 45 µM solo tiene poca o ninguna dulzura por sí solo.

Tabla 2. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 42 (14 panelistas x 3 rep).

Muestra	Total
Sacarosa al 10 %	17
Sacarosa al 6 % + compuesto J 45 µM	25
Total	42
Sacarosa al 6 % + compuesto J 45 µM (valor de p)	0,360

30 **Tabla 3. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 48 (16 panelistas x 3 rep).**

Muestras	Total
Sacarosa al 1 %	47
LSB + compuesto J 45 µM	3
Total	48
LSB + compuesto J 45 µM (valor de p)	<0,001

Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto **A** se encuentran a continuación. La tabla 2_1 indica que los panelistas percibieron sacarosa al 6 % + compuesto **A** 25 µM como no significativamente diferente en dulzura que una solución de sacarosa al 10 % ($p>0,05$). La tabla 3_1 indica que el compuesto **A** 25 µM solo tiene poca o ninguna dulzura por sí solo.

5 **Tabla 2_1. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 16 (16 panelistas x 3 rep).**

Muestras	Total
Sacarosa al 10 %	28
Sacarosa al 6 % + compuesto A 25 µM	20
Total	48
Sacarosa al 10 % (valor de p)	0,312

Tabla 3_1. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 15 (15 panelistas x 3 rep).

Muestras	Total
Sacarosa al 1 %	44
LSB + compuesto A 25 µM	1
Total	45
Sacarosa al 1 %	<0,001

Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto **C1** se encuentran a continuación. La tabla 2_2 indica que los panelistas percibieron sacarosa al 6 % + compuesto **C1** 33 µM como no significativamente diferente en dulzura que una solución de sacarosa al 12 % ($p>0,05$). La tabla 3_2 indica que el compuesto **C1** 33 µM solo tiene poca o ninguna dulzura por sí solo.

10

Tabla 2_2. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 30 (15 panelistas x 2 rep),

	Total
Sacarosa al 12 %	17
Sacarosa al 6 % + compuesto C1 33 µM	13
Total	30
Sacarosa al 10 % (valor de p)	0,585

Tabla 3_2. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 22 (11 panelistas x 2 rep)

Muestras	Total
Sacarosa al 1 %	18
LSB + compuesto C1 33 µM	4
Total	22
Sacarosa al 1 % seleccionada (valor de p)	0,004

Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto **I3** se encuentran a continuación. La tabla 2_3 indica que los panelistas percibieron sacarosa al 6 % + compuesto **I3** 25 µM como no significativamente diferente en dulzura que una solución de sacarosa al 12 % ($p>0,05$). La tabla 3_3 indica que el compuesto **I3** 25 µM solo tiene poca o ninguna dulzura por sí solo.

15

Tabla 2_3. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 42 (14 panelistas x 3 rep).

Muestras	Total
Sacarosa al 12 %	18
Sacarosa al 6 % compuesto 13 25 µM	24
Total	42
Sacarosa al 12 % (valor de p)	0,441

Tabla 3_3. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 42 (14 panelistas x 3 rep).

Muestra	Total
Sacarosa al 1 %	36
LSB + compuesto 13 25 µM	6
g Total	42
Sacarosa al 1 % seleccionada (valor de p)	<0,601

Los resultados de las pruebas de degustación humana con el compuesto **B4** se encuentran a continuación. La tabla 2_4 indica que los panelistas percibieron sacarosa al 6 % + compuesto **B4** 36,5 µM como no significativamente diferente en dulzura que una solución de sacarosa al 10 % ($p>0,05$). La tabla 3_4 indica que el compuesto **B4** 36,5 µM solo tiene poca o ninguna dulzura por sí solo.

20

Tabla 2_4. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 26 (13 panelistas x 2 rep).

Muestras	Total
Sacarosa al 10 %	10
Sacarosa al 6 % + compuesto B4 36,5 µM	16
Total	26
Sacarosa al 6 % + compuesto B4 36,5 µM (valor de p)	0,327

Tabla 3_4. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas, n = 45 (15 panelistas x 3 rep).

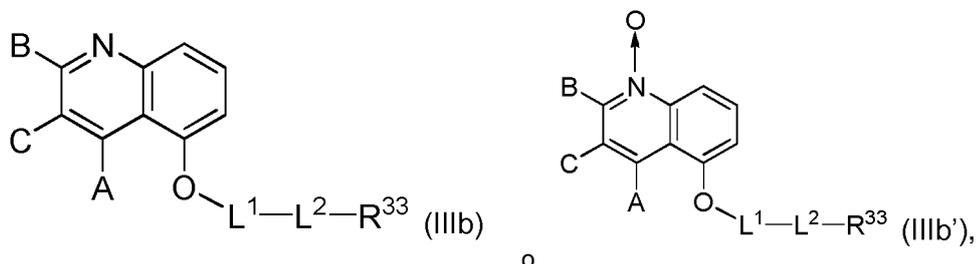
Muestras	Total
Sacarosa al 1 %	44
LSB + compuesto B4 36,5 µM	1
g Total	45
Sacarosa al 1 % seleccionada (valor de p)	0,001

5 La descripción detallada anterior se ha proporcionado solo para mayor claridad de comprensión y no deberían entenderse limitaciones innecesarias a partir de la misma ya que las modificaciones serán evidentes para los expertos en la materia. No es una admisión de que ninguna de la información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o relevante para las invenciones actualmente reivindicadas o que cualquier publicación a la que se haga referencia específica o implícita es técnica anterior.

10 Se describen en el presente documento realizaciones de la presente invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones preferidas pueden hacerse evidentes para los expertos habituales en la materia al leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la materia empleen dichas variaciones según sea apropiado. Por otra parte, la invención abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente.

REIVINDICACIONES

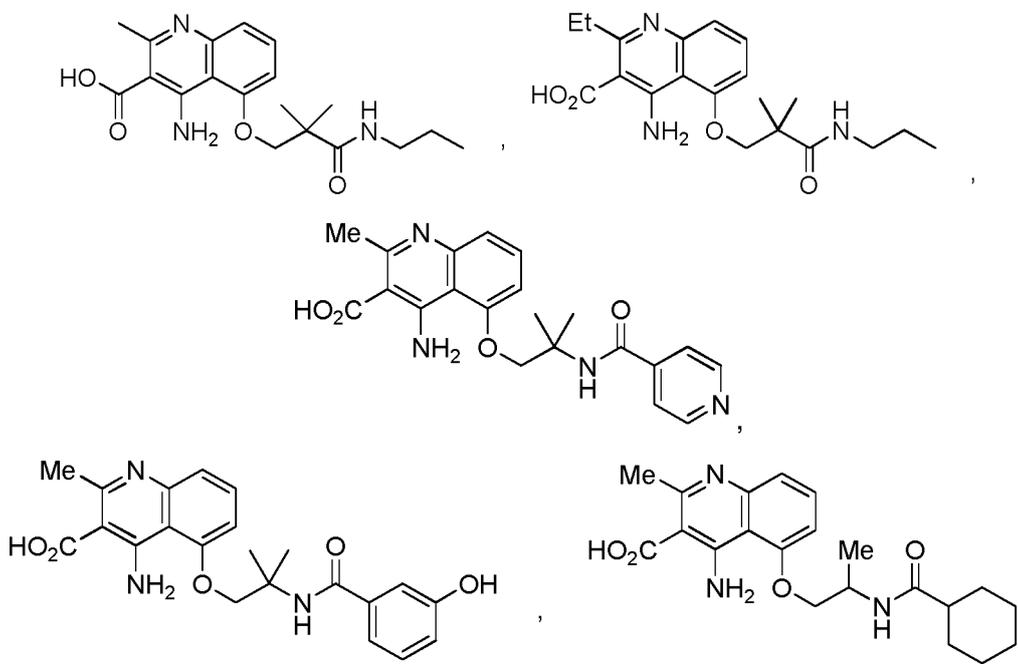
1. Un compuesto que tiene una fórmula estructural (IIIb) o (IIIb'),

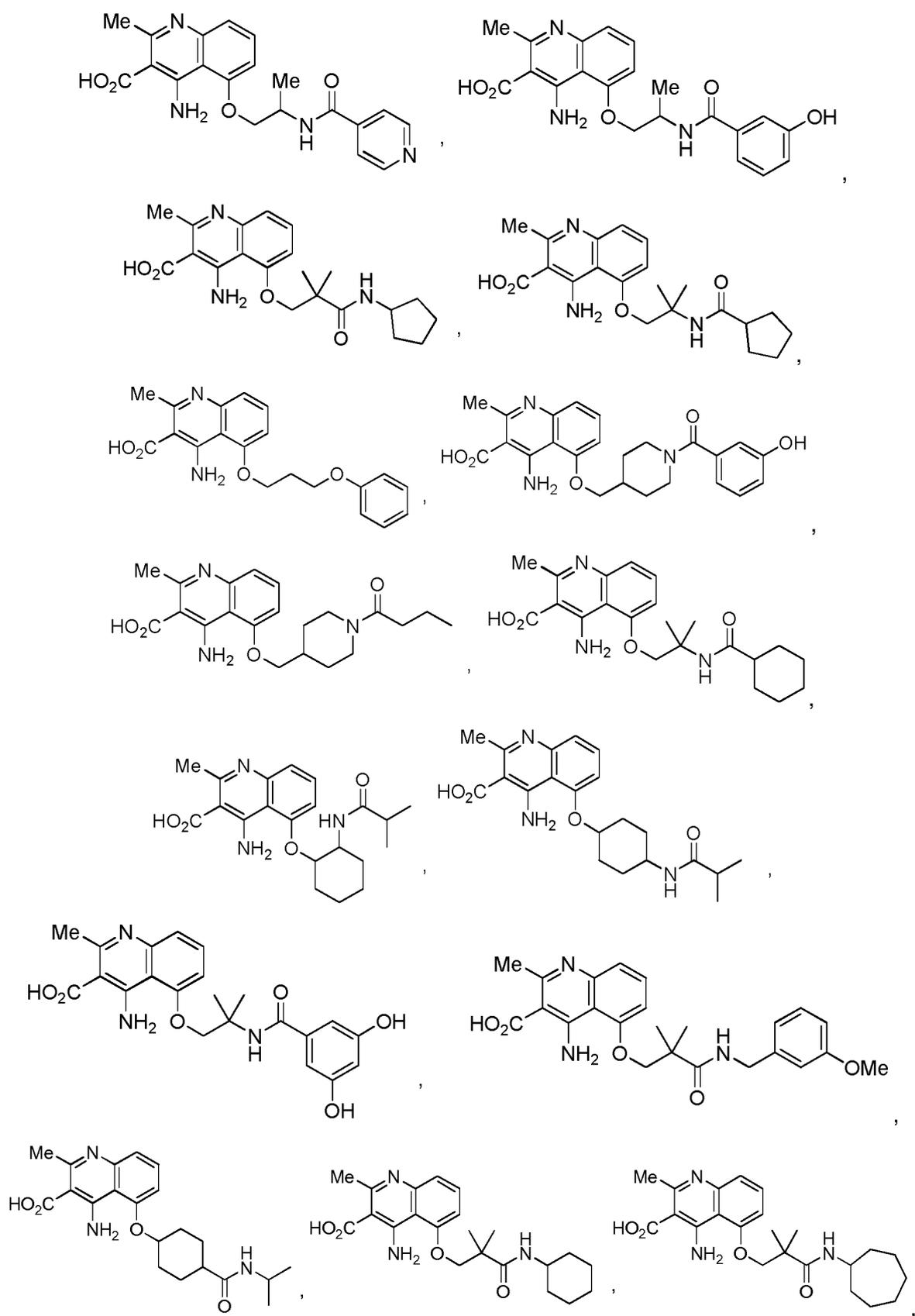


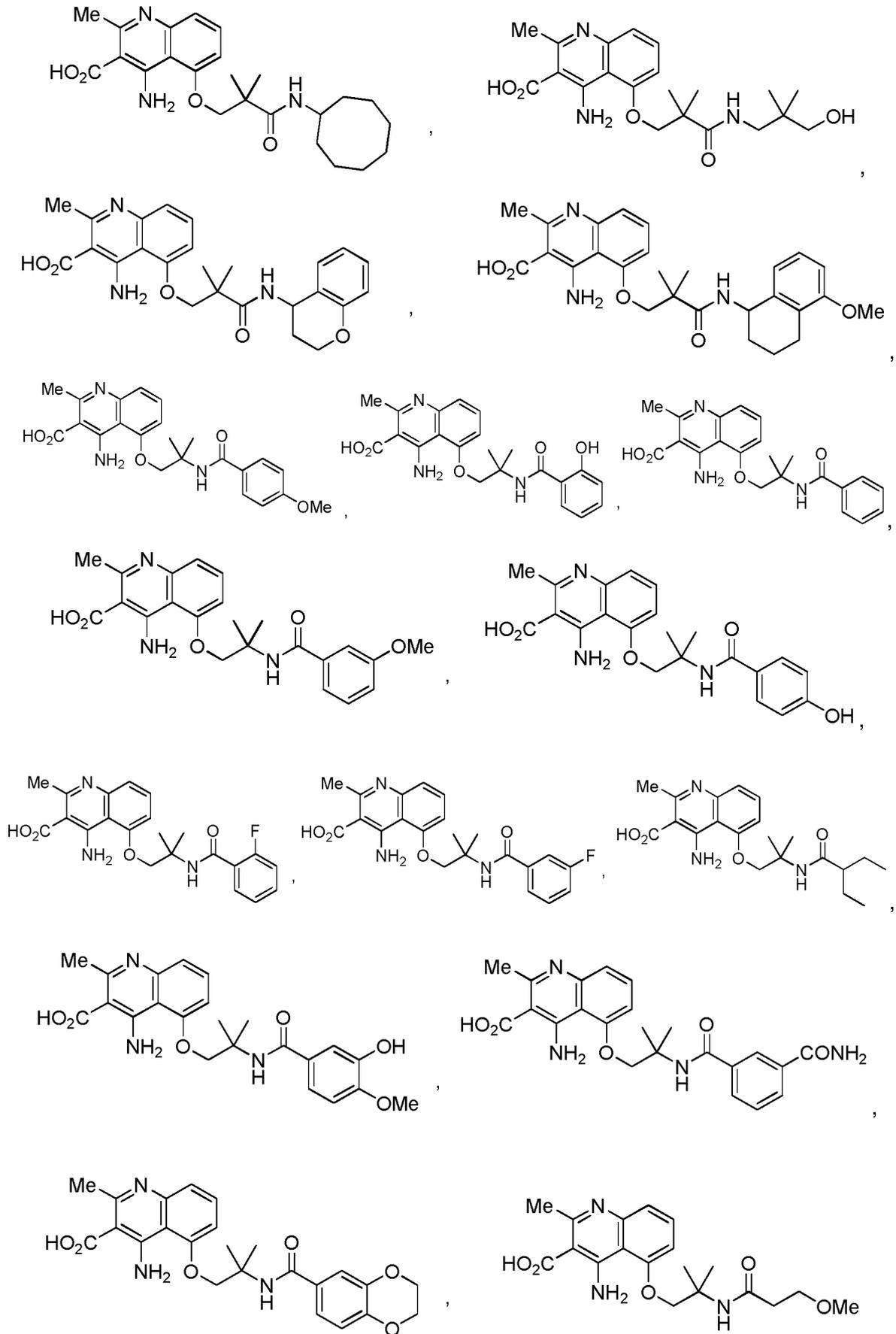
o un tautómero, sal y/o solvato; en las que

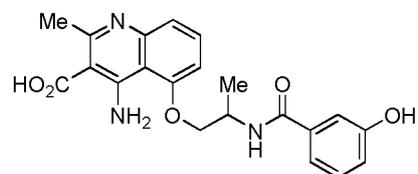
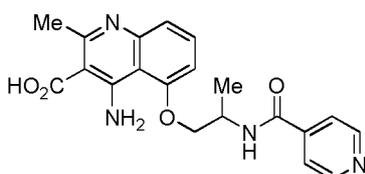
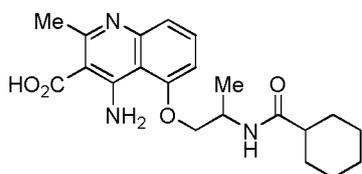
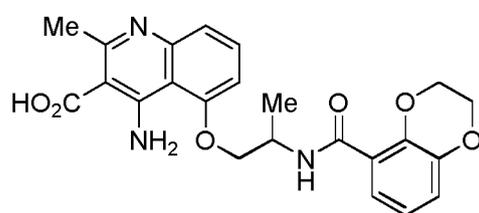
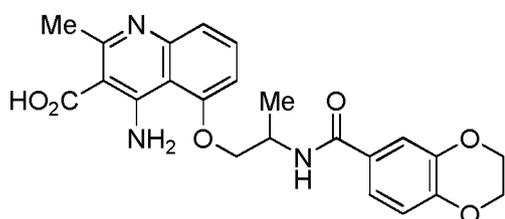
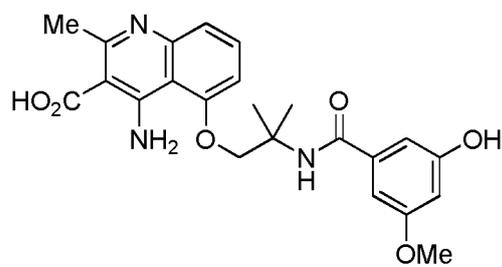
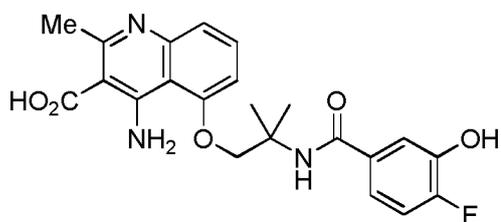
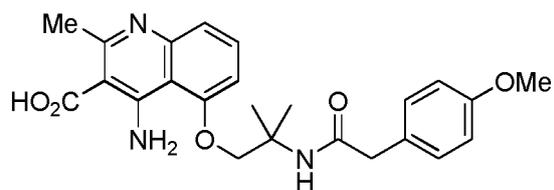
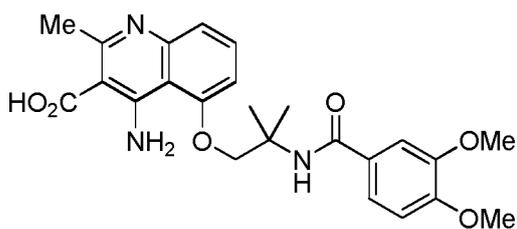
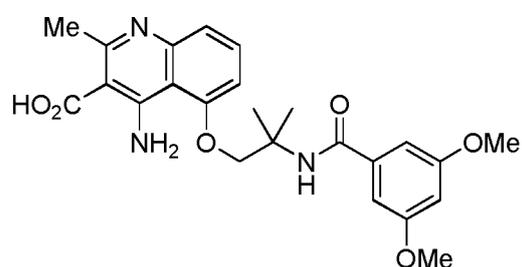
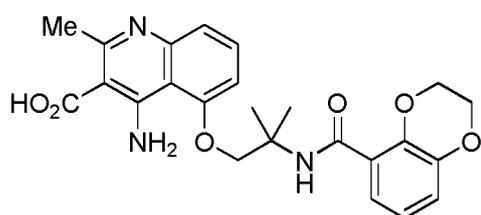
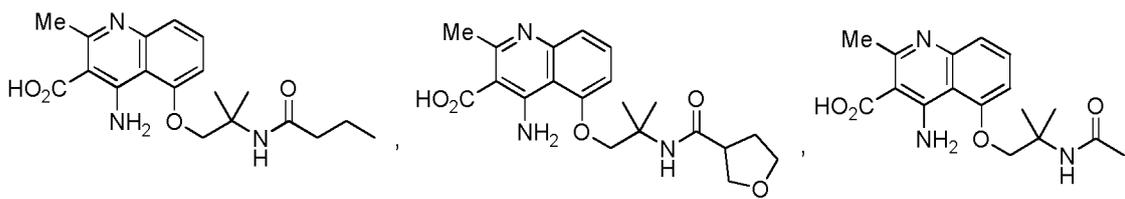
- 5 A es -NR¹R²;
 B es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo;
 C es -CO₂R⁷;
 R¹, R² y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo
 10 sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido,
 heteroarilalquilo sustituido o heteroarilalquilo;
 L¹ es alquileno o alquileno sustituido;
 L² es -NR³⁴-, -O-, -NR³⁴-C(O)-, -C(O)-NR³⁴-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NR³⁴-C(O)-O-, -O-C(O)-NR³⁴-, -NR³⁴-C(O)-NR³⁵-
 15 -, -O-C(O)-O-, -heterociclileno-C(O)- o -(heterociclileno sustituido)-C(O)-; R³³ es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo,
 carbociclilo sustituido; arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido,
 heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo
 sustituido; y
 R³⁴ y R³⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; arilo,
 arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo
 sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

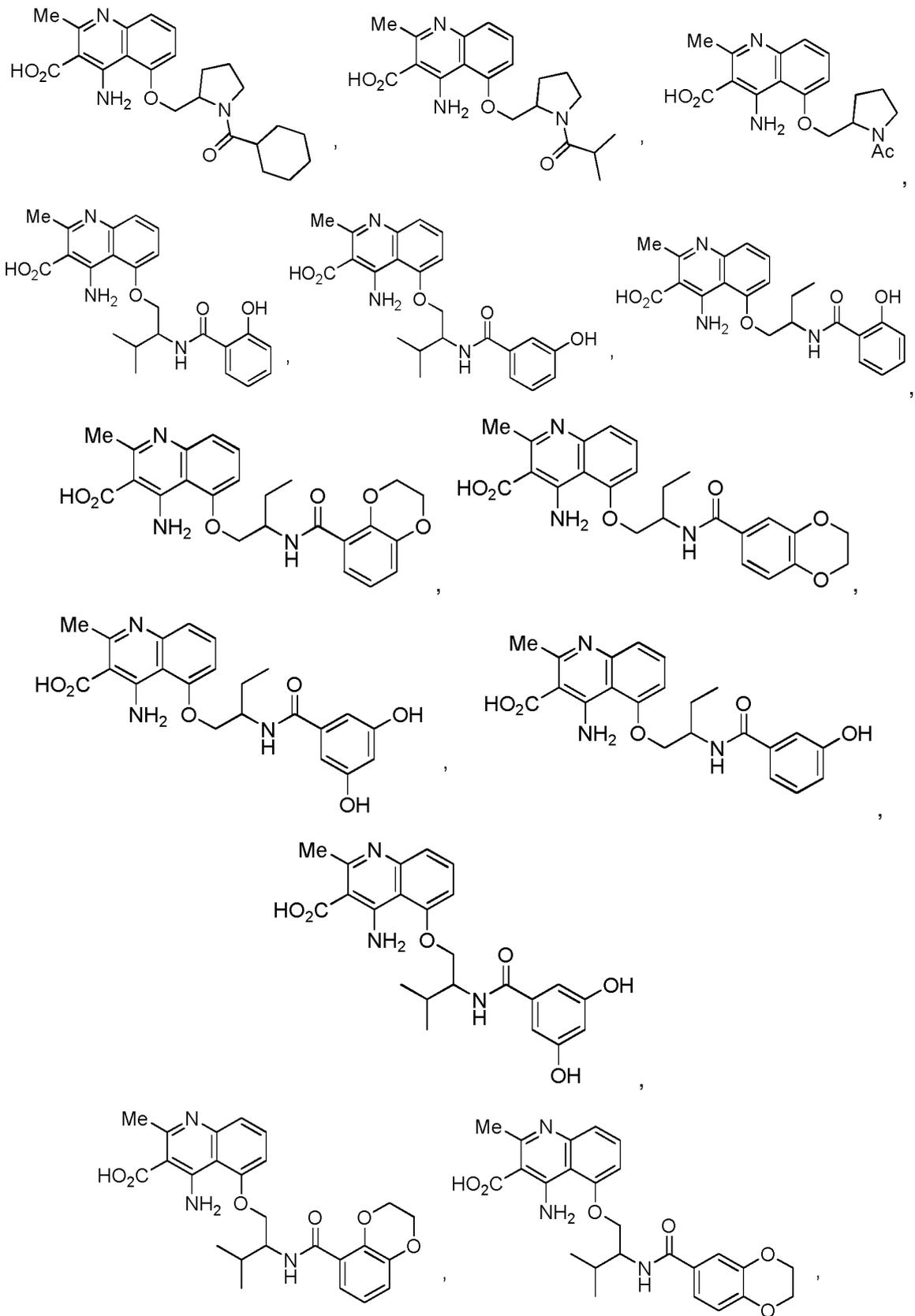
20 2. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en

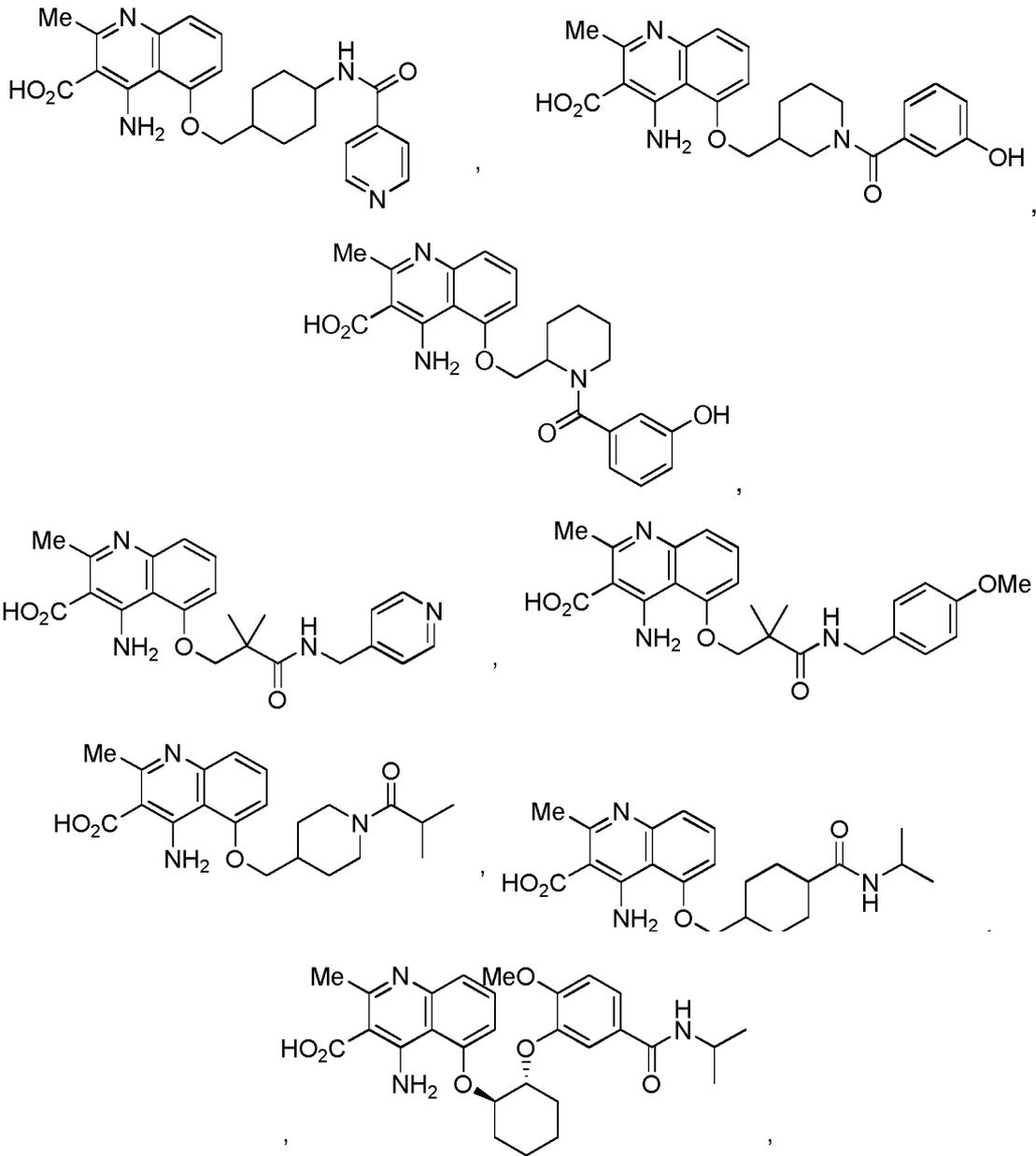








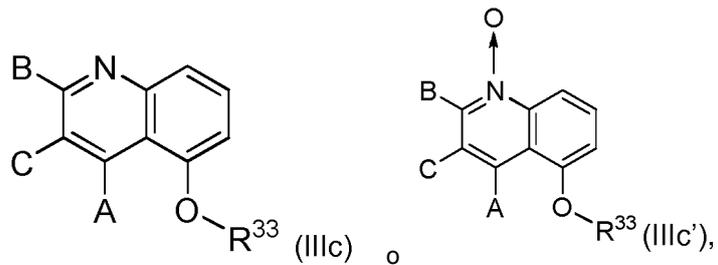




5

y
o un tautómero o sal del mismo.

3. Un compuesto que tiene una fórmula estructural (IIIc) o (IIIc'),



10 o un tautómero, sal y/o solvato; en las que

A es $-NR^1R^2$;

B es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o fenilo;

C es $-\text{CO}_2\text{R}^7$;

R^1 , R^2 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heteroarilalquilo;

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

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que

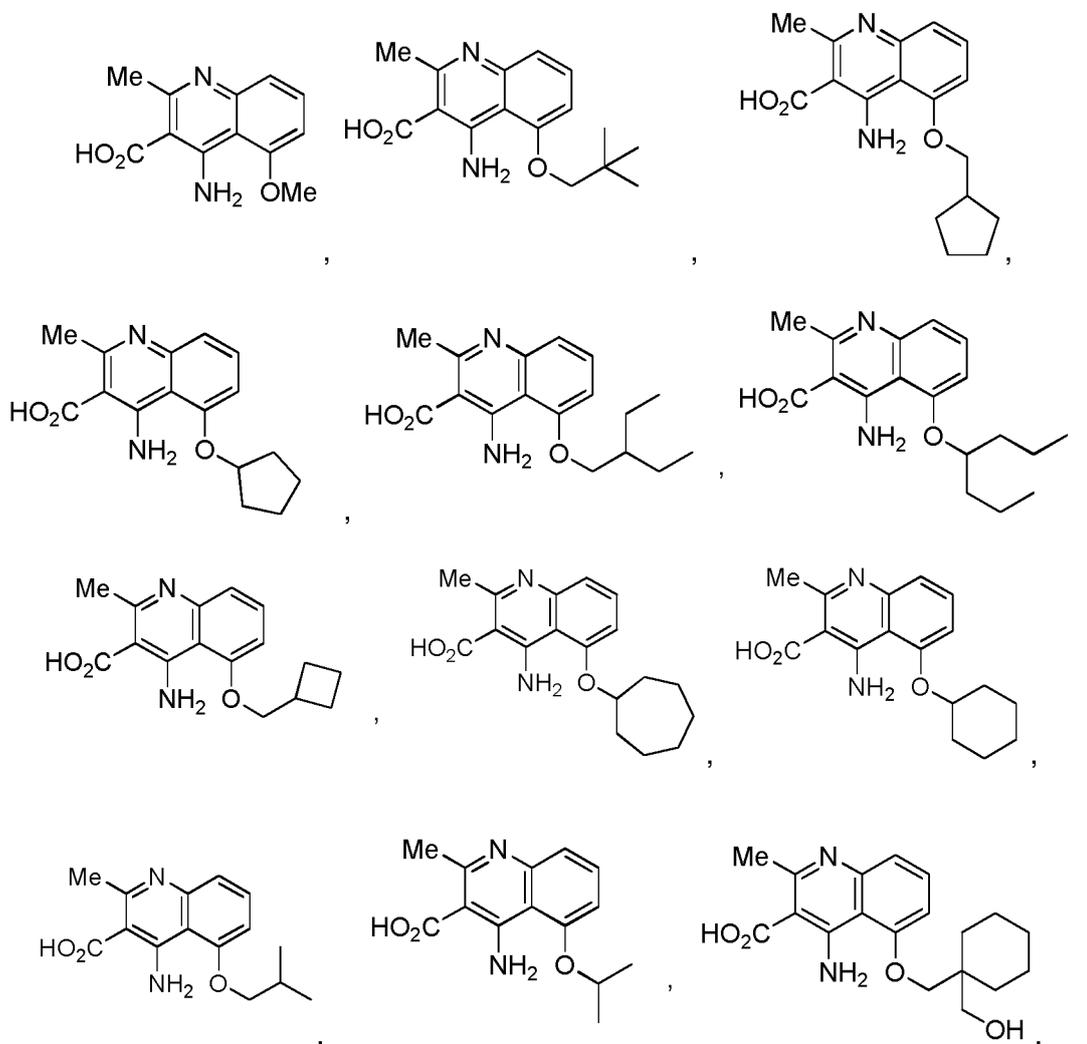
10 R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido.

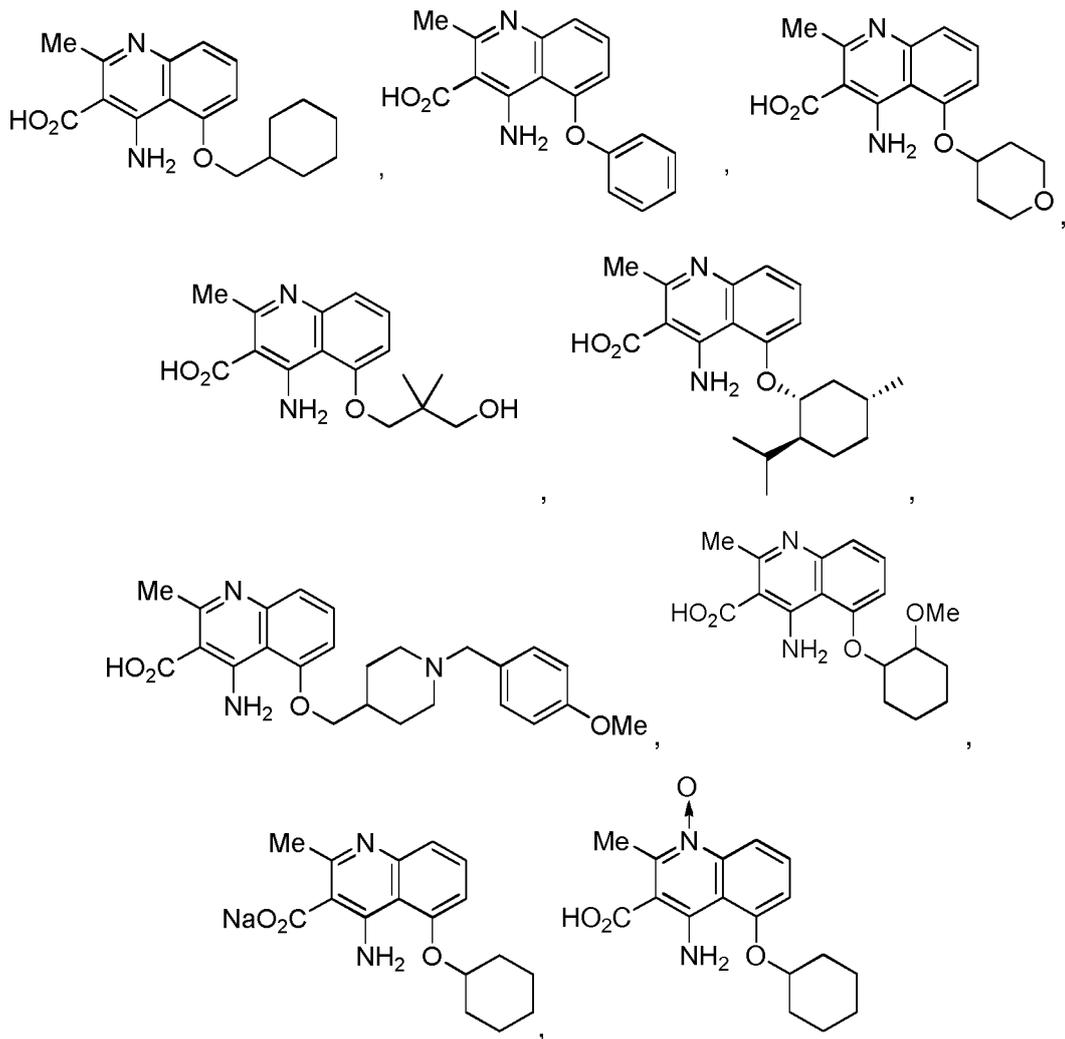
5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que

B es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

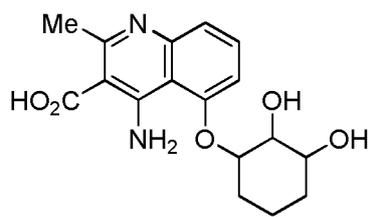
R^{33} es alquilo, alquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido; heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido.

15 6. El compuesto de la reivindicación 3 seleccionado a partir del grupo que consiste en



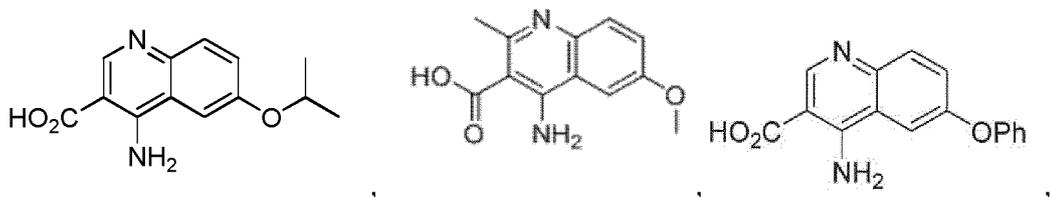


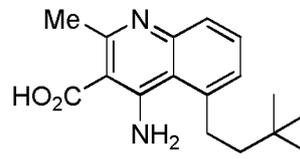
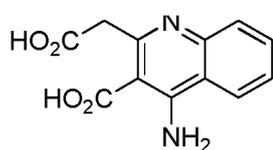
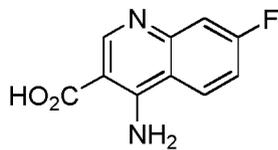
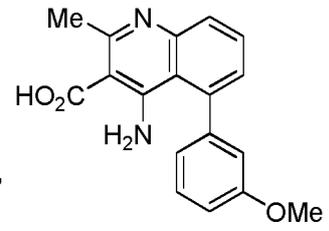
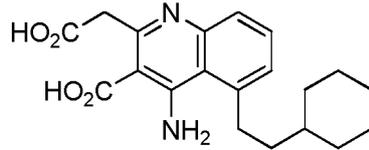
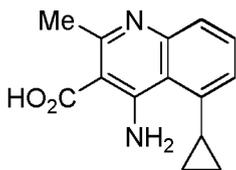
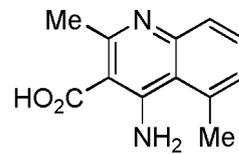
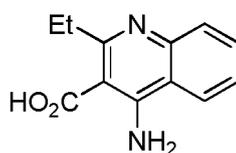
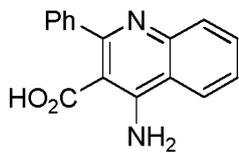
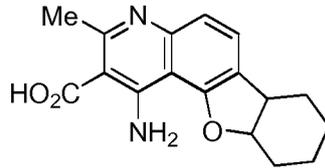
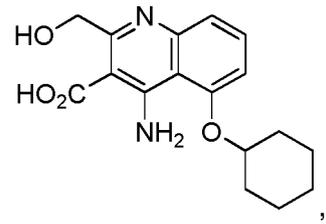
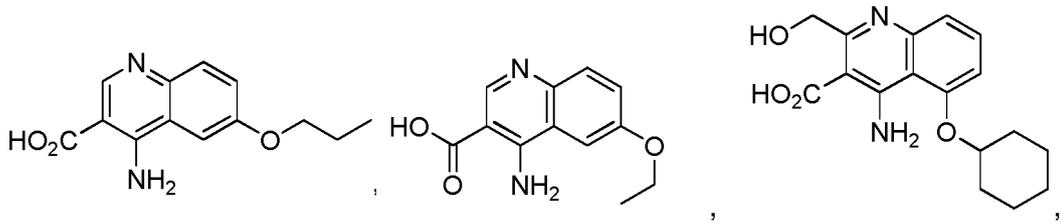
5 , y



o un tautómero y/o sal del mismo.

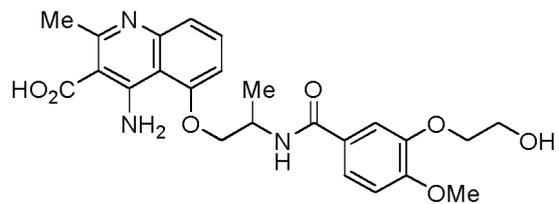
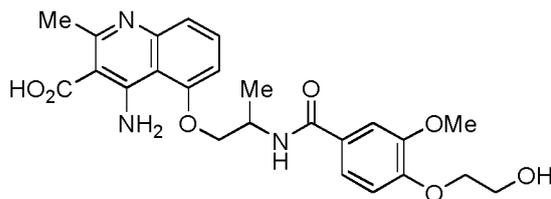
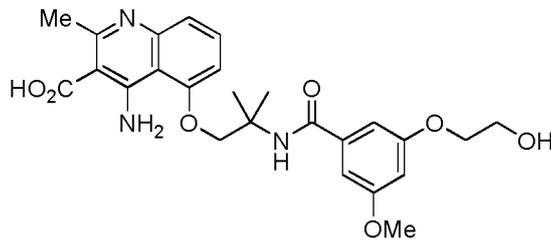
7. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

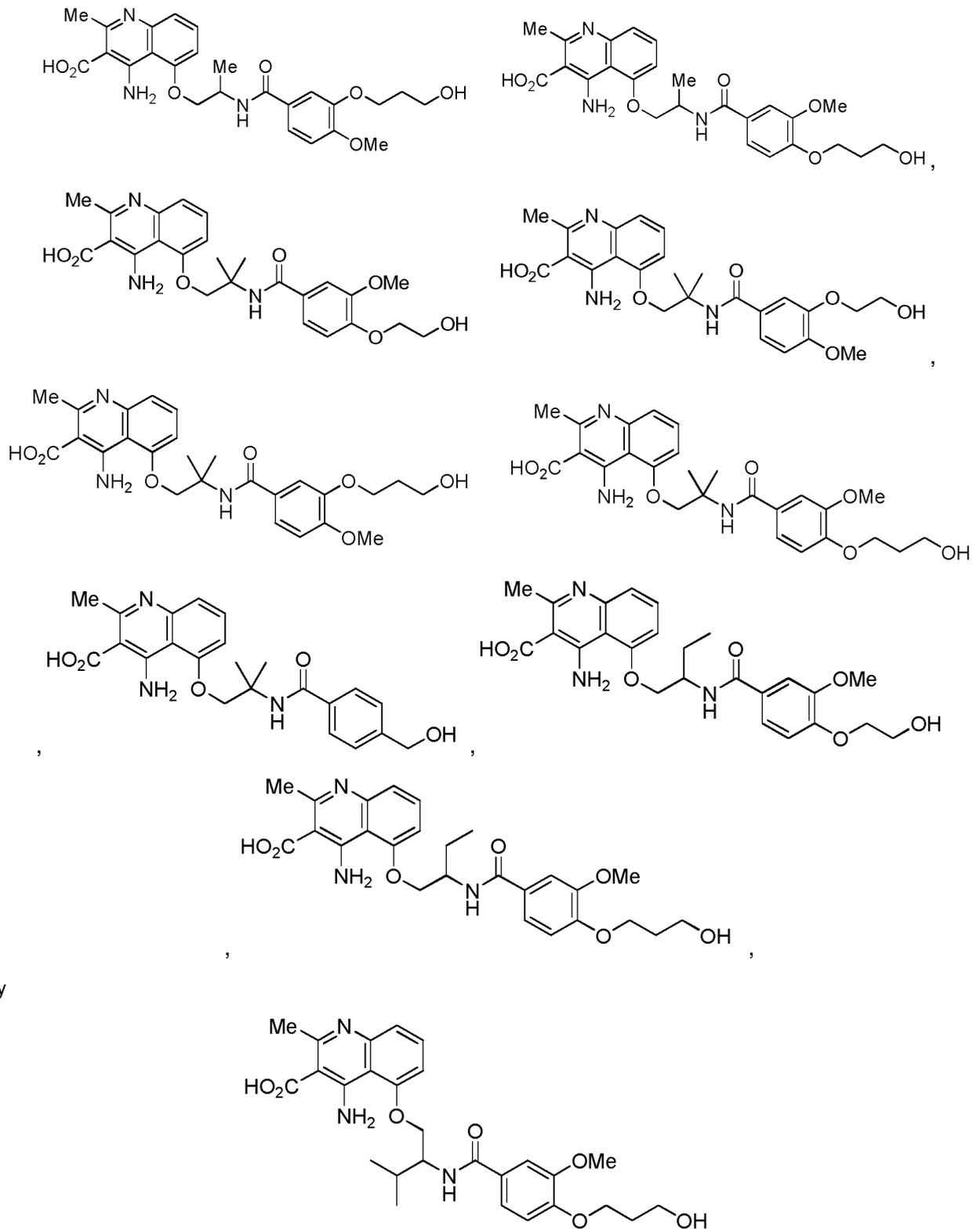




5 del mismo. , y o un tautómero y/o una sal

8. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado r del grupo que consiste en





5

y

o un tautómero y/o sal del mismo.

10 9. Una composición ingerible que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y un excipiente ingeriblemente aceptable.

10. Un procedimiento para potencial el sabor dulce de una composición ingerible que comprende poner el contacto la

composición ingerible del mismo con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para formar una composición ingerible modificada.

5 11. Una composición potenciadora del sabor dulce, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en una cantidad eficaz para proporcionar dulzura junto con una primera cantidad de edulcorante, en la que la dulzura es mayor que la dulzura proporcionada por la primera cantidad de edulcorante sin en compuesto.

12. Una formulación aromatizante concentrada que comprende

- i) como ingrediente modificador del sabor, un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;
- ii) un transportador; y
- iii) opcionalmente al menos un adyuvante.