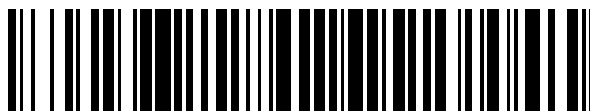


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 480**

51 Int. Cl.:

C07D 215/18	(2006.01)	A61K 31/4709	(2006.01)
C07D 241/42	(2006.01)	A61K 31/498	(2006.01)
C07D 277/64	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 215/14	(2006.01)
C07D 407/10	(2006.01)	C07D 401/10	(2006.01)
C07D 407/12	(2006.01)	C07D 405/10	(2006.01)
C07D 407/14	(2006.01)	C07D 413/10	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2012 PCT/IN2012/000521**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13051024**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2012 E 12821062 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2736885**

54 Título: **Antagonistas del cisteinil leucotrieno**

30 Prioridad:

26.07.2011 IN 2109MU2011

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

02.09.2020

73 Titular/es:

**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH
COMPANY LTD (100.0%)
17/B Mahal Industrial Estate Mahakali Caves
Road Andheri (E)
Mumbai 400093, IN**

72 Inventor/es:

**RATHOD, RAJENDRASINH;
BHATT, TUSHAR;
JOSHI, KIRITKUMAR;
DOLE, BINAKA;
MURTY, KADIYALA V.S.N y
THENNATI, RAJAMANNAR**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 781 480 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

Antagonistas del cisteinil leucotrieno

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas de cisteinil leucotrienos (específicamente LTD4), principalmente a derivados de quinolina, quinoxalina o benz[c]tiazol, el proceso de preparación de los mismos y al uso de los compuestos en la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento terapéutico de trastornos relacionados con cisteinil leucotrieno, en mamíferos, más especialmente en humanos.

Antecedentes de la invención

15 Los metabolitos de cisteinil leucotrieno como LTC4, LTD4 y LTE4 se originan del ácido araquidónico de membrana y son algunos de los mediadores conocidos (Dahlen y otros, *Nature* 288,484, 1980 y Burke y otros, *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 221, 235, 1983) de alergias y trastornos inflamatorios de nacimiento tales como rinitis alérgica, asma bronquial, EPOC, dermatitis atópica, urticaria, bronquiolitis viral, fibrosis quística, gastroenteritis eosinofílica, etc. CysLT1 y CysLT2 son los dos receptores identificados a los que se unen estos mediadores y las respuestas subsiguientes adversas mediadas por el receptor conducen a condiciones patológicas.

20 Los documentos núms. US 5856322; US 5,565,473; US 5,266,568; US 5,204,358; US 5,104,882; US 5,059,610; US 5,051,427; US 4,920,133; US 4,920,132; EP 0315399; EP 0318093; EP 0399818; WO 1989/004303; WO 2004/043966; Chem. Rev., Artículo ASAP, DOI:10.1021/cr100392s, Fecha de publicación (Web): 28 de abril de 2011, etc. describe varios antagonistas del receptor de leucotrienos.

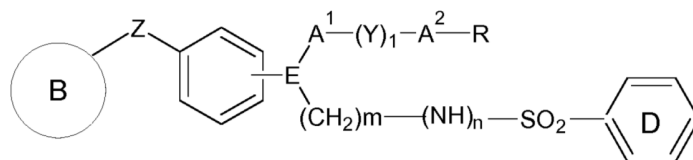
25 Se han comercializado antagonistas selectivos del receptor CysLT1 tales como Montelukast (Singular; Merck: *Bioorg. Med. Chem Lett.*, 1995, 5, 283 y *Progress in Medicinal chemistry* Vol 38, Capítulo 5, Ed, por FD King y AW Oxford, 249, 2001), Zafirlukast (Accolate: AstraZeneca: *J. Med. Chem*, 1990, 33, 1781) y Pranlukast (Onon® Ono: *J. Med. Chem*, 1988, 31, 84) para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, la terapia del asma leve a moderada y se están en proceso de evaluación para otros trastornos inflamatorios. Dado que los productos comercializados tienen ciertas limitaciones, por ejemplo, Zafirlukast tiene unión a microsomas hepáticos que conduce a interacciones fármaco-fármaco y Montelukast está en proceso de evaluación por la preocupación de tendencias suicidas en algunos sujetos con el uso prolongado, existe la necesidad de desarrollar estructuras más nuevas que se unan eficientemente a CysLT1 y que muestren la actividad farmacológica con perfil reducido de efectos secundarios. Además, existe la necesidad de disminuir la carga de esteroides en los niños y los antagonistas de CysLT1 se conocen por su efecto ahorrador de esteroides en el mantenimiento del asma.

35 La publicación de la solicitud internacional número W02010148209A2 proporciona procesos para la preparación de montelukast y sus sales.

40 La publicación de la solicitud internacional número W02006058545A1 describe otro proceso para la preparación de montelukast sódico.

La publicación de la solicitud internacional número WO199808820A1 describe compuestos de bencenosulfona de la siguiente fórmula

45



55 como compuestos farmacéuticos útiles que tienen una combinación de antagonismo de leucotrienos y antagonismo de tromboxano A2.

La publicación de solicitud internacional número W0199012006A1 describe 1-[3-(heteroarilmetoxi)fenil]-alcoholes sustituidos y compuestos relacionados como inhibidores de la enzima 5-lipoxigenasa y/o bloqueadores de los receptores de leucotrienos.

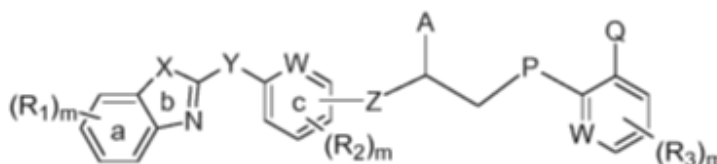
60

Patani G. A. y otros, *Chem. Rev.*, 1996, 96 (8), pp 3147-3176 es un artículo de revisión relacionado con bioisómeros. Los

autores intentan explicar la razón detrás del uso de reemplazos bioisostéricos mediante el uso de ejemplos de la literatura.

Resumen de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos antagonistas de cisteinil leucotrieno (específicamente LTD4), principalmente a derivados de quinolina representados por la fórmula general (Ia),



Fórmula (Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta,

en donde,

R1 y R2 se seleccionan de hidrógeno y halógeno;

25 R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -C₁₋₁₀-alquilo, -C₃₋₁₀ cicloalquilo, -O-C₁₋₈ alquilo, -O-C₁₋₈ alquil (alkoxy), -O-C₃₋₈ cicloalquil (cicloalkoxi), -S-C₁₋₈ alquil (tioalkoxi), -C(O)-C₁₋₈ alquilo, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-C₁₋₈ alquilo, -C(O)N(C₁₋₈ alquilo)₂, -C(O)O-C₁₋₈ alquilo, -C₁₋₈ haloalquil (haloalkoxi), -C₃₋₈ alquénil, -C₃₋₈ alkynil, -OC(O)-NH₂, -OC(O)-NH(C₁₋₈ alquilo), -OC(O)-N(C₁₋₈ alquilo)₂, -NH(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquilo)₂, -NH-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -NH-C(O)-(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquilo)-C(O)-(C₁₋₈ alquilo), -NH-C(O)O-C₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquilo)-C(O)O-C₁₋₈ alquilo, -NH-C(O)-NH₂, -NH-C(O)-NH(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquilo)-C(O)-NH(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquilo)-C(O)-N(C₁₋₈ alquilo)₂, -NH-C(O)-NH-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-NHSO₂-C₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-N(C₁₋₈ alquil)-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -S-C₁₋₈ alquilo, -S(O)-C₁₋₈ alquilo, -SO₂-C₁₋₈ alquilo, -S-aril, -S(O)-aril, SO₂-aril, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁₋₈ alquilo), -SO₂N(C₁₋₈ alquilo)₂;

35 W es -CH=;

X es -CH=CH-;

Y es -CH=CH-;

40 Z es un enlace;

A es -OR;

45 P se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, y -NR-;

Q es un grupo que se selecciona de hidrógeno, -OR, -COOR, -CONRR', -CONHSO₂R, -NHCO (CRR')-COOR, -C(RR')OH, o -OCH₂C(RR')OH;

50 R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -C₁₋₃ alquil(cicloalquilo), -C₃₋₆ alquénilo y -C₃₋₆ alquinilo o, R y R' junto con el átomo al que están unidos, juntos pueden formar un anillo cíclico de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

"m" es un número entero seleccionado de 0 a 4, ambos inclusive.

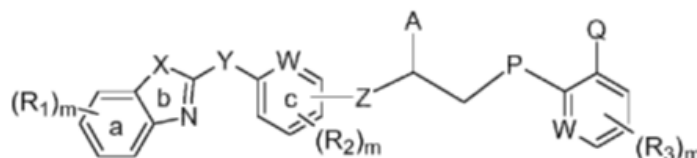
55 La invención también proporciona el uso de un compuesto de (Ia) o sal o N-óxidos de estos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (Ia) o un N-óxido de este y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Además, la presente invención también proporciona un método para el tratamiento de trastornos relacionados con cisteinil leucotrieno, que comprende administrar dicho tratamiento a un mamífero que lo necesite en una cantidad eficaz de compuesto

de fórmula (Ia) o sal o *N*-óxidos de este.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos antagonistas de cisteinil leucotrienos (específicamente LTD4), representados por el compuesto de fórmula (Ia),



Fórmula (Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta,

en donde,

R1 y R2 se seleccionan de hidrógeno y halógeno;

25 R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -C₁₋₁₀-alquilo, -C₃₋₁₀ cicloalquilo, -OC₁₋₈ alquilo, -OC₁₋₈ alquil (alcoxi), -O- C₃₋₈ cicloalquil (cicloalcoxi), -S-C₁₋₈ alquil (tioalcoxi), -C(O)-C₁₋₈ alquilo, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-C₁₋₈ alquilo, -C(O)N (C₁₋₈ alquilo)₂, -C(O)OC₁₋₈ alquilo, -C₁₋₈ haloalquil (haloalcoxi), -C₃₋₈ alquenilo, -C₃₋₈ alquinilo, -OC(O)-NH₂, -OC(O)-NH (C₁₋₈ alquilo), OC(O)-N (C₁₋₈ alquilo)₂, -NH(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquilo)₂, -NH-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -NH-C(O)-(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-(C₁₋₈ alquilo), -NH-C(O)OC₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)OC₁₋₈ alquilo, -NH-C(O)-NH₂, -NH-C(O)-NH (C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-NH(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-N(C₁₋₈ alquilo)₂, -NH-C(O)-NH-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-NHSO₂-C₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-N(C₁₋₈ alquil)-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -SC₁₋₈ alquilo, -S(O)-C₁₋₈ alquilo, -SO₂-C₁₋₈ alquilo, -S-arilo, -S(O)-arilo, SO₂-arilo, -SO₂NH₂, -S₂O₂NH-(C₁₋₈ alquilo), -SO₂NC₁₋₈ alquilo)₂;

35 W es -CH=;

X es -CH=CH-;

Y es -CH=CH-;

40 Z es un enlace;

A es -OR;

45 P se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR-;

Q es un grupo que se selecciona de hidrógeno, -OR, -COOR, -CONRR', -CONHSO₂R, -NHCO(CRR')-COOR, -C(RR')OH, o -OCH₂C(RR')OH;

50 R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -C₁₋₃ alquil(cicloalquilo), -C₃₋₆ alquenilo y -C₃₋₆ alquinilo o, R y R' junto con el átomo al que están unidos, juntos pueden formar un anillo cíclico de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

"m" es un número entero seleccionado de 0 a 4, ambos inclusive.

55 Aún en otra modalidad preferida se proporcionan compuestos de fórmula (I) en donde Y es -CH=CH- que tiene configuración trans.

60 Además del texto anterior, y en toda la descripción, los términos descritos tienen los siguientes significados a menos que se indique de otra manera.

Las siguientes son definiciones de los términos que se usan en esta especificación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en la presente descripción se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente especificación, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique de otra forma.

5 Los términos generales que se usan en la presente descripción antes y a partir de ahora preferentemente tienen dentro del contexto de esta descripción los siguientes significados, a menos que se indique de otra forma.

10 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo que incluye solamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal lineal o ramificada, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, ambos inclusive, y el cual está unido al resto de la molécula por un simple enlace, por ejemplo., metilo, etilo, «-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). El término "C₁₋₈ alquilo" se refiere a una cadena de alquilo, lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, ambos inclusive. A menos que se establezca o declare lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en la presente descripción pueden ser sustituidos o no sustituidos.

15 El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, ambos inclusive e incluye al menos un doble enlace carbono-carbono que no está en la posición 1, y puede tener configuración (*E*) o (*Z*). Ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen 2-propenil(alil), 2-metil-2-propenilo, y (*Z*)-2-butenilo. A menos que se establezca o declare lo contrario, todos los grupos alqueno descritos o reivindicados en la presente descripción pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido.

20 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono que no está en la posición 1, y que tiene de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, ambos inclusive (se prefieren los radicales que tienen de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono). Ejemplos no limitantes de grupos alquino incluyen 2-propinilo, y 3-butenilo. A menos que se establezca o declare lo contrario, todos los grupos alquino descritos o reivindicados en la presente descripción pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido.

25 El término "alcoxi" denota un grupo alquilo unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los ejemplos representativos de dichos grupos son -OCH₃ y -OC₂H₅. A menos que se establezca o declare lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos o reivindicados en la presente descripción pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido.

30 Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

35 De manera similar, "haloalquilo" o "haloalcoxi" se refiere a un grupo alquilo o alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno.

40 El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillo no aromáticos mono o multicíclicos de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Los anillos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos simples incluyen perhidronaftilo, perhidroindenilo, etc. los grupos multicíclicos puenteados incluyen adamantilo y norbomilo, etc., y los grupos espiromulticíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo. A menos que se establezca o declare lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos o reivindicados en la presente descripción pueden ser sustituidos o no sustituidos.

45 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo. El grupo cicloalquilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquil que resulta en la creación de una estructura estable. Ejemplos no limitantes de dichos grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, y ciclopentiletilo. A menos que se establezca o declare lo contrario, todos los grupos cicloalquilalquilo descritos o reivindicados en la presente descripción pueden ser sustituidos o no sustituidos.

50 El término "cicloalqueno" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono que no está en la posición 1, tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo, y ciclopentenilo. A menos que se establezca o declare lo contrario, todos los grupos cicloalqueno descritos o reivindicados en la presente descripción pueden ser sustituidos o no sustituidos.

55 El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que incluye sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, y bifenilo. A menos que se establezca o declare lo contrario, todos los grupos arilo descritos o reivindicados en la presente descripción pueden ser sustituidos o no sustituidos.

60 A menos que se especifique de otra manera, el término "sustituido", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo o resto que tiene uno o más de los sustituyentes unidos al esqueleto estructural del grupo o resto, que incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes tales como deuterio, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo,

- 5 haloalcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilo, anillo de heterociclalquilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico, guanidina, alquilguanidina, -COORx, -C(O)Rx, -C(S)Rx, -C(O)NRxRy, -(O)ONRxRy, -NRxCONRyRz, -N(Rx)SORy, -N(Rx)SO₂Ry, -(=N-N(Rx)Ry), -NRxC(O)ORy, -NRxRy, -NRxC(O)Ry, -NRxC(S)Ry, -NRxC(S)NRyRz, -SONRxRy, -SO₂NRxRy, -ORx, -ORxC(O)NRyRz, -ORxC(O)ORy, -OC(O)RX, -OC(O)NRxRy, -RxNRyC(O)Rz, -RxORy, -RxC(O)ORy, -RxC(O)NRyRz, -RxC(O)Ry, -RxOC(O)Ry, -SRx, -SORx, -SCteRx, y -ONO₂, en donde Rx, Ry y Rz se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, heteroarilo, anillo de heterociclalquilo, heteroarilalquilo o anillo heterocíclico sustituido o no sustituido .
- 10 Los compuestos en esta invención pueden formar sales ácidas cuando está presente una amina o una función básica en la molécula. Los ácidos que se derivan de forma natural o sintética usualmente pueden contener función carboxílica, sulfónica. Alternativamente, las sales ácidas pueden prepararse a partir de cualquiera de los ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bórico, etc., al convertirlos en cloruros, sulfatos, nitratos, fosfatos, boratos, etc.
- 15 Los compuestos en esta invención pueden formar, además, sales básicas cuando las funciones ácidas tales como carboxílico, sulfónico, tetrazolilo y acilaminosulfonatos están presentes en la molécula. Las bases que se requieren para la formación de sal pueden ser derivadas naturales o sintéticas y usualmente pueden contener funciones de amina primaria, secundaria o terciaria sustituidas o no sustituidas, tales como etil amina, isopropilamina, tercbutilamina, trialquilaminas, meglumina, etc. Alternativamente, las sales básicas pueden prepararse a partir de cualquiera de los hidróxidos o carbonatos derivados de
- 20 metales alcalinos o alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, etc.
- 25 Tanto las sales ácidas como las básicas pueden usarse incluso como en los procesos de purificación para los productos finales y/o los intermedios. Si los compuestos contienen más de una función ácida, como en los diácidos, las sales pueden formarse a partir de una o más bases de manera apropiada para mantener la neutralidad eléctrica.
- 30 Algunos de los compuestos descritos en la presente descripción se refieren a compuestos de fórmula (Ia) que tienen uno o más centros quirales y se refieren mediante una mezcla racémica de isómeros 'R' y 'S' o cualquiera de las formas depende del origen o las condiciones de sus síntesis. Los isómeros ópticos pueden resolverse si es necesario. En algunos casos, el proceso de resolución puede realizarse mejor en una etapa intermedia o en la etapa del producto final.
- 35 Algunos de los compuestos descritos en la presente descripción se refieren a compuestos de fórmula (Ia) que tienen uno o más 'alquenos' y pueden representarse por isómeros configuracionales 'cis' o 'trans', preferentemente el isómero 'trans'. En el caso de 'oximas' pueden contener configuración 'sin' o 'anti' o una mezcla de estas.
- 40 Los nuevos compuestos presentados en esta invención pueden usarse para dicho propósito ya sea solos o en combinación con AINE tales como inhibidores de COX-2, antagonistas de H1, inhibidores de PDE IV o incluso con esteroides en diversas afecciones patológicas tales como migraña, urticaria, trastornos alérgicos, asma o EPOC. Alternativamente, estos compuestos pueden usarse como broncodilatadores o incluso como inhibidores de lipoxinasa.

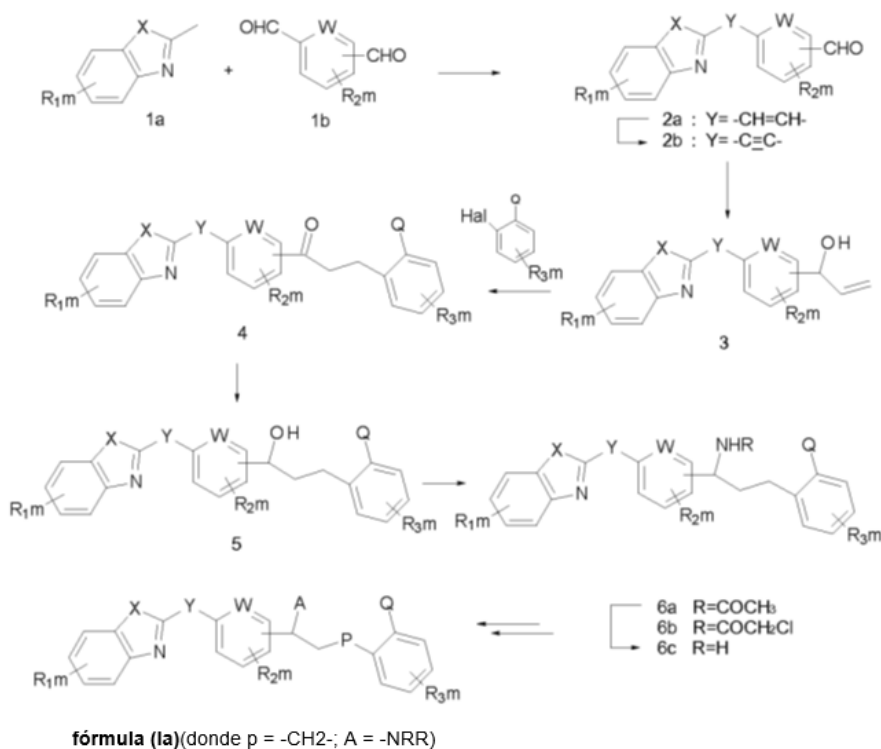
40

45

50

55

60



Esquema 1

En una modalidad, en un Esquema sintético general 1, algunos de los compuestos de Fórmula 1a se obtuvieron del alcohol intermedio **5**. Tal análogo de quinolina se describe en la literatura M. Labelle y otros, *Bio. Org. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 463 o M. Labelle y otros., *ibid*, 1995, 5, 293. En la reacción Ritter en presencia de acetonitrilo o cloroacetonitrilo y un ácido o un ácido de Lewis, el intermedio **5** se convierte en acetamida **6a** o cloroacetamida **6b**, que por hidrólisis ácida y esterificación da la amina **6c**. Los ácidos que se usan en el proceso de la reacción Ritter se eligen entre ácidos fuertes tales como ácido sulfúrico, ácidos alquilsulfónicos, ácidos halosulfónicos, ácidos haloalquilsulfónicos, ácidos minerales, ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético o ácido fórmico, etc. Pueden usarse, además, ácidos/sales ácidas de Lewis tales como triflato de TMS, triflato de escandio, triflato de bismuto, etc. Puede usarse, además, una combinación de ácidos.

El tratamiento de **6c** con varios reactivos electrófilos tales como cloruros de ácido/acidanhidruros /isocianatos/cloruros de carbamoilo/cloruros de tiocarbamoilo/ haluros de alquilo/epóxidos/cloruros de sulfonilo, etc. como se ejemplifica en la Figura 1, producirán algunos de los compuestos tales como amidas/amidas ácidas/ carbamatos/ ureas, como se ilustra en (**1a.1** a **1a.86**) dado en la Tabla 1. Los derivados quirales de amina pueden prepararse al tomar una versión quiral de alcohol **5** o al resolver la mezcla racémica de aminas **6c** mediante el uso de un ácido quiral tal como ácido tartárico /ácido sulfónico quiral/ácido mandélico, etc., como una sal diastereomérica seguido de neutralización. Algunos otros derivados de la Tabla 1 se sintetizan mediante tratamiento de la amina 6c con di-aldehídos o di-haluros para obtener los derivados heterocíclicos.

5

10

15

20

25

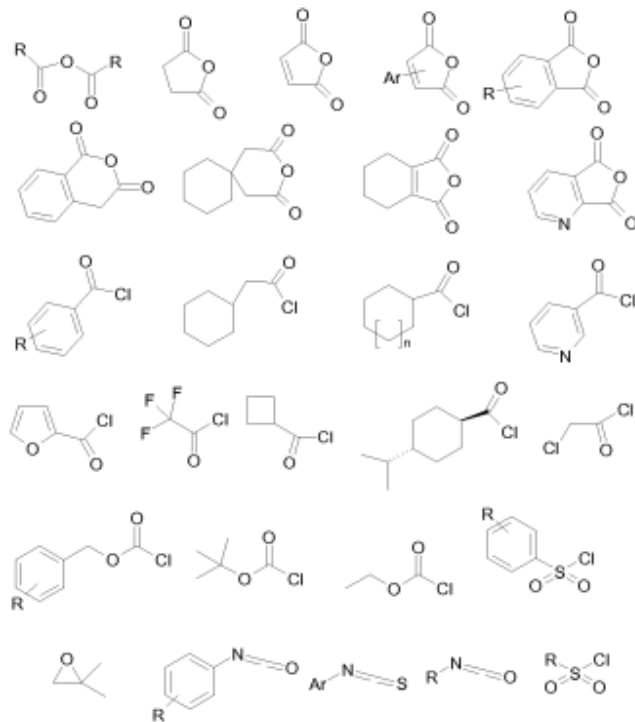


Figura 1

30

La reacción de desplazamiento nucleofílico en cloro-acetamida **6b** con nucleófilos seleccionados tales como fenol/fenóxidos/tiofenoles/tiofenóxidos/aminas/derivados de aminoácidos como se muestra en la Figura 2, resultó en algunos de los derivados directamente o al seguir una etapa de hidrólisis como se ilustra en la Tabla-1.

35

40

45

50

55

60

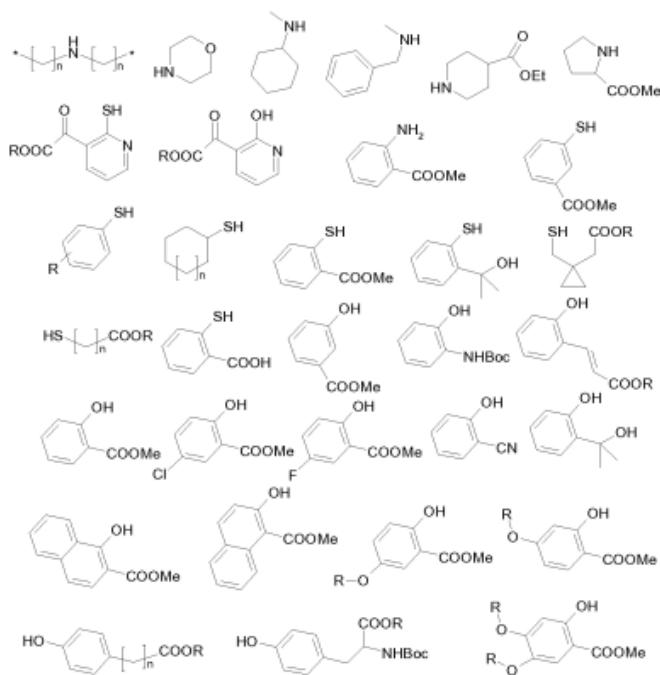


Figura 2

Como se muestra en el Esquema 1 anterior, muchos de los cetocompuestos **4** se fabricaron y se usaron en este trabajo mediante el tratamiento de los alcoholes alílicos **3** con varios halo-arenos ilustrados en la Figura-3 en condiciones de acoplamiento de Heck. La reacción de Wittig puede usarse, además, para obtener los aldehídos **2a**.

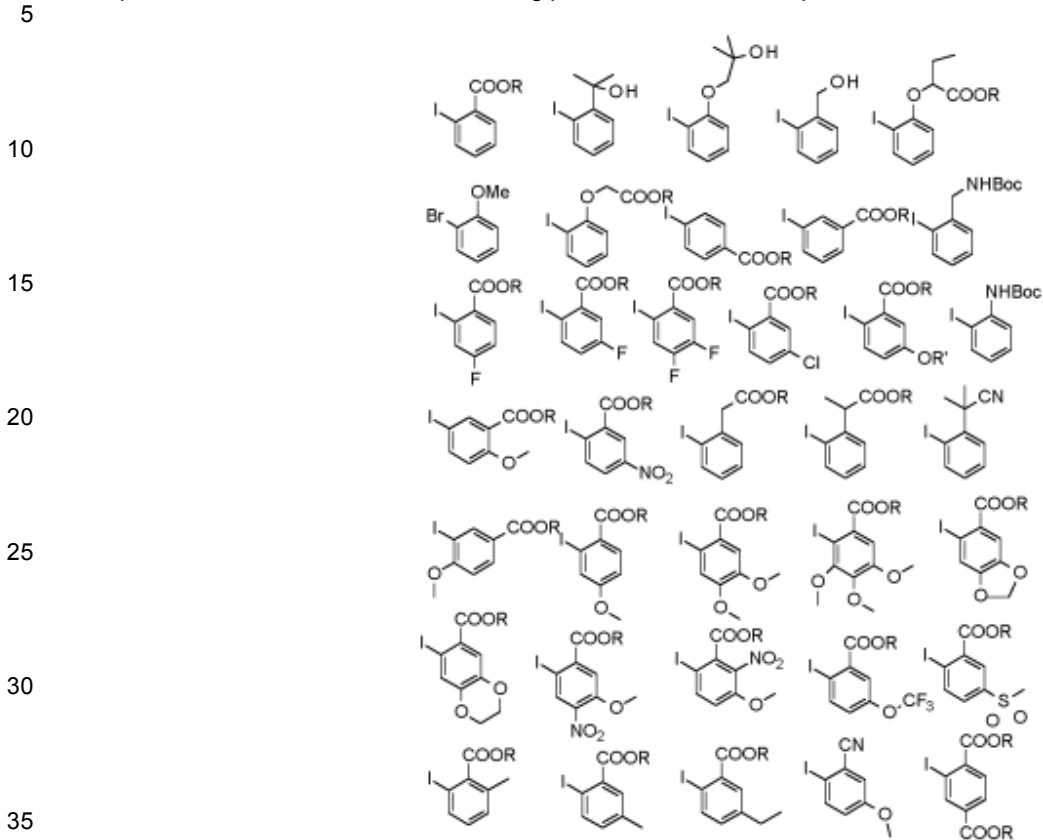


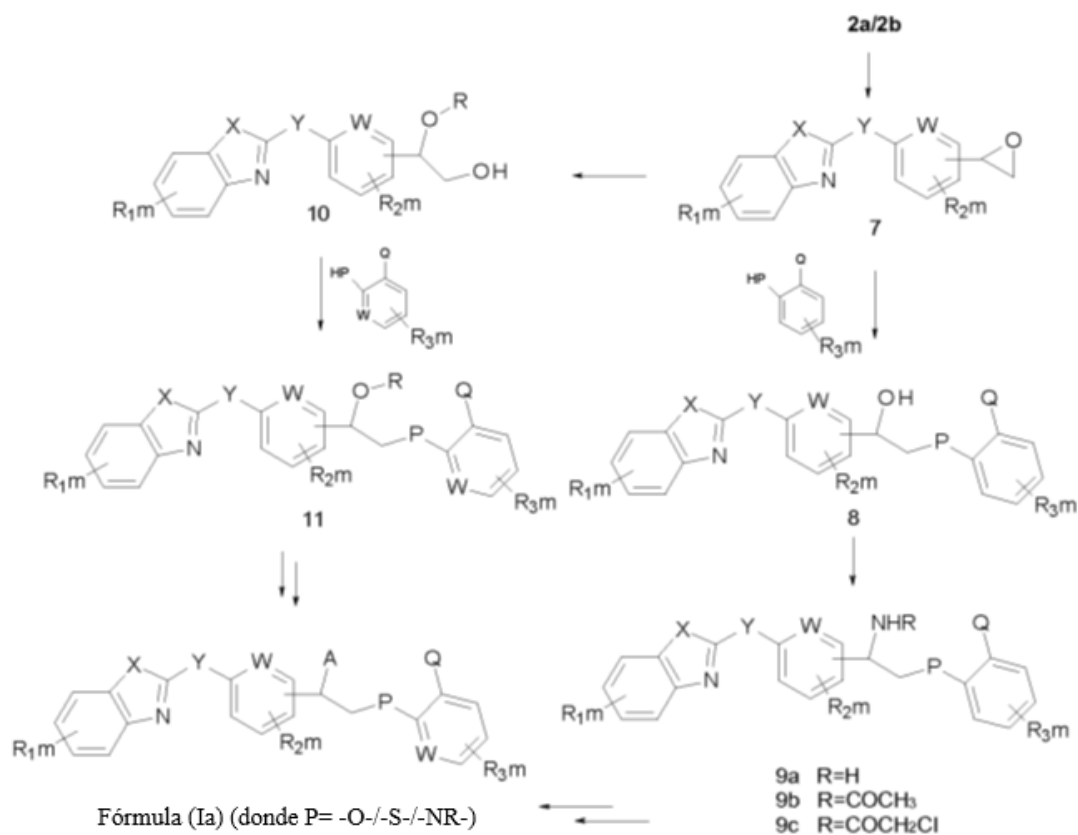
Figura 3

Los alcoholes alílicos **3** requeridos en este trabajo se obtuvieron a su vez de los aldehídos **2a/2b** bajo condiciones estándar de reacción de Grignard mediante el uso de reactivos de vinil magnesio. Los aldehídos tales como **2a** pueden sintetizarse fácilmente mediante la condensación de los cromóforos sustituidos con 2-metil derivados de quinolina/quinoxalina/benz(c)tiazol representados como **1a** en presencia de anhídridos orgánicos tales como anhídrido acético/anhídrido propiónico con aril dialdehídos **1b** a temperaturas elevadas con o sin un disolvente como hexano, heptano, tolueno, xileno, etc. Los Haloarenos, que se usan para la síntesis de los compuestos de la presente invención, pueden obtenerse directamente de fuentes comerciales o prepararse mediante la implicación de síntesis de etapas múltiples conocidas en la técnica.

50

55

60



Esquema -2

35 En otra modalidad (Esquema 2), aldehídos tales como **2a/b** derivados de quinaldinas/benz[c]tiazoles/quinoxalinas sustituidos o no sustituidos (M. Labelle y otros, *Bio. Org. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 463 o M. Labelle y otros, *ibid.*, 1995, 5, 293) se trataron con sal de trialquilsulfoxonio/sal de trialquilsulfonio para formar los epóxidos **7** bajo condiciones de Corey-Chaykovsky (EJ Corey y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1353, 1965 y EJ Corey y otros., *Org. synth.*, 49, 78, 1969).

40 Los epóxidos aquirales/quirales **7** se abrieron en condiciones básicas con nucleófilos derivados de fenoles/tiofenoles (Figura 2) y dieron alcohol tal como **8** que a su vez se convirtieron en las aminas tales como **9c** en pocas etapas, a saber, la secuencia de halogenación-azidación-reducción como en la condición de reacción de Staudinger. Alternativamente, algunos de los alcoholes se convirtieron en las acilamidas bajo condiciones de Ritter como se describió anteriormente. Los epóxidos aquirales/quirales **7** también pueden abrirse en condiciones ácidas suaves/ácidas de Lewis en presencia de diversos alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropanol fenético, alcohol alílico, alcohol propargílico, ciclohexanol, ciclopropil metanol, etc. (Figura 4) para generar beta alcohalcoholes tales como **10** que tras la reacción de Mitsunobu (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1 y S.D. Lepore e Y. He, *J. Org. Chem.*, 68, 8261, 2003) con varios fenoles/tiofenol (seleccionados de la figura 2) dieron compuestos tales como **11**. En la hidrólisis básica, pocos compuestos pueden dar como resultado derivados racémicos/quirales de interés como se ilustra en la fórmula (Ia).

50

55

60

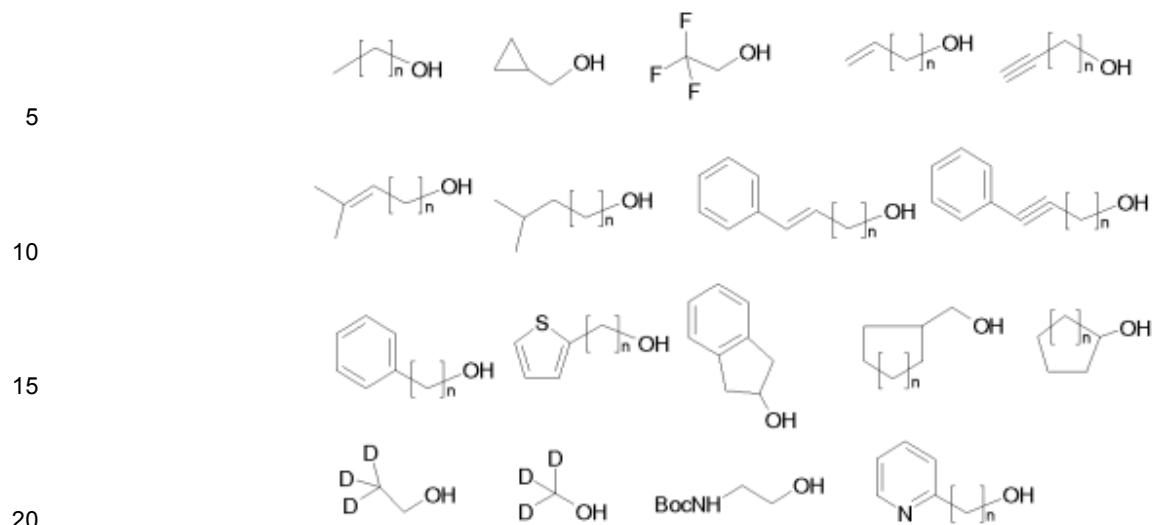


Figura 4

25 La presente invención no se limita a los ejemplos mencionados en las siguientes tablas, sino que involucra varias quinaldinas sustituidas, tiazoles y cromóforos de quinoxalina como Quinaldina, 7-cloroquinaldina, 7-fluoroquinaldina, 6-fluoroquinaldina, 7-metoxi-quinaldina, 6,7- dicloroquinalidina, 7,8-dicloroquinaldina, 7-cloro-6- fluoroquinaldina, 6,7-difluoroquinaldina, 2-metil benzo[c]tiazol, 6-cloro-2- metilbenzo[c]tiazol, 2-metil-quinoxalina y 7-cloro-2-metilquinoxalina, etc.

30 El siguiente texto no pertenece a la invención [Oximas **12** y éteres de oxima-**13** también se prepararon a partir del compuesto ceto **4** bajo condiciones usuales de reacción. Aún en otra modalidad, los compuestos ceto tales como **4** o **8a** se trataron con ortoformiato de trialquilo en alcohol/glicoles/tioglicoles en presencia de ácido catalítico tal como ácido mineral, ácido para-

35 toluenosulfónico (PTSA), ácido alcanfor sulfónico (CSA), catalizadores ácidos sólidos como el amberlyst-H+, otros ácidos de resina o arcillas para generar cetales abiertos o cíclicos **14** y **15** como se muestra en el Esquema 3 (donde U y V representan heteroátomos tales como -O-, -S- o -NR-). Además, los restos de éster que contenían cetales se hidrolizaron en condiciones básicas usuales para generar el ácido o sus derivados como se describe en la fórmula (1b) (ver la tabla 2). Además, algunos de los profármacos de los ácidos se sintetizaron y se probaron para la actividad deseada

40

45

50

55

60

5

10

15

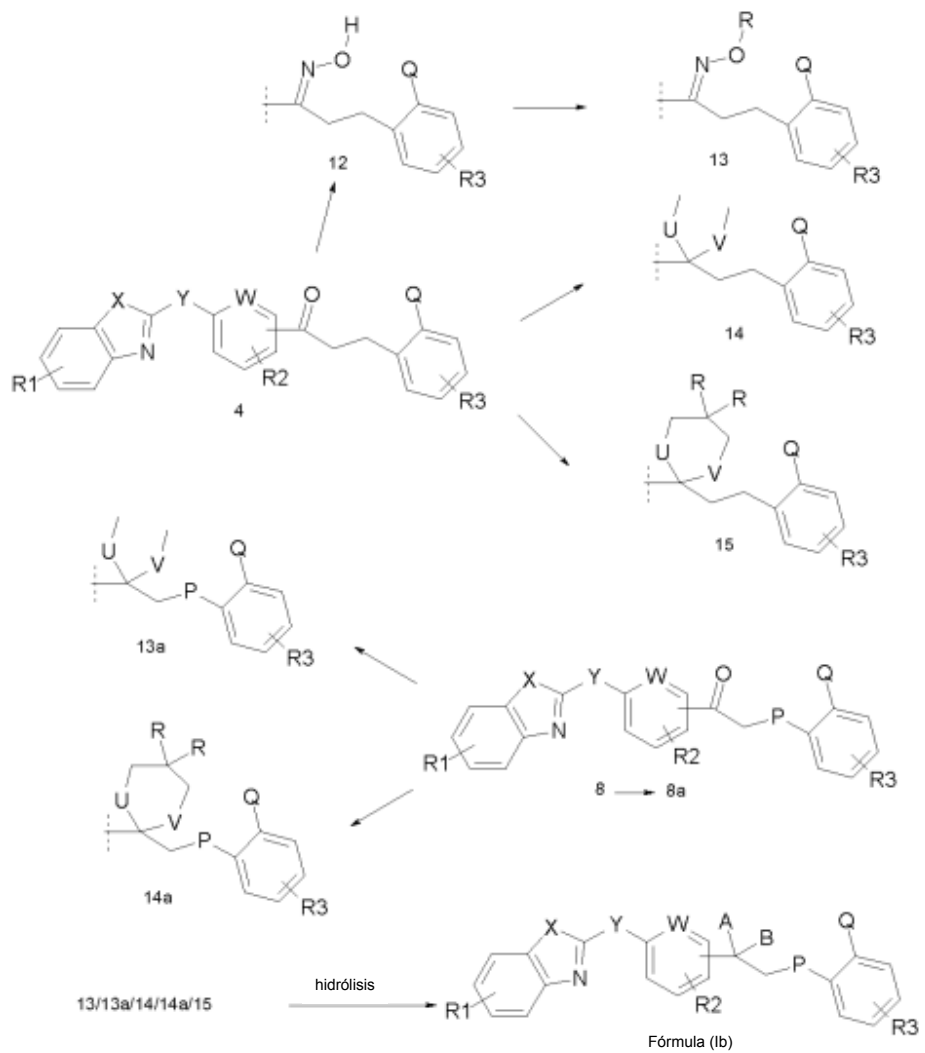
20

25

30

35

40



Esquema-3

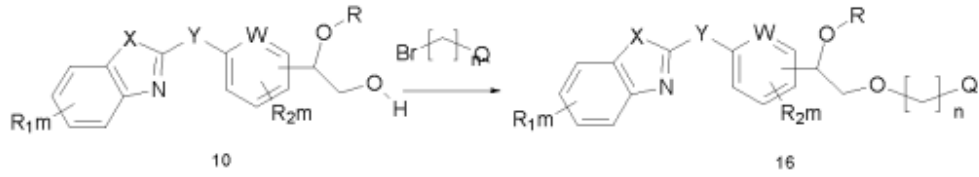
En una extensión como en el esquema 4 los éter-alcoholes **10** pueden tratarse con bromoésteres alifáticos en condiciones básicas para **16** seguido de la hidrólisis del éster y dio algunos de los compuestos representados en la fórmula (1c) (presentada en la tabla 2).

50

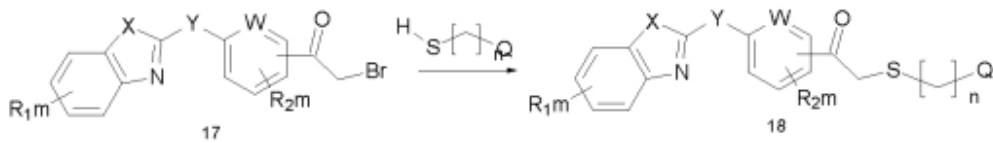
55

60

5

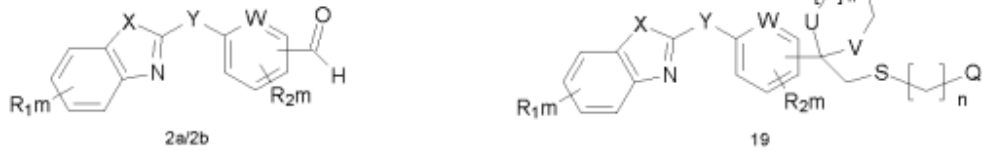


10

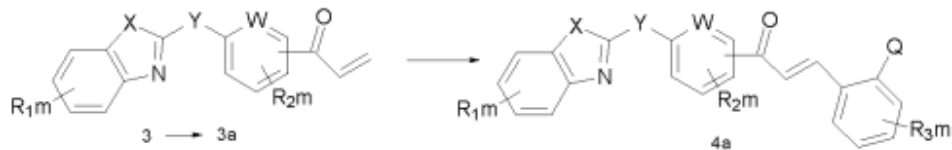


15

20

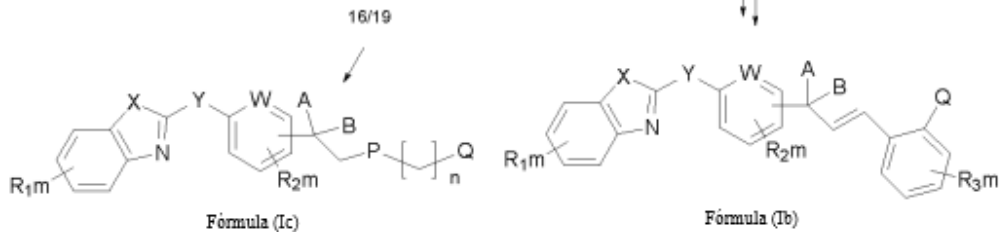


25



30

35



40

45

Esquema-4

Los aldehídos **2a/2b** se convierten en ceto haluro **17** en pocas etapas y luego se tratan con varios tiolésteres alifáticos y la estructura obtenida **18**, en la cetalización dio ketal-éster 19. La hidrólisis del éster 19 en condiciones básicas habituales dio como resultado algunos de los compuestos alifáticos de interés, como se describe en cualquiera de las fórmulas (Ic). Del mismo modo, algunos de los derivados cetales de fórmula (Ib) se derivan de la calcona **4a** obtenida a partir de alcohol alílico **3** por oxidación a **3a** y acoplamiento con halo-arenos descritos en la figura 3.

50

La presente invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes:

55

Tabla 1: Compuestos de la Fórmula (Ia)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
la.01	Ácido 2-(3-Acetilamino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-benzoico	±	484 (M; 4%)#

60

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.02 Ácido 2-(3-[2-(l-carboximetil-ciclopropil-metil-sulfanil)-acetilamino]-3-{3-[(E)-2-(7-cloro quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-benzoico	±	629,12 (M+H)
10	la.03 Éster benzoicácido de 2-(3-[2-(2-carboxietilsulfanil)acetilamino]-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-metilo	±	603,1 (M+H)
15	la.04 Ácido 2-(3-(3-carboxipropionilamino)-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)benzoico	±	543,11 (M+H)
20	la.05 Ácido 2-(3-(3-Carboxi-acriloilamino)-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)benzoico	±	541,11 (M+H)
25	la.06 Ácido 2-{3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(2-carboxifenil)-acetilamino]-propil}-benzoico	±	605,11 (M+H)
30	la.07 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-carboxi-benzoilamino)-propil]-benzoico	±	591,07 (M+H)
35	la.08 Ácido 2-(3-{(l-Carboxiciclopropanocarbonil)amino}-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-benzoico	±	555,12 (M+H)
40	la.09 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-hexanoilamino-propil)-benzoico	±	541,21 (M+H)
45	la.10 Ácido 2-(3-Bencenosulfonilamino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-benzoico	±	581 (M; 1,7%)#
50	la.11 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil] fenil}-3-metanosulfonilamino-propil)-benzoico	±	520 (M; 3%)#
55	la.12 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-propil]-benzoico	±	538 (M; 21%)#
60	la.13 Ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-benzoico	±	542 (M; 4%)#
	la.14 Ácido 2-{3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(2-carboxi-fenoxi)-acetilamino]-propil}-benzoico	±	621,12(M+H)
	la.15 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]-fenil}-3-(etoxihidroxi-fosforilamino)-propil]-benzoico	±	551,36 (M+H)
	la.16 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-propil]-benzoico	±	570,20(M+H)
	la.17 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietilamino-acetilamino)-propil]-benzoico	±	556,25(M+H)
	la.18 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-propil]-benzoico	±	511,03 (M+H)
	la.19 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(ciclopentanocarbonil-amino)-propil]-benzoico	±	539,08(M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.20 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-metoxicarbonilamino-propil)-benzoico	±	500 (M; 13%)#
10	la.21 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(ciclobutanocarbonil-amino)-propil]-benzoico	±	524 (M; 1,3%)#
15	la.22 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil] fenil}-3-propionilamino-propil)-benzoico	±	498 (M; 4,3%)#
20	la.23 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(ciclohexanocarbonil-amino)-propil]-benzoico	±	553,24(M+H)
25	la.24 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2,2-dimetil-propionilamino)-propil]-benzoico	±	526 (M; 1,8%)#
30	la.25 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-fenilacetilamino-propil)-benzoico	±	560 (M; <1%)#
35	la.26 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-etoxicarbonilamino-propil)-benzoico	±	515,16(M+H)
40	la.27 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-formilamino-propil)-benzoico	±	470 (M; 5%)#
45	la.28 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-propil]-benzoico	±	553,13(M+H)
50	la.29 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[(furan-2-carbonil)-amino]-propil]-benzoico	±	537,14(M+H)
55	la.30 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(4-fluoro-benzoilamino)-propil]-benzoico	±	565,17(M+H)
60	la.31 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(3-fenil-ureido)-propil]-benzoico	±	562,07(M+H)
	la.32 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-pirrol-il-propil)-benzoico	±	492 (M; 24%)#
	la.33 Ácido 2-(2-Acetilamino-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-benzoico	±	487,35 (M+H)
	la.34 Ácido 2-(3-Benzoilamino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-benzoico	±	547,24 (M+H)
	la.35 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-propil]-benzoico	±	548,23 (M+H)
	la.36 Ácido 2-[[1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietilcarbamoil-fenil)-propil-carbamoil]-metil]-benzoico	±	660,30 (M+H)
	la.37 Ácido N-[1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietilcarbamoil-fenil)-propil]-succinámico	±	598,31 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.38 Ácido N-[1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietilcarbamoil-fenil)-propil]-ftalámico	±	646,24 (M+H)
10	la.39 Ácido 4-(3-Acetilamino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-benzoico	±	486 (M+; 11%)#
15	la.40 Ácido N-[1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-etilcarbamoil-fenil)-propil]-succinámico	±	570,21 (M+H)
20	la.41 Ácido 2-[[1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-etilcarbamoil-fenil)-propil-carbamoil]-metil]-benzoico	±	632,22(M+H)
25	la.42 Ácido N-{1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propil}-succinámico	±	557,21 (M+H)
30	la.43 Ácido N-{1-{3-[(E)-2 (7 Cloroquinolin-2il)vinil] fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propil}-ftalámico	±	605,20 (M+H)
35	la.44 Ácido Tiofeno-2-carboxílico {1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propil}-amida	±	567,22 (M+H)
40	la.45 Ácido 2-[(1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propilcarbamoil)-metil]-benzoico	±	619,22 (M+H)
45	la.46 2-(3-Benzoilamino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-N-etil-benzamida	±	574,44 (M+H)
50	la.47 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-fenilacetilamino-propil)-N-etil-benzamida	±	588,50 (M+H)
55	la.48 Éster metílico del ácido N-[1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietilcarbamoil-fenil)-propil]-ftalámico	±	660,45 (M+H)
60	la.49 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-dioctilamino-propil)-benzoico	±	667,59 (M+H)
	la.50 Ácido 2-(3-Acetilamino-3-{4-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-benzoico	±	484,43 (M+H)
	la.51 Ácido 4-{1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propilcarbamoil}-butírico	±	571,47 (M+H)
	la.52 Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-propil]-benzoico	±	515,51 (M+H)
	la.53 Ácido 2-[(R)-3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-propil]-benzoico	±	553,47 (M+H)
	la.54 Ácido 2-[(R)-3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[(furan-2-carbonil)-amino]-propil]-benzoico	±	537,47 (M+H)
	la.55 Éster etílico del ácido N-[1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietilcarbamoil-fenil)-propil]-ftalámico	±	674,60 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.56 Ácido N-[(R)-1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietilcarbamoil-fenil)-propil]-ftalámico	±	646,59 (M+H)
10	la.57 Ácido [1-[(1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propilcarbamoil]-metil)-ciclohexil]-acético	±	639,62 (M+H)
15	la.58 Ácido 4,5-Dicloro-N-[(1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propil]-ftalámico	±	675,47 (M+H)
20	la.59 Ácido 2-{1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propilcarbamoil}-bencenosulfónico	±	641,55 (M+H)
25	la.60 Ácido [(1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propilcarbamoil)-metoxi]-acético	±	573,50 (M+H)
30	la.61 N-{1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-benzamida	±	577,53 (M+H)
35	la.62 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-piperidin-1-il-propil)-benzoico	±	511,50 (M+H)
40	la.63 Ácido 1-(3-(2-carboxi-fenil)-1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil} propil)piperidina-4-carboxílico	±	555,52 (M+H)
45	la.64 Ácido 3-[(1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propilcarbamoil)-metilsulfanil]-propiónico	±	589,09 (M+H)
50	la.65 Ácido 2-[(1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propilcarbamoil)-metilsulfanil]-benzoico	±	651,10 (M+H)
55	la.66 Ácido 2-[(S)-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-yl)-vinil]-phenyl}-3-[(furan-2-carbonyl)-amino]-propil)-benzoico	±	537,08 (M+H)
60	la.67 Ácido N-[(S)-1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietilcarbamoil-fenil)-propil]-ftálico	-	646,18 (M+H)
	la.68 Éster metílico del ácido N-[(S)-1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietilcarbamoil-fenil)-propil]-ftalámico	-	660,20 (M+H)
	la.69 Ácido 2-[(S)-3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-propil)-benzoico	-	553,07 (M+H)
	la.70 Éster metílico del ácido N-[(R)-1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietilcarbamoil-fenil)-propil]-ftalámico	±	660,20 (M+H)
	la.71 Éster metílico del ácido 2-(2-{1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propilcarbamoil}-vinil)-benzoico	±	645,16 (M+H)
	la.72 Ácido N-{1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-fenil]-propil}-ftalámico	±	635,15 (M+H)
	la.73 Ácido N-{1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-propil}-ftalámico	±	644,17 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.74 Ácido furan-2-carboxílico {1-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-[2-(pirrolidina-1-carbonilo)-fenil]-propil]-amida	±	590,10 (M+H)
10	la.75 Ácido N-[1-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-(2-dietilcarbamoil-fenil)-propil]-N-metilftalámico	±	660,20 (M+H)
15	la.76 Ácido 2-[3-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-[(furan-2-carbonil)-metil-amino]-propil]-benzoico	±	551,26 (M+H)
20	la.77 Éster metílico del ácido 2-[3-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-(2-carboxi-bencilamino)-propil]-benzoico	±	573,14 (M+H-18)
25	la.78 Ácido 2-[3-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-(2-carboxi-bencilamino)-propil]-benzoico	±	559,13 (M+H-18)
30	la.79 Éster metílico del ácido 2-(3-[(2-carboxi-ciclohex-1-enecarbonil)-amino]-3-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-propil)-benzoico	±	609,10 (M+H)
35	la.80 Éster metílico del ácido 2-(3-[(2-Carboxi-ciclopent-1-enecarbonil)-amino]-3-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-propil)-benzoico	±	595,24 (M+H)
40	la.81 Éster metílico del ácido 2-(3-(3-Carboxi-3-fenil-acrilolamino)-3-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-propil)-benzoico	±	631,22 (M+H)
45	la.82 Éster metílico del ácido 2-(3-(3-Carboxi-2,3-difenil-aerilolamino)-3-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-propil)-benzoico	±	707,27(M+H)
50	la.83 Ácido furano-2-carboxílico [1-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-(2-dietil-carbamoil-fenil)-propil]-metilamida	±	606,15 (M+H)
55	la.84 Ácido 2-[3-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-benzoico	±	545,14 (M+H)
60	la.85 2-[3-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-N,N-dietil-benzamida	±	614,34 (M+H)
	la.86 2-[1-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propil]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	±	573,31 (M+H)
	la.87 Ácido 2-(2-Acetilamino-2-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-etil-sulfanil)-benzoico	±	503,32 (M+H)
	la.88 Ácido 2-(2-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-2-metoxi-etoxi)-benzoico	±	460,34 (M+H)
	la.89 Ácido N-[2-(2-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-yl)-vinil]-fenil]-2-metoxi-etoxi)-fenil]-succinámico	±	531,39 (M+H)
	la.90 Ácido 3-[2-(2-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-2-metoxi-etoxi)-fenilcarbamoil]-acrílico	±	529,34 (M+H)
	la.91 Ácido 2-(3-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propilo)-benzoico	±	494,98 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.92 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-yl)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-dimetilamino-benzoico	±	517,04 (M+H)
	la.93 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-benzoico	±	474,11 (M+H)
10	la.94 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-yl)-vinil]-fenil}-2-isopropoxi-etoxi)-benzoico	±	488,37 (M+H)
15	la.95 Ácido 2-(2-Butoxi-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-yl)-vinil]-fenil}-etoxi)-benzoico	±	502,38 (M+H)
	la.96 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropilmetoxi-etoxi)-benzoico	±	500,36 (M+H)
20	la.97 Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etoxi]-benzoico	±	528,09 (M+H)
	la.98 Ácido 2-(2-Alliloxi-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-benzoico	±	486,31 (M+H)
25	la.99 2-(2-Acetilamino-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-benzoico	±	487,35 (M+H)
30	la.100 Ácido 2-(2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(6,7-difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	532,19 (M+H)
	la.101 Ácido 3-[2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-metoxi-etoxi)-fenil]-acrílico	±	486,36 (M+H)
35	la.102 Ácido 5-cloro-2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-metoxi-etoxi)-benzoico	±	494,31 (M+H)
	la.103 Ácido 2-(2-{4-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-benzoico	±	474,07 (M+H)
40	la.104 Ácido 2-(2-Alliloxi-2-{4-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-benzoico	±	486,35 (M+H)
45	la.105 Ácido N-{1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-penoxi]-etil}-ftalámico	±	607,38 (M+H)
	la.106 Ácido (1-{1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxy]-etilsulfanilmetil}-ciclopropil)-acético	±	635,17 (M+H)
50	la.107 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-metoxi-etilsulfanil)-benzoico	±	476,30 (M+H)
55	la.108 Ácido {1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-yl)-vinil]-fenil}-2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxy]-etilsulfanil}-acético	±	516,11 (M+H)
60	la.109 Ácido 2-{1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-yl)-vinil]-fenil}-2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxy]-etilcarbamoil}-ciclopent-1-enecarboxílico	±	597,38 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas	
5	la.110	Éster metílico del ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-carboxi-benzoilamino)-etilsulfanil]-benzoico	±	623,30 (M+H)
10	la.111	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Chloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-[(furan-2-carbonil)-amino]-etilsulfanil]-benzoico	±	555,10 (M+H)
15	la.112	Éster metílico del ácido 2-(2-[(2-Carboxi-ciclohex-1-enecarbonil)-amino]-2-{3-[2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etilsulfanil)-benzoico	±	627,37 (M+H)
20	la.113	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-etilsulfanilo}-benzoico	±	571,30 (M+H)
25	la.114	Ácido 2-(2-[(2-Carboxi-ciclopent-1-enecarbonil)-amino]-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etilsulfanil)-benzoico	±	599,11 (M+H)
30	la.115	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloroquinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etilsulfanil)-benzoico	±	490,33 (M+H)
35	la.116	2-(2-terc-butil-fenoxi)-1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etanol	±	460,40 (M+H)
40	la.117	2-(2-terc-butil-fenilsulfanil 1)-1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etanol	±	476,37 (M+H)
45	la.118	Ácido 2-(2-acetoxi-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etilsulfanil)-benzoico	±	504,31 (M+H)
50	la.119	[2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona	±	527,42 (M+H)
55	la.120	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-propioniloxi-etilsulfanil)-benzoico	±	518,40 (M+H)
60	la.121	[2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-metoxi-etilsulfanil)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona	±	529,39 (M+H)
	la.122	[2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-metoxi-etoxi)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona	±	513,42 (M+H)
	la.123	Etil éster del ácido 1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-[2-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilsulfanil]-ciclopropanocarboxílico	±	583,39 (M+H)
	la.124	[2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-hidroxi-etilsulfanil)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona	±	515,34 (M+H)
	la.125	Éster etílico del ácido 1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-[2-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilsulfanil]-acético	±	557,37 (M+H)
	la.126	Éster etílico del ácido 1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-[2-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilsulfanil]-benzoico	±	619,33 (M+H)
	la.127	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-benzoico	±	484,43 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.128	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-metil-aliloxi)-etoxi]-benzoico	± 500,36 (M+H)
10	la.129	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclohexiloxi-etoxi)-benzoico	± 528,36 (M+H)
15	la.130	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(3-metil-but-2-eniloxi)-etoxi]-benzoico	± 514,35 (M+H)
20	la.131	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(indan-2-iloxi)-etoxi]-benzoico	± 562,17 (M+H)
25	la.132	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(3-metil-butoxi)-etoxi]-benzoico	± 516,41 (M+H)
30	la.133	Ácido 2-(2-But-3-iniloxi-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-benzoico	± 498,38 (M+H)
35	la.134	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(3-fenil-aliloxi)-etoxi]-benzoico	± 562,38 (M+H)
40	la.135	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-pentiloxi-etoxi)-benzoico	± 516,40 (M+H)
45	la.136	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(3-fenil-propoxi)-etoxi]-benzoico	± 564,38 (M+H)
50	la.137	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopentiloxi-etoxi)-benzoico	± 514,03 (M+H)
55	la.138	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(4-fenil-butoxi)-etoxi]-benzoico	± 578,39 (M+H)
60	la.139	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-fenililoxi-etoxi)-benzoico	± 550,38 (M+H)
	la.140	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(3-fenil-prop-2-iniloxi)-etoxi]-benzoico	± 560,14 (M+H)
	la.141	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-hex-2-iniloxi-etoxi)-benzoico	± 514,39 (M+H)
	la.142	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-hex-5-iniloxi-etoxi)-benzoico	± 526,38 (M+H)
	la.143	Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-tiofen-2-il-etoxi)-etoxi]-benzoico	± 556,33 (M+H)
	la.144	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclohexilmetoxi-etoxi)-benzoico	± 542,17 (M+H)
	la.145	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclobutilmetoxi-etoxi)-benzoico	± 514,39 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.146 Ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(tiofen-2-ilmetoxi)-etoxi]-benzoico	±	542,29 (M+H)
10	la.147 Sal de hidrocloreuro del éster etílico del ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-benzoico	±	512,38 (M+H-36,5)
15	la.148 Sal de hidrocloreuro del éster etílico del ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-pent-4-iniloxi-etoxi)-benzoico	±	540,39 (M+H-36,5)
20	la.149 Sal de hidrocloreuro del éster etílico del ácido 2-[2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(tiofen-2-ilmetoxi)-etoxi]-benzoico	±	570,13 (M+I-36)
25	la.150 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil 1}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-fluoro-benzoico	±	501,95 (M+H)
30	la.151 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-4-fluoro-benzoico	±	502,30 (M+H)
35	la.152 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	504,07 (M+H)
40	la.153 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	514,05 (M+H)
45	la.154 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-etil-benzoico	±	512,07 (M+H)
50	la.155 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-etil-benzoico	±	502,07 (M+H)
55	la.156 N-[2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoil]-bencenosulfonamida	±	643,07 (M+H)
60	la.157 N-[2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-yl)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi benzoil]-metanosulfonamida	±	581,01 (M+H)
	la.158 Ácido 2-(3-acetilamino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-5-metoxi-benzoico	±	515,07 (M+H)
	la.159 Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-fenilacetilamino-propil)-5-metoxi-benzoico	±	591,08 (M+H)
	la.160 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopentiloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	528,09 (M+H)
	la.161 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropilmetoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	530,12 (M+H)
	la.162 Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-fenil]-propiónico, (mezcla RS)	DM	617,45 (M+H)
	la.163 Ácido [4-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-3-metoxi-fenil]-acético	±	532,16 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.164 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-4-metoxi-benzoico	±	504,12 (M+H)
	la.165 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-imidazol-1-il-etoxi)-benzoico	±	494,07 (M+H)
10	la.166 Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	503,99 (M+H)
15	la.167 Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	-	503,99 (M+H)
	la.168 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-etoxi-benzoico	±	518,11 (M+H)
20	la.169 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-ciclopropil-metoxi-benzoico	±	544,14 (M+H)
	la.170 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(6,7-Difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	506,15 (M+H)
25	la.171 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-triduetereo metoxi-benzoico	±	507,09 (M+H)
	la.172 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropilmetoxi-etoxi)-5-triduetereo metoxi-benzoico	±	533,05 (M+H)
30	la.173 [2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona	±	557,08 (M+H)
35	la.174 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-triduetereo metoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	493,03 (M+H)
	la.175 [2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropilmetoxi-etoxi)-5-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-il-metanona	±	583,12 (M+H)
40	la.176 Ácido 2-(2-ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(7-metoxi-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	526,10 (M+H)
45	la.177 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etilsulfanil-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	520,02 (M+H)
	la.178 Ácido 2-(2-Etoxi-2-{3-[(E)-2-(7-metoxi xy-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	500,07 (M+H)
50	la.179 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-N-metil-benzamida	±	517,07 (M+H)
	la.180 Ácido 2-(2-{3-Bromo-5-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	583,96 (M+H)
55	la.181 Ácido 2-(2-Etoxi-2-{3-[(E)-2-quinolin-2-il-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	-

60

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.182 Ácido 2-{2-Ciclopropilmetoxi-2-[3-((E)-2-quinolin-2-il-vinil)-fenil]-etoxi}-5-metoxi-benzoico	±	496,16 (M+H)
10	la.183 Ácido 2-((S)-2-[3-(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-ciclopropil metoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	530,08 (M+H)
15	la.184 Ácido 2-((R)-2-[3-(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-ciclopropil metoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	-	530,08 (M+H)
20	la.185 Ácido 2-((S)-2-[3-(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	514,04 (M+H)
25	la.186 Ácido 2-((R)-2-[3-(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	-	514,04 (M+H)
30	la.187 Ácido 2-((S)-2-[3-(E)-2-(6,7-Difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	506,08 (M+H)
35	la.188 Ácido 2-((R)-2-[3-(E)-2-(6,7-Difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	-	506,08 (M+H)
40	la.189 Ácido 2-((S)-2-etoxi-2-[3-((E)-2-quinolin-2-il-vinil)-fenil]-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	470,16 (M+H)
45	la.190 Ácido 2-((R)-2-Etoxi-2-[3-((E)-2-quinolin-2-il-vinil)-fenil]-etoxi)-5-metoxi-benzoico	-	470,17 (M+H)
50	la.191 Ácido 2-(2-[3-(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-isobutoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	532,10 (M+H)
55	la.192 Ácido 2-{2-[3-((E)-2-Benzotiazol-2-il-vinil)-fenil]-2-etoxi-etoxi}-5-metoxi-benzoico	±	476,08 (M+H)
60	la.193 Ácido 2-{2-[3-((E)-2-Benzotiazol-2-il-vinil)-fenil]-2-ciclopropilmetoxi-etoxi}-5-metoxi-benzoico	±	502,09 (M+H)
	la.194 Ácido 2-((R)-[3-(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-etoxi-metilamino)-5-metoxi-benzoico		503,11 (M+H)
	la.195 Ácido 2-((R)-2-[3-(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-etoxi-etoxi)-5-hidroximetil-benzoico		504,10 (M+H)
	la.196 Ácido 2-((R)-2-[3-(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-isobitoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	-	532,13 (M+H)
	la.197 Ácido 2-((R)-2-[3-(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-etoxi-etoxi)-5-formil-benzoico	-	502,09 (M+H)
	la.198 Ácido 2-((R)-2-[3-(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil)-2-metoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	-	490,11 (M+H)
	la.199 Ácido 2-{2-[3-(7-Cloro-quinolin-2-iletinil il)-fenil]-2-etoxi-etoxi}-5-metoxi-benzoico	±	502,07 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.200 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	-	558,13 (M+H)
10	la.201 Ácido 2-[(S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	±	522,11 (M+H)
15	la.202 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	-	522,11 (M+H)
20	la.203 Ácido 2-(2-(2-Cloro-etoxi)-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	538,05 (M+H)
25	la.204 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-nicotínico	±	475,07 (M+H)
30	la.205 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etilsulfanil)-nicotínico	±	491,03 (M+H)
35	la.206 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi]-5-fluoro metoxi-benzoico	-	522,13 (M+H)
40	la.207 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi]-5-fluoro-metoxi-benzoico	-	532,13 (M+H)
45	la.208 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-metoxi-etoxi)-5-fluoro metoxi-benzoico	±	508,07 (M+H)
50	la.209 Ácido 2-(2-{6-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-piridin-2-il}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	505,07 (M+H)
55	la.210 Ácido 2-(2-{6-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-piridin-2-il}-2-ciclopropilmetoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	530,11 (M+H)
60	la.211 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(6,7-Difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-fluoro metoxi-benzoico	±	524,13 (M+H)
	la.212 Ácido 2-(2-{6-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-piridin-2-il}-2-metoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	491,06 (M+H)
	la.213 Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-prop-2-iniloxi-benzoico	±	538,19 (M+H)
	la.214 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-triduetero-metoxi-benzoico	-	507,21 (M+H)
	la.215 5-[1-[2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-fenil-met-(Z)-ilidenel-tiazolidina-2,4-diona	±	587,01 (M+H)
	la.216 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-triduetero metoxi-benzoico	=	517,21 (M+H)
	la.217 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil metoxi-etoxi)-5-tridueterometoxi-benzoico	=	533,25 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas	
5	la.218	Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil metoxi-etoxi)-5-tridueteterometoxi-benzoico	±	533,22 (M+H)
10	la.219	Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-triduetetero-metoxi-benzoico	±	509,1 (M+H)
15	la.220	Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-triduetetero-metoxi-benzoico	=	509,12 (M+H)
20	la.221	Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-metoxi-etoxi)-5-Triduetetero metoxi-benzoico	±	493,16 (M+H)
25	la.222	Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-metoxi-etoxi)-5-Triduetetero metoxi-benzoico	=	493,18 (M+H)
30	la.223	Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil metoxi-etoxi)-5-Eluorometoxi-benzoico	±	548,09 (M+H)
35	la.224	Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropilmetoxietoxi)-5-fluoro-metoxi-benzoico	=	548,07 (M+H)
40	la.225	Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	516,12 (M+H)
45	la.226	Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	516,13 (M+H)
50	la.227	Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-fluorometoxi-benzoico	±	524,13 (M+H)
55	la.228	Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-fluorometoxi-benzoico	=	524,12 (M+H)
60	la.229	Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-isobutoxi-etoxi)-5-Triduetereometoxi-benzoico	±	535,12 (M+H)
	la.230	Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-isobutoxi-etoxi)-5-Triduetereometoxi-benzoico	=	535,12 (M+H)
	la.231	Ácido {1-((S)-1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)vinilo]-fenil}-2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-etilsulfanilmetil]-ciclopropil)-acético	±	618,11 (M+H)
	la.232	Ácido 2-((S)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(6,7-difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	532,13 (M+H)
	la.233	Ácido 2-((R)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(6,7-difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	532,13 (M+H)
	la.234	Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-naftaleno-1-carboxílico	±	524,1 (M+H)
	la.235	Clorhidrato de éster etílico del ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-tridueteterometoxi-benzoico	=	535,18 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.236 Clorhidrato de éster etílico del ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	532,13 (M+H)
10	la.237 Ácido 3,5-dicloro-2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etoxi)-benzoico	±	543,98 (M+H)
15	la.238 Ácido 2-((R)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(7-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	514,16 (M+H)
20	la.239 Ácido 2-((S)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(7-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	514,16 (M+H)
25	la.240 Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil metoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	548,12 (M+H)
30	la.241 Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil metoxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	548,12 (M+H)
35	la.242 Ácido 2-((S)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(6,7-difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-Fluorometoxi-benzoico	±	550,16 (M+H)
40	la.243 Ácido 2-((R)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(6,7 difluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-Fluorometoxi-benzoico		550,16 (M+H)
45	la.244 Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	532,1 (M+H)
50	la.245 Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	532,08 (M+H)
55	la.246 Ácido 2-((E)-S)-4-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil metoxi-but-3-eniloxi)-5-metoxi-benzoico	±	556,14 (M+H)*
60	la.247 Ácido 2-((E)-R)-4-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil metoxi-but-3-eniloxi)-5-metoxi-benzoico	=	556,14 (M+H)*
	la.248 Ácido 2-((S)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(7-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-Fluoro-metoxi-benzoico	±	532,1 (M+H)
	la.249 Ácido 2-((R)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(7-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-Fluoro-metoxi-benzoico	=	532,15 (M+H)
	la.250 Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(7-Fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	498,16 (M+H)
	la.251 Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(7-Fluoro-quinolin-2-yl)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	498,14 (M+H)
	la.252 Ácido 2-((S)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	514,22 (M+H)
	la.253 Ácido 2-((R)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	514,2 (M+H)

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.254 Ácido 2-((R)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(6,7-dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	564,06 (M+H)
	la.255 Ácido 2-((S)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(6,7-dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	564,12 (M+H)
10	la.256 Ácido 2-((S)-3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenoxi}-2-ciclopropilmetoxi-propoxi)-5-metoxi-benzoico	±	560,16 (M+H)*
15	la.257 Ácido 2-((R)-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenoxi}-2-ciclopropilmetoxi-propoxi)-5-metoxi-benzoico		560,16 (M+H)*
	la.258 Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	498,16 (M+H)
20	la.259 Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	498,15 (M+H)
	la.260 Ácido 2-((S)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	548,1 (M+H)
25	la.261 Ácido 2-((R)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	548,07 (M+H)
	la.262 Ácido 2-[(S)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-metil-aliloxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	±	564,18 (M+H)
30	la.263 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-metil-aliloxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	=	564,07 (M+H)
35	la. 2 64 Ácido 2-[(S)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	±	556,06 (M+H)
	la.265 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	=	556,08 (M+H)
40	la.266 Ácido 2-[(S)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	±	592,03 (M+H)
45	la.267 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(6,7-Dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	=	592,04 (M+H)
	la.268 Ácido 2-((S)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(7,8-dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	±	564,05 (M+H)
50	la.269 Ácido 2-((R)-2-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[(E)-2-(7,8-dicloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi)-5-metoxi-benzoico	=	564,05 (M+H)
	la.270 Ácido 2-[(S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-fluoroetoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	±	540,04 (M+H)
55	la.271 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-fluoroetoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	=	540,06 (M+H)

60

S.No.	Nombre	Signo de rotación	Análisis de masas
5	la.272 Ácido 2-[(S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-metil-aliloxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	±	548,16 (M+H)
10	la.273 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-metil-aliloxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	=	548,16 (M+H)
15	la.274 Ácido 2-[(S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	±	576,27 (M+H)
20	la.275 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	=	576,27 (M+H)
25	la.276 Ácido 2-[(S)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-metil-aliloxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	±	530,09 (M+H)
30	la.277 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-(2-metil-aliloxi)-etoxi]-5-metoxi-benzoico	=	530,09 (M+H)
35	la.278 Ácido 2-{2-(2-Fluoro-etoxi)-2-[3-((E)-2-quinoxalin-2-il-vinil)-fenil]-etoxi}-5-metoxi-benzoico	±	489,12 (M+H)
40	la.279 Ácido 2-[(S)-2-Ciclopropilmetoxi-2-[3-((E)-2-quinoxalin-2-il-vinil)-fenil]-etoxi]-5-metoxi-benzoico	±	497,2 (M+H)
45	la.280 Ácido 2-[(R)-2-Ciclopropilmetoxi-2-[3-((E)-2-quinoxalin-2-il-vinil)-fenil]-etoxi]-5-metoxi-benzoico	=	497,2 (M+H)
50	la.281 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(Z)-2-(7-Cloro-6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil metoxi-etoxi]-5-metoxi-benzoico	=	548,35 (M+H)
55	la.282 Ácido 2-[(R)-2-{3-[(Z)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-prop-2-iniloxi-etoxi]-5-metoxi-benzoico		514,33(M+H)

##La masa se determinó en modo CI. Las configuraciones asignadas son relativas.

Se describen métodos sintéticos representativos y condiciones de reacción.

En una modalidad, como se representa en el Esquema 5, el éster-alcohol intermedio **21** se sintetizó a partir del ceto intermedio conocido **20** y luego **21** se trató con ácido sulfúrico en presencia de acetonitrilo y ácido acético glacial para dar la amida **22** que implica una reacción Ritter. La hidrólisis ácida posterior de **22** dio un aminoácido intermedio **23**. La esterificación habitual del aminoácido, **23** dio el éster intermedio **24** que en tratamiento con varios electrófilos tales como cloruros de ácido/acidanhidruros/isocianatos/cloruros de carbamoilo/cloruros de tiocarbamoilo/haluros de alquilo/epóxidos/cloruros de sulfonilo, etc. (Figura 1) en condiciones neutrales o básicas dadas en los métodos generales de amidas A, B o C, resultan en varias éster-amidas, cuyas hidrólisis dan algunos derivados que se muestran en la tabla 1. Por ejemplo, **23** reacciona directamente con algunos de los anhídridos cíclicos tales como los anhídridos succínico y ftálico para dar los derivados diácidos tales como (**la.04**) y (**la.07**) (tabla I). En algunos casos, el aminoácido intermedio **23** puede hacerse reaccionar directamente con anhídridos mixtos derivados del ácido caproico y cloruro de pivoliolo para dar el derivado tal como (**la.09**).

Del mismo modo, un diol intermedio conocido **25** se trató con cloruro de metanosulfonilo para obtener un producto mono-mesilado **26** que se trató con azida de sodio y dio el alcohol azido **27**. La reducción del grupo azido bajo trifetilfosfina (TEPP), agua-dioxano dio amino alcohol **28**. La reacción adicional de este amino-alcohol **28** con diferentes electrófilos como anteriormente (figura 1) dio algunos de los compuestos descritos en la tabla 1. Por ejemplo, el tratamiento de **28** con 4,5-dicloro anhídrido ftálico dio (**la.58**). Cuando se hizo reaccionar **28** con cloruro de cloroacetilo dio como resultado **28a** que en un tratamiento posterior con ácido tioglicólico dio un producto de desplazamiento nucleofílico (**la.64**). De manera similar cuando se trató el éster de cloroalquil-amida **22a** con morfolina como nucleófilo y se sometió adicionalmente a hidrólisis alcalina dio (**la.16**) como se describe en la sección experimental.

En una estrategia, el epóxido **30** que se requiere aquí puede prepararse mediante tratamiento del aldehído conocido **29** (JOC, 1989, 54, 3718-3721) en una sola etapa mediante el uso de la reacción de Corey-Chaykowsky. El tratamiento de **30** con fenol **31** preparado a partir de salicilato de metilo, como se muestra en el Esquema 6 para dar como resultado un oxa-diol **32** que a su vez se trató según el esquema (a través de mediación de azida) para obtener aminoalcohol **35**. Además, el alcohol amino **35** puede obtenerse directamente por tratamiento del mesilato **33** con una fuente de amina como HMTA. El intermedio **35** se usó para la síntesis de algunos compuestos relacionados con la Fórmula (Ia) tales como (Ia.109)

5

10

15

20

25

30

35

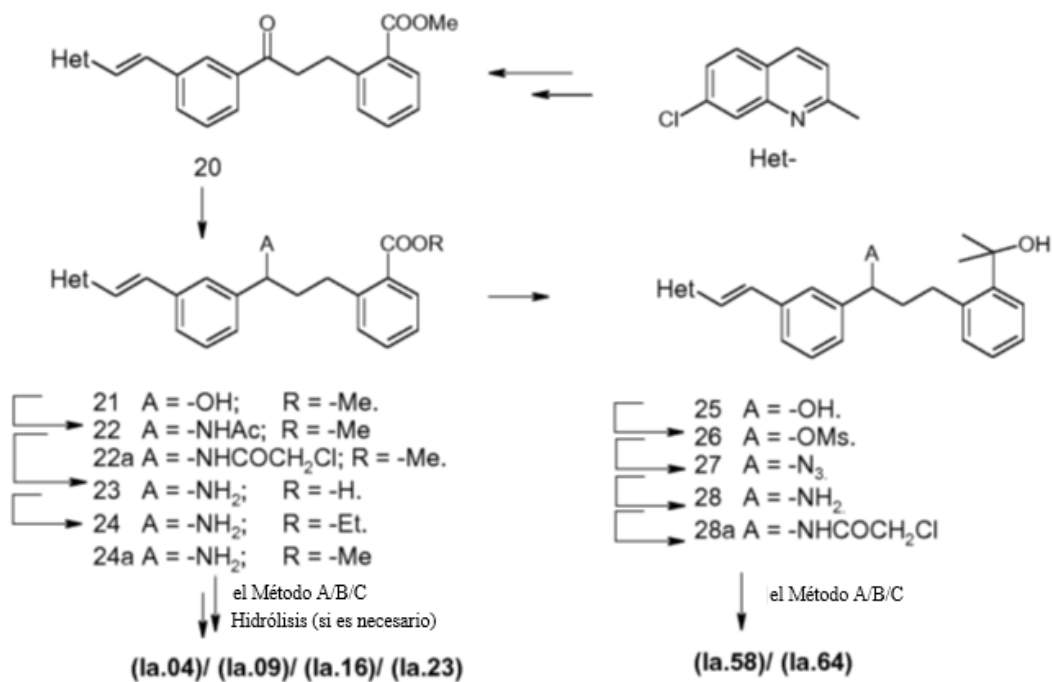
40

45

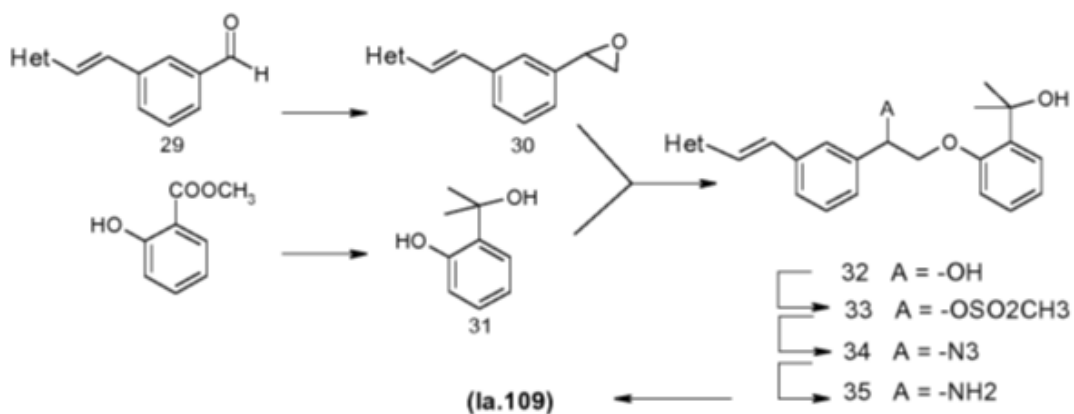
50

55

60



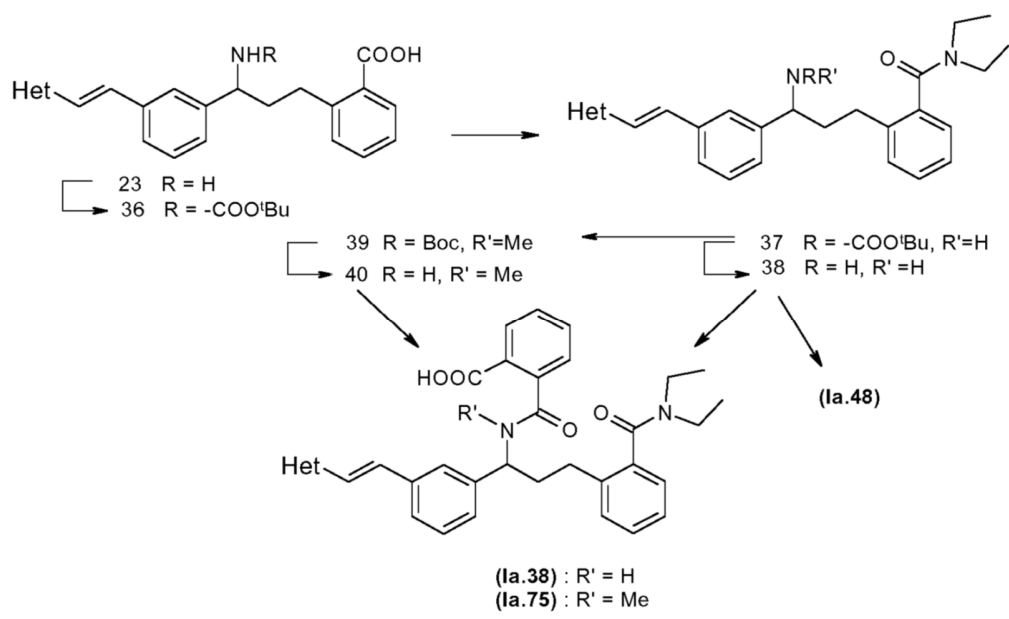
Esquema 5



Esquema 6

Algunos de los derivados de amida tales como **(Ia.38)** y **(Ia.75)** se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 7 esbozado.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60



Esquema 7

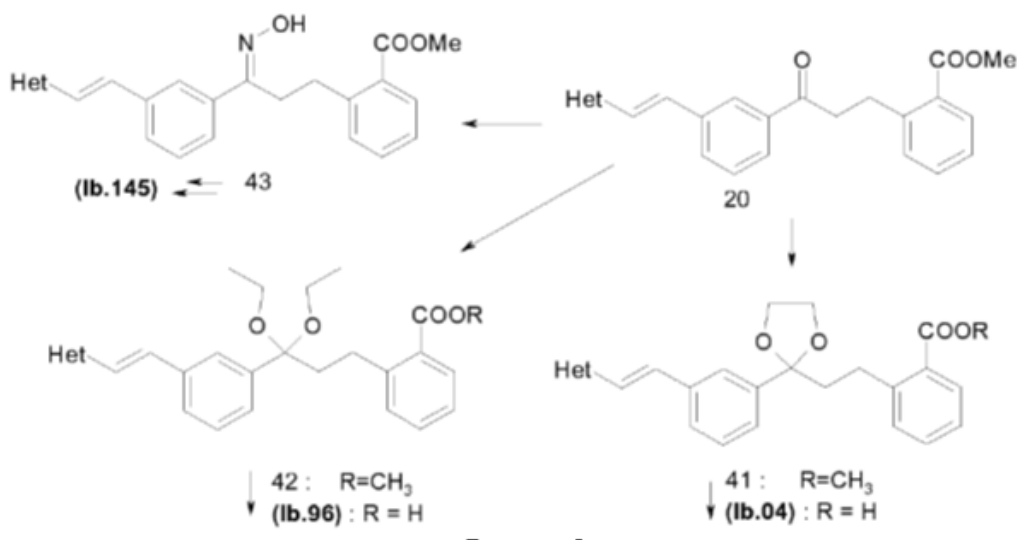
Cuando el aminoácido **23** se protegió como función terc-butoxicarbonilo (hoc) y se amidó en condiciones habituales para **37**, seguido de alquilación en condiciones básicas dio **39**. Después de la desprotección de **37** y **39**, las amina-amidas resultantes **38** y **40** se trataron con anhídrido cíclico, tal como anhídrido ftálico, para lograr los compuestos de interés. La esterificación adicional de (**la.38**) produce (**la.48**) o de otro modo **38** puede convertirse en (**la.48**) directamente.

En otra elaboración de la presente invención, el éster-amida **22a** que se obtiene de la reacción de Ritter de **21** con cloroacetonitrilo (consulte el esquema 5), se trató con nucleófilos tales como morfolina para dar el éster de morfolina que por hidrólisis dio el derivado tal como (**la.16**).

Para obtener los derivados quirales, el amino éster racémico **24/24a** se sometió a resolución por cristalización fraccional como una sal diastereométrica que involucra cualquiera de los ácidos quirales tales como ácido tartárico / ácido alcanforsulfónico / ácido mandélico o cualquier otro agente de resolución quiral en un disolvente apropiado y a la temperatura apropiada en una o más cristalizaciones. En otra modalidad, como se muestra en el Esquema 8, el cetoéster conocido **20** en tratamiento ácido con etilenglicol / ortoformiato de etilo en etanol, para obtener los cetales cíclicos / acíclicos **41** o **42** bajo condiciones azeotrópicas / de reflujo seguidas de una hidrólisis de base dio ciertos compuestos que se presentan en la Fórmula Ib tales como (**lb.04**) / (**lb.96**). En una extensión de la presente invención, los ácidos así producidos en el esquema 8 se convirtieron en amidas / ésteres de elección de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. El ceto intermedio **20** se trató con hidroxilamina para obtener la oxima **43** seguido de o-alquilación e hidrólisis concomitante dio los ácidos oxima tales como (**lb.145**) que se describen en la presente descripción.

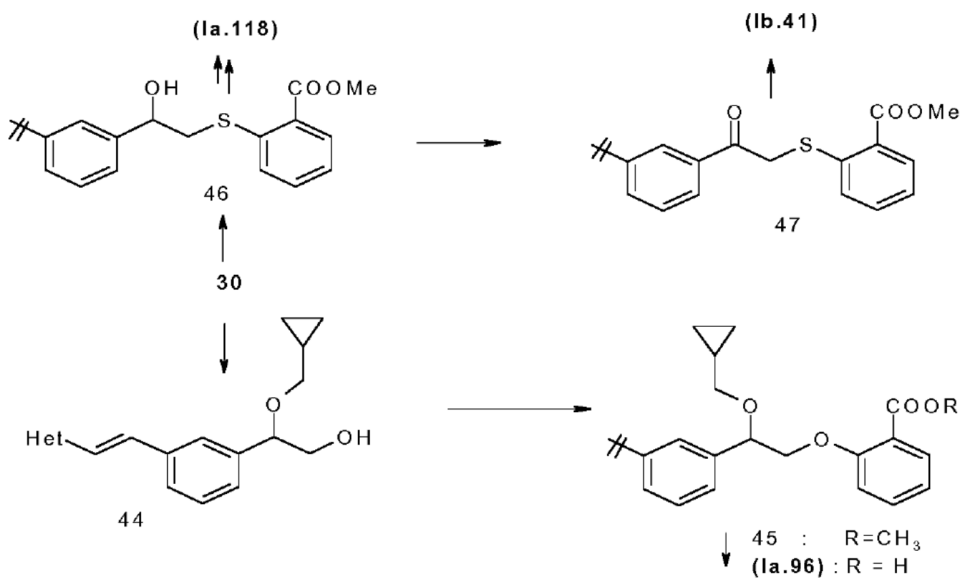
En esta invención, los cetales y los cetoxima-éteres se probaron para ensayos de unión de LTD4 y se encontró que eran de interés particular. Además, esta invención no limita y puede tener una extensión a aquellos derivados tales como las hidrazonas.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

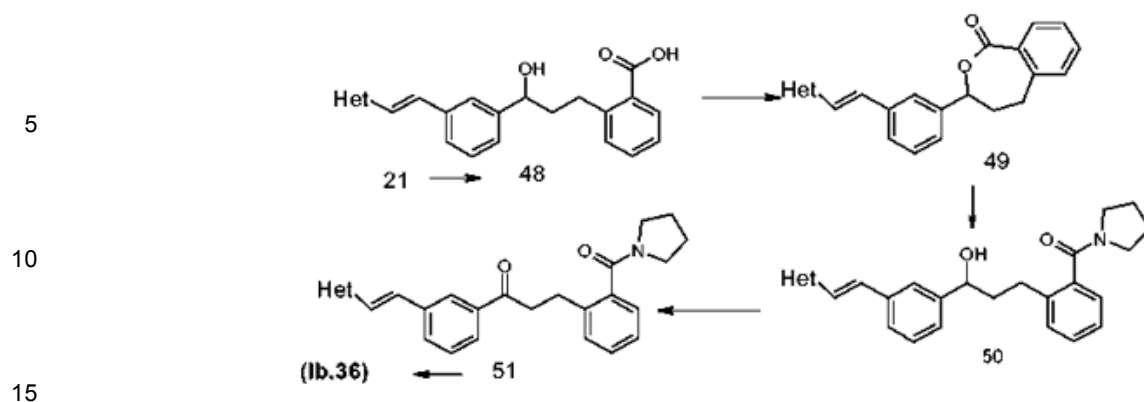


El epóxido **30** descrito previamente se trató en ácido acético glacial / eterato BF₃ en presencia de diversos alcoholes tales como ciclopropilmetanol como se describió en el esquema 9 para obtener el alcohol etéreo racémico **44**, que en tratamiento con salicilato de metilo en condiciones de Mitsunobu dio el éster **45**. En la hidrólisis **45** dio el derivado (**Ia.96**).

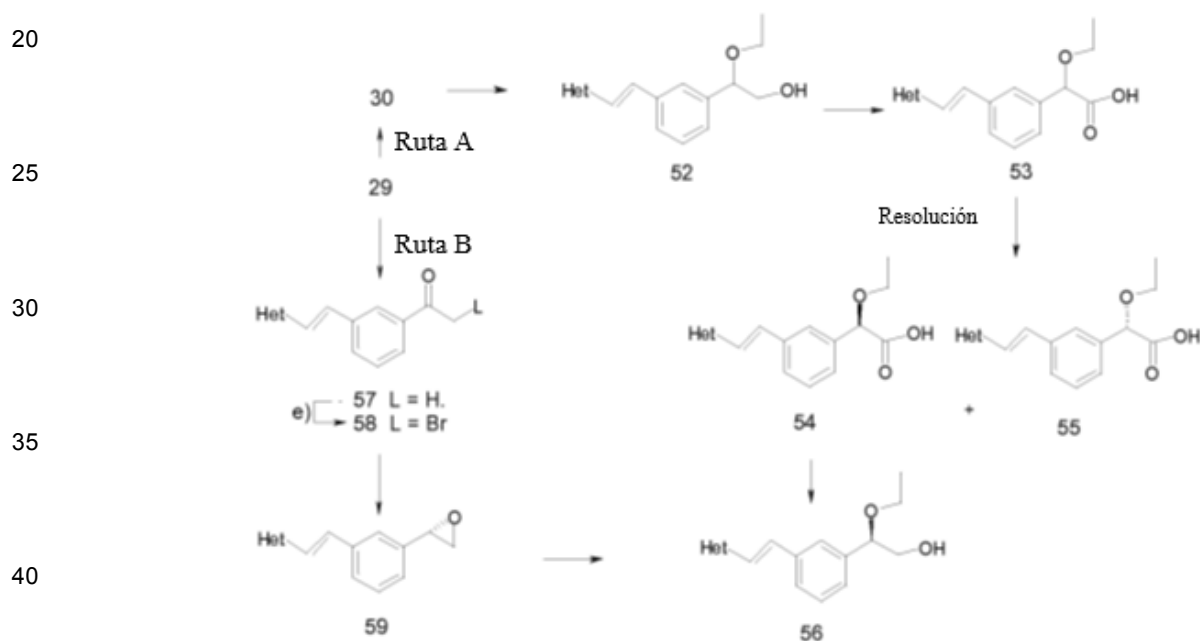
En condiciones básicas el epóxido **30** se abrió con tiosalicilato y el alcohol **46** se oxidó aún más (Swern) para obtener el intermedio **47** que se utilizó en la preparación de algunos de los derivados como (**Ib.41**). De manera similar, los tioésteres alifáticos abrirían el epóxido **30** para dar los correspondientes derivados alifáticos (Fórmula Ic).



La cetal-amida tal como (**Ib.36**) puede sintetizarse de acuerdo con el esquema 10. En consecuencia, el hidroxíacido **48** se lactonizó en condiciones suaves para obtener la lactona **49**. El tratamiento de la lactona con varias aminas tales como la pirrolidina dio como resultado el alcohol-amida intermedio **50**. La oxidación de **50** bajo condiciones de Swern a **51** seguido de la cetalización en condiciones estándar descritas anteriormente dio (**Ib.36**)



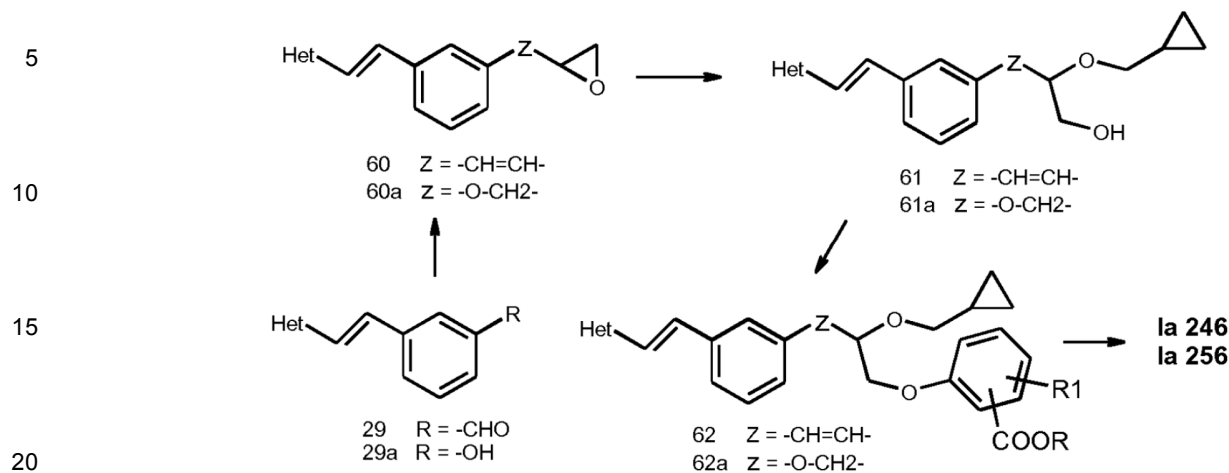
Esquema 10



Esquema 11

Los derivados quirales presentes en la invención pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes métodos que implican procesos de resolución quiral o síntesis asimétrica de los alcoholes quirales requeridos como se describe en el Esquema 11. En la ruta A, una reacción de oxidación representativa del alcohol **52** da el ácido mandélico sustituido tal como **53** como una mezcla racémica de enantiómeros que en la resolución química da la separación de los isómeros (+) y (-) en uno o unos pocos procesos de cristalización. La reducción del ácido devuelve el alcohol quiral **54** que en la reacción de Mitsunobu e hidrólisis da el compuesto **10** tal como (Ib. 166) como un derivado quiral. En la ruta B, el aldehído 29 (JOC, 1989, 54, 3718-3721) se convierte en metil cetona **57** bajo condiciones oxidativas de Swern y luego se bromina con NBS para dar el cetobromuro **58**. La reducción quiral del compuesto cetobromo **58** bajo (+) cloruro de DIP / catalizador de CBS seguido de tratamiento por base resultó en el epóxido quiral **59**. La apertura de anillo de epóxido descrita anteriormente en condiciones ácidas / ácidas de Lewis en etanol **59** resultó en el alcohol quiral **56** con la configuración inversa. Las resoluciones pueden llevarse a cabo mejor en una etapa intermedia como se muestra aquí u ocasionalmente en los compuestos finales. Alternativamente, muchos de los derivados finales pueden prepararse como una mezcla racémica de ácidos a partir de epóxidos racémicos y la separación de los isómeros puede hacerse en el producto final por cromatografía en columna quiral.

En otra modalidad más, como se describe en el Esquema 12, pueden sintetizarse compuestos extendidos de la presente invención (Fórmula-I), donde-Z-es un radical representado por-C=C-(ya sea uno cis o trans y preferentemente trans) o grupos-

O-CH₂-

Esquema 12

25 En consecuencia, el aldehído 29 conocido se trató con acetona en condiciones alcalinas y el producto de condensación, luego en bromación con NBS, seguido de reducción con borohidruro de sodio y tratamiento sucesivo con álcali proporcionó el epóxido intermedio 60. La apertura habitual del epóxido en condiciones ácidas de Lewis (eterato BF₃) con alcohol tal como ciclopropilmetanol dio como resultado un tratamiento adicional de alcohol con éter-alcohol con diversos fenoles sustituidos bajo la reacción de Mitsunobu descrita anteriormente y la posterior hidrólisis da como resultado algunos de los compuestos descritos tales como la-246 y la-247 sobre separación quiral de la mezcla racémica.

30 En otra extensión de la estrategia, el fenol 29a conocido se trató con epíclorhidrina para convertirse en el epóxido intermedio requerido 60a que en la apertura del anillo ácido dio el de éter-alcohol intermedio 61a. La transformación química adicional según la estrategia actual dio como resultado los compuestos la-256 y la-257. Esta invención no se limita a los ejemplos mencionados en la presente descripción, sino a preparar una clase de compuestos tales como antagonistas de LTD₄.

35 Experimentación:

40 La mayoría de los compuestos presentados en la presente descripción se caracterizaron analíticamente por ¹H-NMR, técnicas de espectroscopía de masas. El término "tratamiento habitual" en la sección de experimentación se refiere a tomar la materia orgánica en un solvente inmiscible en agua y lavar la fase orgánica con agua, salmuera, luego secar con sulfato de sodio y concentrar antes de someterla a cromatografía rápida (FC).

Procedimientos generales para Amidas en la Fórmula 1a:

45 **Método A:** A una solución de amina (1,0 g) en diclorometano (20 ml), añadir trietilamina (1,5 equiv.) seguido por el reactivo de cloruro ácido de la figura 1. Agitar a temperatura ambiente, añadir agua y extraer en diclorometano, lavar con agua, salmuera y secar sobre sulfato de sodio (tratamiento habitual) y someter a FC para obtener el producto de Fórmula 1a.

50 **Método B:** A una solución de amina (1,0 g) en diclorometano (20 ml), un anhídrido de la figura 1. Agitar a temperatura ambiente, añadir agua y extraer en diclorometano, lavar con agua, salmuera y secar sobre sulfato de sodio y someter a FC para obtener el producto de Fórmula 1a.

55 **Método C:** A una solución de amina (1 g) en un disolvente (20 ml), añadir una solución de anhídrido mixto, preparada con el ácido (1,1 equiv.), cloruro de pivólilo (1,1 equiv.) y trietilamina (1,2 equiv.) también en el mismo disolvente (10 ml). Agitar a temperatura ambiente, añadir agua y extraer en diclorometano, lavar con agua, salmuera y secar sobre sulfato de sodio y someter a FC para obtener el producto de Fórmula 1a.

60 **Ejemplo 1:** Ester metílico del ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinalin-2-il)-vinil-fenil]-3-hidroxi-propil}-benzoico **21**: A una solución de ceto-éster **20** (10 g, 21,9 mmol) en una mezcla (1:2) de metanol:diclorometano (150 ml) se añadió borohidruro de sodio (626 mg, 16,5 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla anterior y se agitó adicionalmente durante 20 minutos. A la mezcla resultante se le añadió diclorometano

(100 ml), la fase orgánica se separó seguido del tratamiento habitual, concentración y FC para dar un sólido racémico blanco. **21** (8,0 g, 80 %).

Ejemplo 2: Éster metílico del ácido 2-(3-Acetil amino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil-fenil]-propil}-benzoico **22**: A una solución agitada de **21** (1,0 g, 2,18 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se añadió acetonitrilo (20 ml), una solución de ácido sulfúrico concentrado (0,58 ml) en ácido acético glacial (5 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se mantuvo durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se basificó a pH 12 con NaOH acuoso y se extrajo en acetato de etilo, seguido del tratamiento habitual, concentración y FC para dar el compuesto **22** (0,7 g, 64 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 3: Éster metílico del ácido 2-(3-Acetil amino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil-fenil]-propil}-benzoico **22a**: Preparado según el procedimiento descrito para el compuesto. **22** mediante el uso de cloroacetronitrilo en lugar de acetonitrilo, produjo **22a** (51 %)

Ejemplo 4: Ácido 2-(3-Amino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil-fenil]-propil}-benzoico **23**: Una solución agitada de éster-acetamida **22** (100 mg, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con ácido clorhídrico acuoso 4 M (10 ml) a temperatura de reflujo (110 °C) durante toda la noche. La mezcla resultante se vertió en agua (100 ml), se basificó con NaOH acuoso a pH 8,0-10,0, se neutralizó con ácido acético acuoso y se filtró. El residuo obtenido se secó para dar un aminoácido. **23** (30 mg, 34 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 5: (Método B): Ácido 2-(3-(3-carboxipropionilamino)-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-benzoico (**la.04**): A una solución agitada de aminoácido **23** (0,5 g, 1,13 mmol) en diclorometano se añadió anhídrido succínico (0,34 g, 3,39 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente y se filtró para obtener el residuo sólido. El residuo se lavó con diclorometano (2x5 ml), seguido de lavado con n-hexano (2x10 ml) y se secó bajo succión para proporcionar el producto diácido. (**la. 04**) (0,2 g, 31 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 6: (Método C): Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloroquinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-hexanoilamino-propil)-benzoico (**la.09**): A una solución agitada de ácido caproico (262 mg, 2,26 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió Trietilamina (0,62 ml, 4,52 mmol) y cloruro de pivollilo (0,3 ml, 2,48 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, se añadió aminoácido **23** (500 mg, 1,13 mmol) como una solución en diclorometano (10 ml) y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se acidificó hasta pH 6 mediante el uso de ácido acético. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano seguido del tratamiento habitual y FC para dar **la.09** (150 mg, 25 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 7: Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-morfolin-4-il-acetil amino)-propil]-benzoico (**la.16**):

Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-morfolin-4-il-acetil amino)-propil]-benzoico: A una solución agitada de cloroéster **22a** (1,0 g, 0,0019 moles) en THF (25 ml) se añadió morfolina (0,38 ml, 0,0028 moles), yoduro de tetrabutamonio (25 mg) y se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró y se sometió a FC para dar morfolinoéster (0,8 g, 73,39 %) como un aceite incoloro.

Etapa 2: A una solución agitada de morfolinoéster (0,8 g, 0,0014 moles) en dioxano (30 ml) se añadió 10 % de NaOH acuoso (5,5 ml, 0,014 moles). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 3 horas, se enfrió a condiciones ambientales seguido de la adición de ácido acético (10 ml). Los disolventes se evaporaron seguido de la adición de acetato de etilo (100 ml) y agua (35 ml). La capa orgánica se separó seguido de un tratamiento habitual. El disolvente se evaporó completamente para obtener el residuo que se tituló con éter dietílico y se filtró para dar el ácido. (**la.16**) (0,388 g, 49,74 %) como un sólido.

Ejemplo 8: Benzoato de etil-2-(3-Amino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2 il)-vinil]-fenil}-propilo **24**: A una solución agitada de aminoácido **23** (4,0 g, 9,0 mmol) en etanol absoluto (40 ml), se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (2,0 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y se concentró al vacío. El aceite residual obtenido se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con carbonato de sodio acuoso (pH=8,0), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener amino-éster **24** (5,0 g, 94 %) como un aceite amarillo.

Ejemplo 9: (Método A): Ácido 2-[3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil-fenil]-3-(ciclohexanocarbonil-amino)-propil]-benzoico (**la.23**): A una solución agitada de amino-éster **24** (1,0 g, 2,19 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió cloruro de ciclohexano carbonilo (0,35 ml, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con solución acuosa al 10% de carbonato de sodio (pH = 8 a 9) y agua, se secó, se evaporó para obtener el residuo. El residuo se tituló con éter dietílico (20 ml) para dar éster de amida crudo (600 mg, 48 %), que en la hidrólisis alcalina habitual dio (**la.23**) (72 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 10: 2-[2-(3-Azido-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-fenil]-propil-fenil]-propan-2-ol **27**: A una suspensión de diol **25** (7,3 g, 21,8 mmol) en tolueno (30 ml) y acetonitrilo (70 ml) bajo nitrógeno se añadieron DIEA (5,0 ml, 28,4 mmol) y cloruro de

mesilo (2,0 ml, 26,2 mmol) a -25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se dejó enfriar hasta -60 °C. Se añadió hexano (50 ml) a la mezcla anterior y se agitó durante 1 hora. El sólido crudo de mesilato resultante **26** se filtró bajo nitrógeno y se transfirió a otro matraz que contenía DMF (50 ml). Al matraz se añadió azida de sodio (7,0 g, 109 mmol) y los contenidos se agitaron en condiciones ambientales durante 12 horas. Se añadió agua (100 ml) para inactivar la masa de reacción. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó, se concentró y se sometió a FC para dar azida. **27** (5,0 g, 63 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 11: 2-[2-3-Amino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-fenil]-propil}-fenil]-propan-2-ol **28**: A una solución de azida-alcohol. **27** (4,0 g, 8,0 mmol) en THF (25 ml) se añadió TPP (2,317 g, 8,83 mmol) y agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 36 horas. A la mezcla resultante se le añadió diclorometano. La fase orgánica se separó, se concentró y se sometió a FC para dar aminoalcohol. **28** (2,5 g, 66 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 12: 2-Chloro-N-[(1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propil]-acetamida **28a**: A una solución bien agitada de aminoalcohol **28** (1,0 g, 2,18 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió Trietilamina (0,365 ml, 2,29 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,182 ml, 2,62 mmol) y se agitó durante 12-13 horas. A la mezcla resultante se añadió solución de bicarbonato de sodio acuoso al 50% (100 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó, se evaporó y cristalizó a partir de éter:hexano (50 ml:75 ml) para dar **28a** (0,850 g, 73 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 13: Ácido 4,5-Dichloro-N-[(1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propil]-ftalámico (**la.58**): A una solución agitada de amina **28** (0,2 g, 0,00043 mol) en diclorometano (1,0 ml) a 25-30 °C se añadió anhídrido 3,4-dicloroftálico (98 mg, 0,00045 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se filtró. El residuo se lavó y se secó al vacío para obtener ácido (**la 58**) (0,2 g, 69 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 14: Ácido 3-[(1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propilcarbamoil)-metilsulfanil]-propiónico: (**la.64**): A una solución agitada de cloroamida **28a** (0,5 g, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) mantenida bajo nitrógeno se añadió ácido 2-mercaptoacético (0,130 g, 1,87 mmol) y terc-butóxido de potasio (0,210 g, 1,87 mmol). La masa de reacción se agitó durante 5 horas, se vertió en agua (100 ml) y se acidificó con ácido acético glacial (10 ml) seguido de un tratamiento habitual en acetato de etilo y evaporación para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por FC seguido de titulación con hexano para proporcionar (**la.64**) (0,2 g, 36 %) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 15: 7-Cloro-2-[(E)-2-(3-oxiranil-fenil)-vinil]-quinolina **30**: A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (7,66 g, 37,54 mmol) en DMSO seco (50 ml), bajo nitrógeno se añadió hidruro de sodio al 50% (1,8 g, 37,54 mmol). La solución se enfrió hasta 10 °C. Una suspensión de 3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-benzaldehído **29** (10,0 g, 34,12 mmol) en THF (50 ml) se añadió a la solución anterior en una porción. La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas y se vertió en agua (1,0 l) seguido de un tratamiento habitual en acetato de etilo y FC para dar el epóxido. **30** (7,0 g, 66 %) como un sólido de color crema.

Ejemplo 16: 2-(1-Hidoxi-1-metil-etil)-fenol **31**: A una solución agitada de cloruro de metilmagnesio (134 ml, 3 M en THF) mantenida bajo nitrógeno, a 0 °C se le añadió una solución de 2-hidroxiacetofenona (50 g, 367 mmol) en THF anhidro (100 ml). La mezcla de reacción se agitó. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con ácido acético 4 M (500 ml) seguido del tratamiento habitual en diclorometano y FC para dar hidroxifenol **31** (25 g, 45 %) como un aceite incoloro.

Ejemplo 17: 2-[2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-hidroxi-etoxi)-fenil]-propan-2-ol **32**: A una solución agitada de epóxido **30** (10,0 g, 32,57 mmol) en DMF (30 ml) se añadió alcohol **31** (7,425 g, 48,85 mmol), carbonato de potasio (8,99 g, 65,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 120-130 °C. La mezcla resultante se trató con de ácido acético acuoso al 10 %, diluido adicionalmente con agua seguido del tratamiento habitual en acetato de etilo y FC para dar diol **32** (7,0 g, 46 %).

Ejemplo 18: Éster del ácido 1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propil metanosulfónico **33**: A una solución agitada de diol **32** (1,0 g, 2,17 mmol) en THF seco (10 ml), a 0 °C se añadió TEA (0,45 ml, 3,26 mmol) y cloruro de mesilo (0,18 ml, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A la mezcla resultante se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y agua (50 ml). La mezcla anterior se extrajo mediante el uso de diclorometano. La capa de diclorometano se concentró para dar una espuma blanquecina de mesilato. **33** (1,0 g, 86 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 19: 2-[2-(2-Azido-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]fenil}-etoxi)-fenil]-propan-2-ol **34**: A una solución agitada de mesilato **33** (1,0 g, 1,85 mmol) en DMF (10 ml), en condiciones ambientales se añadió azida de sodio (483 mg, 7,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, seguido del tratamiento habitual en acetato de etilo y FC para dar Azida. **34** (0,5 g, 55 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 20: 2-[2-(3-Amino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-fenil]-propan-2-ol **35**: Al seguir el procedimiento descrito para el compuesto **28**, se obtuvo aminoalcohol **35** (72 % de rendimiento) como un sólido amarillo en aproximadamente 24 horas.

5 **Ejemplo 21:** Ácido 2-[l-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-etilcarbamoil]-ciclopent-1-enecarboxílico (**la.109**): A una solución agitada de amina **35** (0,2 g, 0,436 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se añadió 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxilanhidruro (0,057 g, 0,436 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas bajo nitrógeno suave. A la mezcla resultante se le añadió hexano (5 ml), se agitó durante 15 minutos y se filtró. El residuo sólido obtenido se secó bajo succión para dar (**la.109**) (0,150 g, 58 %) como un sólido blanquecino.

10 **Ejemplo 22:** Ácido 2-(3-terc.-Butoxicarbonilamino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-benzoico **36**: A una solución agitada de aminoácido **23** (6,0 g, 0,0136 moles) en acetonitrilo (30 ml) y agua (30 ml) en condiciones ambientales, se añadió TEA (2,26 ml, 0,0163 moles) y anhídrido (boc) (3,94 ml, 0,0163 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió HCl 1N para neutralizar la mezcla de reacción, seguido del tratamiento habitual en diclorometano y concentración para dar boc- protegido **36** (7,0 g, 95,23 %) como un sólido blanquecino.

15 **Ejemplo 23:** Éster butílico del ácido [l-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietil-carbamoil-fenil)-propil]-carbámico **37**: A una solución agitada de ácido N-Boc **36** (6,0 g, 0,011 mol) en acetonitrilo (60 ml) en condiciones ambientales se añadió trietilamina (1,85 ml, 0,0133 mol) y cloruro de pivaloilo (1,5 ml, 0,0122 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se trató con dietilamina (1,37 ml, 0,013320 mol) y se agitó adicionalmente en condiciones ambientales durante 3 horas, seguido del tratamiento habitual en diclorometano y FC para dar la amida. **37** (2,4 g, 34,3 %) como un sólido blanquecino.

20 **Ejemplo 24:** 2-(3-Amino-3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-propil)-N,N-dietil-benzamida **38**: Al seguir el procedimiento De-boc como se menciona a continuación para el compuesto **40**, se obtuvo el compuesto **38**.

25 **Ejemplo 25:** Ácido N-[l-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietil-carbamoil-fenil)-propil]-ftalámico: (**la.38**): A una solución agitada de amina-amida **38** (300 mg, 0,00059 mol) en diclorometano (3 ml) se añadió anhídrido ftálico (96,5 mg, 0,00065 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se sometió a FC. Las fracciones ricas en producto se concentraron y se recrystalizaron mediante el uso de tolueno para dar amida-ácida (**la.38**) (120 mg, 31,5 %) como un sólido blanquecino.

30 **Ejemplo 26:** Éster metílico del ácido N-[l-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietil-carbamoil-fenil)-propil]-ftalámico: (**la.48**): A una solución agitada de ftalato de metil-hidrógeno (150 mg, 0,00083 mol) en acetonitrilo (1,5 ml) se le añadió trietilamina (0,14 ml) y cloruro de pivaloilo (0,12 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una solución de amina-amida **38** (450 mg, 0,00085 mol) en diclorometano (1,5 ml) se añadió a la solución anterior y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora seguido de una destilación completa del disolvente y FC. El residuo obtenido después de FC se trituró con éter dietílico, se agitó durante 0,5 horas y se filtró para dar di-amida. (**la.48**) (140 mg, 25,6 %) como un sólido blanquecino.

35 **Ejemplo 27:** Éster terc butílico del ácido [l-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietil carbamoil-fenil)-propil]-metil-carbámico **39**: A una solución agitada de N-Boc amida **37** (2,4 g, 0,0038 mol) en una mezcla de THF (24 ml) y DMF (2 ml) se añadió NaH (760 mg, 0,019 mol). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C durante 30 minutos. A la mezcla anterior se añadió yoduro de metilo (1,89 ml, 0,030 mol) y se agitó durante 2-3 horas. La masa de reacción se neutralizó con ácido acético y se diluyó con agua, seguido del tratamiento habitual con diclorometano y FC para dar el compuesto metilado. **39** (500 mg, 20,4 %).

40 **Ejemplo 28:** 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-yl)-vinil]-fenil}-3-metil amino-propil)-N, N-dietilbenzamida **40**: A una solución agitada de N-boc amida **39** (400 mg, 0,62 mmol) en diclorometano se añadió H₂SO₄ concentrado (1,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante aproximadamente 1 hora. La mezcla resultante se neutralizó con trietilamina y se diluyó con agua seguido de un tratamiento habitual mediante el uso de diclorometano y FC para dar amina amida. **40** (330 mg, 97,6 %).

45 **Ejemplo 29:** Ácido N-[l-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-(2-dietil carbamoil-fenil)-propil]-N-metil ftalámico (**la.75**): El método B se siguió mediante el uso del compuesto **40** (300 mg). Al final de la reacción, se añadió éter dietílico a la masa de reacción seguido de filtración para dar un sólido. (**la.75**) (300 mg, 69,44%).

50 **Ejemplo 30:** Benzoato de -2-[2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-[l, 3]dioxolan-2-il)-etil]-metilo **41**: A una solución agitada de PTSA anhidro (333 mg, 1,75 mmol) en tolueno seco (50 ml) se añadió Cetoéster **20** (1,0 g, 2,2 mmol), etilenglicol (0,732 ml, 13,15 mmol) y tolueno seco adicional (25 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo y se eliminó el agua-tolueno con un aparato Dean-Stark. Después de 10 horas, la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (18,5 ml, 8,77 mmol). La mezcla resultante se extrajo dos veces con tolueno y la fase orgánica combinada se trató

habitualmente y se sometió a FC para dar el Cetaléster **41** (0,7 g, 70 %) como un sólido blanquecino.

El procedimiento general de hidrólisis de Éster es como se describe en el siguiente ejemplo.

5 **Ejemplo 31:** Ácido 2-[2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]fenil}-[1, 3]dioxolan-2-il)-etil]-benzoico (**lb. 4**):A una solución agitada de Cetaléster **41** (0,5 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se añadió NaOH acuoso al 20 % (0,4 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 100 °C durante 12 horas, se concentró para eliminar el dioxano, se diluyó con agua (25 ml) y se acidificó con ácido acético 4 M (3,75 ml, 15 mmol). Los precipitados resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar cetalácido amarillo pálido. (**lb.4**) (0,3 g, 61 %).

10 **Ejemplo 32:** Benzoato de -2-(3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3,3-dietoxi-propil)-metilo **42**:A una solución agitada de Cetoéster **20** (1,0 g, 0,0022 mmol) en etanol (10,0 ml) se añadió ortoformiato de trietilo (5,0 ml) y PTSA (0,42 g, 0,002 mmol) en condiciones ambientales. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante se vertió en bicarbonato de sodio acuoso al 2 % y se extrajo en diclorometano (25 ml), seguido de un tratamiento habitual y FC para dar Cetaléster **42** (0,65 g, 56 %) como un sólido blanquecino.

15 **Ejemplo 33:** Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3,3-dietoxipropil)-benzoico (**lb.96**):A una solución agitada de Cetaléster **42** (0,65 g, 1,29 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,6 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró para eliminar el dioxano, se diluyó con agua (25 ml) y se acidificó con ácido acético, seguido del tratamiento habitual con diclorometano y FC para dar (**lb.96**) (0,35 g, 55 %).

20 **Ejemplo 34:** Benzoato de -2-(3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-hidroxi-imino-propil)-metilo **43**:A una solución agitada de hidrocloreto de hidroxilamina (3,05 g, 0,044 mol) en agua (40 ml) se añadió acetato de sodio (7,21 g, 0,088 mol) y se agitó durante 5 minutos. A la solución acuosa anterior se añadió Cetoéster **20** (10 g, 0,022 mol), etanol (200 ml) y se calentó hasta 75-80 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El sólido separado por filtración se secó al vacío para obtener el éster de oxima **43** (8,5 g) como un sólido blanquecino.

25 **Ejemplo 35:** Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-hidroxi-imino-propil)-bénico (**lb.145**):A una suspensión agitada del éster de oxima **43** (1,45 g, 0,003 mol) en DMF (30 ml) se añadió hidruro de sodio (0,222 g, 0,009 mol) a temperatura ambiente seguido de bromuro de etilo (0,46 ml, 0,006). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla resultante se vertió en agua, se agitó durante 15 minutos y se extrajo en acetato de etilo, seguido de tratamiento habitual y FC. El eluyente obtenido después de FC se concentró hasta sequedad para obtener el éter ácido-oxima (**lb.145**) (0,28 g, 18,8 %).

30 **Ejemplo 36:** 2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil metoxi-etanol **44**:A una solución de epóxido **30** (3,0 g, 0,0098 mol) en diclorometano (30,0 ml) se añadió ciclopropilmetanol (60,0 ml) en condiciones ambientales y se agitó durante 5 minutos. A la solución anterior se le añadió complejo de trifluoruro de boro-éter etílico (3,0 ml, 0,0238 mol) lentamente a una velocidad tal que mantenga la temperatura de reacción entre 25 °C y 30 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3,0 g) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se separó seguido de un tratamiento habitual y FC para dar éter-alcohol. **44** (1,5 g, 40,5 %).

35 **Ejemplo 37:** Éster metílico del ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil-metoxi-etoxi)-benzoico **45**:A una suspensión de éter-alcohol. **44** (0,9 g, 0,0024 mol) en THF (5 ml) se añadió trifenilfosfeno (0,93 g, 0,0035 mol) y salicilato de metilo (0,54 ml, 0,0036 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,71 g, 0,0035 mol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante siete días. A la mezcla se añadió diclorometano (30 ml) seguido de secado de la solución resultante sobre sulfato de sodio, evaporación de los disolventes y FC para dar éster. **45** (0,12 g, 9,62 %).

40 **Ejemplo 38:** Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-ciclopropil-metoxi-etoxi)-benzoico (**la.96**):Una solución agitada de éster **45** (1,0 g, 0,0019 mol) en THF (10,0 ml) se trató con una solución acuosa al 20% de hidróxido de tetra-n-butilamonio (2,5 ml), a temperatura ambiente durante 15 horas. Los disolventes se evaporaron, la mezcla resultante se diluyó con ácido acético acuoso y se extrajo con diclorometano (30 ml) seguido de tratamiento habitual y FC para dar (**la.96**) (0,8 g, 79 %).

45 **Ejemplo 39:** Benzoato de -2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-hidroxi-etilsulfanil)-metilo **46**:A una solución agitada de epóxido **30** (37 g, 0,120 mol) en una mezcla de dimetilformamida (140 ml) y acetonitrilo (200 ml) se añadió 2-mercaptobenzoato de metilo (20,0 g, 0,145 mol), seguido de la adición de carbonato de potasio anhidro (19,8 g, 0,145 mol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se filtró y se concentró. La mezcla resultante se vertió en agua (2,0 l), se agitó y se extrajo con acetato de etilo (1,0 l). La capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó y se sometió a FC (EtOAc / hexanos) para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido **46** (18,0 g, 31 % de rendimiento).

Ejemplo 40: Benzoato de 2-(2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-oxo-etilsulfanil-metilo 47: A una solución agitada del compuesto hidroxilado 46 (10,0 g, 0,021 mol) en diclorometano (100 ml) se añadió en un solo lote de clorocromato de piridinio (13,44 g, 0,035 mol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de alto flujo. El residuo se lavó con diclorometano (500 ml). La capa de filtrado combinada se evaporó y se sometió a FC para dar un sólido amarillo pálido. **47** (8,0 g, 80 %).

Ejemplo 41: Ácido 2-(2-Acetoxi-2-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etilsulfanil-benzoico (**la.118**).

Etapa 1: El compuesto **46** (1,0 g) se hidrolizó de acuerdo con el proceso dado en el ejemplo 25 en dioxano:agua mediante el uso de álcali para obtener alcohol ácido (0,9 g)

Etapa 2: A una solución agitada del alcohol-ácido anterior (0,9 g, 0,002 mol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadió piridina (1 ml), anhídrido acético (2,0 ml) y se continuó la agitación durante 12 horas a temperatura ambiente seguido de evaporación de los disolventes, FC y cristalización del producto obtenido después de FC en éter dietílico (25 ml) y hexano (50 ml) para dar el ácido acílico (**la.118**) (0,58 g, 58,76 %) como un sólido amarillo.

Los ejemplos 42 a 47 son para fines de referencia

Ejemplo 42: Ácido 2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-[1,3]dioxolan-2-il-metilsulfanil)-benzoico (**lb.41**):Preparado según el procedimiento descrito en el **ejemplo 30**.

Ejemplo 43:Ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-hidroxiopropil)-benzoico **48**:A una solución agitada de **21** (30,0 g, 65,6 mmol) en 1,4-dioxano (160 ml) se añadieron escamas de hidróxido de sodio (7,87 g, 196 mmol) y agua (70 ml). La mezcla de reacción se calentó al reflujo y se concentró al vacío. Se añadió agua (1 l) a la mezcla restante seguido de acidificación con ácido acético glacial a pH 6,0 y se agitó durante 15 minutos. La mezcla resultante se filtró y el residuo sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo (400 ml). La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta la sequedad. Se añadió hexano (400 ml) al residuo y la suspensión resultante se filtró para separar el sólido que se secó al vacío para dar **48** (24,0 g, 82 %) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 44: 3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-4,5-dihidro-3H-benzo[c]-oxepin-1-ona **49**:A una solución agitada de hidroxiácido **48** (24,0 g, 54,06 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadió 4-dimetilamino piridina (13,23 g, 108 25 mmol) y se agitó durante 15 minutos. A la mezcla anterior se añadió dicitlohexilcarbodiimida 64 (14,53 g, 70,2 mmol) y se agitó durante 24 horas. El precipitado DCU se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido después de la concentración se suspendió en THF (150 ml) y se filtró para eliminar cualquier DCU residual seguido de lavado del residuo con THF adicional (2X50 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío y se sometió a FC. El residuo obtenido después de la concentración del eluyente se trituró con hexano (200 ml) y se filtró para dar lactona sólida. **49** (20,0 g, 80 %).

Ejemplo 45: [2-(3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-hidroxi-propil)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona **50**:Una solución agitada de lactona. **49** (21,0 g, 49,0 mmol) en pirrolidina (20 ml, 241 mmol) se calentó a 90 °C durante 3 horas. Se destiló el exceso de pirrolidina y se disolvió el residuo en diclorometano (200 ml) seguido de FC para dar la hidroxipirrolidinamida deseada **50** (15,0 g, 61 %) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 46: 1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-3-[2-(pirrolidina-1-carbanil)-fenil]-propan-1-ona **51**:A una solución agitada de cloruro de oxalilo (2,47 ml, 28,7 mmol) en diclorometano (33,74 ml) se le añadió una solución de dimetil sulfóxido (4,4 ml, 62,6 mmol) en diclorometano (14,2 ml) durante un período de 5 minutos a -60 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se añadió gota a gota una solución de hidroxipirrolidinamida. **50** (13,0 g, 26,1 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos y se añadió gota a gota diisopropiletilamina (22,3 ml, 130 mmol) y se agitó durante 45 minutos adicionales. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla anterior y seguido de extracción mediante el uso de diclorometano (2x200 ml), tratamiento habitual y FC. La evaporación del eluyente dio cetoamida **51** (7,0 g, 54 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 47: {2-[2-(2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-[1,3]-dioxolan-2-il)-etil]-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona (**lb.36**):Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30.

Ejemplo 48: 2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-etanol **52**:Se preparó como se describe en el **ejemplo 36** mediante el uso de etanol, **30** y en presencia de ácido Lewis BF₃-eterato.

Ejemplo 49: Ácido {3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi-acético **53**:A una solución agitada de etoxi-alcohol. **52** (30 g, 0,085 mol) en diclorometano (300 ml) se añadió TEMPO catalítico (0,265 g, 0,0017 mol) y se agitó durante 10 minutos. A la solución anterior se añadieron 100 ml de solución acuosa que contenía una mezcla de clorito de sodio (23 g, 0,25 mol) y bromuro de potasio (5 g, 0,0425 mol) y se agitó durante 5 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió ácido acético acuoso

(5 ml, 20 %) y la agitación continuó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con agua D.M. (500 ml) seguido de lavado con diclorometano (200 ml). Se añadió tolueno (400 ml) al sólido obtenido y la mezcla resultante se concentró azeotrópicamente hasta que el volumen de la mezcla permaneció a 150 ml y se enfrió en un baño de hielo. La suspensión resultante se filtró. El sólido obtenido se lavó con hexano y se secó al vacío para producir etoxiácido. **53** (25 g, 80,6 %).

Ejemplo 50: Ácido (R)- {3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi-acético **54**. A una suspensión agitada de etoxiácido racémico **53** (100 g, 0,27 mol) en mezcla de acetona:agua (9:1, 900 ml) se añadió gota a gota una solución de R-(+)-alfa metilbencilamina (35 ml, 0,27 mol) acetona:agua (9:1, 100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16-17 horas, se filtró para separar el sólido y se neutralizó con ácido acético. El proceso se repitió varias veces para obtener (-)-etoxiácido **54** (18 g, 98-99 % ee por HPLC).

Ejemplo 51: Ácido (S)- {3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etoxi-acético **55**: Se usa S(-)-alfametil benzilamina en el procedimiento anterior para obtener (+)- etoxiácido **55**.

Ejemplo 52: (R)-2-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-2-etoxi-5 etanol **56**.

Etapas 1: A una suspensión de etoxiácido **54** (5,3 g, 0,01 mol) en metanol (100 ml) enfriado a 5-10 °C, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,0 ml, 0,13 mol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó completamente y al residuo se le añadió diclorometano (150 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la capa orgánica se separó, lo que con el tratamiento habitual y la evaporación completa del disolvente dio el éster (6,5 g) como un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 2: A una solución agitada del éster anterior (6,5 g, 0,017 moles) en metanol enfriado a 5-10 °C, se añadió borohidruro de sodio (2,5 g, 0,068 mol) en porciones y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó completamente y se añadieron diclorometano (100 ml) y agua D.M. (100 ml) al residuo. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de ácido acético al 5%, seguido del tratamiento habitual y la evaporación completa del disolvente. Se añadió tolueno (100 ml) a la mezcla anterior y se sometió a destilación azeotrópica hasta que el volumen de la mezcla permaneció hasta aprox. 25 ml. La mezcla concentrada se enfrió hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se filtró para aislar el alcohol quiral sólido. **56** (4,0 g 66,66 %).

Ejemplo 53: 1-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etanona **57**.

Etapas 1: Se añadió gota a gota una solución 3 M de cloruro de metilmagnesio (12,46 ml, 37,4 mmol) en THF a una suspensión bien agitada de aldehído **29** (10 g, 34 mmol) en tolueno (80 ml) mantenido a -10 °C bajo nitrógeno y agitado durante 2 horas. A la mezcla resultante se le añadió gota a gota una solución acuosa de cloruro de amonio al 10 % (52,65 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se añadió agua (27,5 ml) y se agitó durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (2x30 ml) y alcohol isopropílico (10 ml) y se secó para dar el alcohol (8,2 g, 78 %) como un sólido blanquecino.

Etapas 2: A una solución fría (-78 °C) y agitada de cloruro de oxalilo (3,08 g, 24,2 mmol) en THF anhidro (44 ml) se le añadió gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (4,42 g, 56,5 mmol) en THF (6 ml) para mantener la temperatura en el intervalo -78 °C±5 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se trató con una suspensión del alcohol anterior (5 g, 16,1 mmol) en una mezcla de diclorometano (1:1): THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. Se añadió trietilamina (9,63 g, 95 mmol) gota a gota y se continuó la agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 5 °C, se añadió agua (125 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (100 ml) seguido del tratamiento habitual y concentración para dar cetona. **57** (3,0 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 54: 2-bromo-1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etanona **58**. A una solución tibia (90 °C) y agitada de cetona **57** (5 g, 0,016 mol) en una mezcla 4:1 de tolueno y acetonitrilo (125 ml) se añadió ácido metanosulfónico (2,64 ml, 0,041 mol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 68 °C, se añadió NBS (3,19 g, 0,018 mol) de una vez y se agitó el contenido a 65 °C durante 4 horas seguido de agitación a TA durante 18 horas. El sólido de la mezcla de reacción se recogió por filtración y se disolvió en diclorometano (100 ml), la capa de diclorometano se lavó con solución acuosa de carbonato de sodio al 10 % y se sometió a un tratamiento y concentración habituales para obtener alfa bromo-cetona **58** (3,0 g, 48 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 55: (-)-7-Cloro-2-[(E)-2-((S)-3-oxiranil-fenil)-vinil]-quinolina **59**:

Etapas 1: 2-Bromo-1-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil}-etanol: A una suspensión fría (-25 °C) y agitada de bromo-cetona

58 (5 g, 0,013 mol) en THF anhidro (60 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,83 g, 0,005 mol) seguido de la adición de cloruro (+)DIP (21 ml, solución al 60-65 % en Hexano) a -25 °C La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 30 minutos, seguido de agitación a -15 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción brumosa resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió acetona a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla anterior se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se le añadió solución acuosa de tartarato de sodio y potasio al 20 % (110 ml). La mezcla resultante se agitó y se extrajo en THF. La fase orgánica se lavó con salmuera al 90 % y se evaporó el THF seguido de cristalización del sólido crudo en acetato de etilo:heptano (1:2), para dar bromoalcohol (3,9 g, 78 %) como un sólido blanquecino a amarillo pálido.

Etapa 2: A una solución agitada del bromoalcohol anterior (8 g, 0,021 mol) en 1,4-dioxano 80 ml) se añadió una solución de NaOH acuoso (1,65 g, 0,04 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se diluyó con tolueno (160 ml). La fase orgánica se lavó con agua D.M. y se separó seguido del tratamiento habitual y concentración para dar epóxido. **59** (5,1 g, 81 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 56: 7-Cloro-2-[(E)-2-[3-((E)-2-oxiranil-vinil)-fenil]-vinil]-quinolina **60:**

Etapa 1: A una solución de aldehído **29** (15 g, 0,0519 mol) en una mezcla de 200 ml de Acetona: Se añadió THF acuoso (1:1) 10 % La solución de NaOH se agitó durante 3 horas. Se añadió ácido acético diluido hasta que el pH de la mezcla fue ácido. La mezcla de reacción se evaporó hasta la mitad del volumen y se vertió en agua (200 ml). El sólido separado se filtró para producir (E)-4-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-but-3-en-2-ona (13 g, 76,47 %) como un sólido amarillo.

Etapa 2: A una solución anterior de enona (3 g, 0,009 mol) en 80 ml de Acetonitrilo: Se añadió tolueno (1:1) ácido metanosulfónico (2,16 g, 0,02252 mol) y NBS (1,67 g, 0,00945 mol) y se calentó hasta 85 °C durante 3 horas. Se añadieron NaHCO₃ saturado (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) a la mezcla anterior. La capa orgánica se separó y se sometió a purificación por cromatografía en columna para proporcionar el producto bromo [(E)-1-Bromo-4-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-but-3-en-2-ona] (1,2 g, 32,43%) como un sólido amarillo.

Etapa 3: A una solución del producto bromo anterior (6 g, 0,14556 mol) en una mezcla de 200 ml de metanol:diclorometano (1:1) se le añadió borohidruro de sodio en porciones y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla y se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con agua D.M., salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó completamente para dar 8,0 g de aceite marrón [(E)-1-Bromo-4-[3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-but-3-en-2-ona] que se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

Etapa 4: A una solución del aceite anterior (8,0 g, 0,01932 mol) en 100 ml de dioxano se le añadió NaOH acuoso 2N (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche. La capa orgánica se separó, se lavó con agua D.M. (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó completamente y el residuo obtenido se tituló con éter dietílico (25 ml), se agitó durante 15 minutos y se filtró para dar el epóxido del título. **60** (3,8 g, 59,37 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 57: (E)-4-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-2-ciclopropil metoxi-but-3-en-1-ol **61:** Se preparó de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo **30** para proporcionar el éter-alcohol **61** (50 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 58: Éster metílico del ácido 2-((E)-4-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-2-ciclopropilmetoxi-but-3-eniloxi)-5-metoxi-benzoico **62:** Se preparó una solución de éter-alcohol. **61** (2 g, 0,0049 mol) en dioxano (20 ml), se agitó durante 15 minutos y se añadió a otra solución de ADDP (2,48 g, 0,0099 mol) y Trifenilfosfina (2,58 g, 0,0099 mol) en dioxano (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. A la mezcla anterior se le añadió éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-metoxi-benzoico y se agitó durante toda la noche. A la mezcla resultante se añadió agua D.M. (0,1 ml), ácido acético (0,1 ml) y se agitó durante 5 minutos. Los disolventes se evaporaron completamente y el residuo obtenido se tituló con éter dietílico, se agitó durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se sometió a FC (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el éster-**62** (1,87 g) como un aceite.

Ejemplo 59: Ácido 2-((E)-S)-4-[3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenil]-2-ciclopropilmetoxi-but-3-eniloxi)-5-metoxi-benzoico **la246** y su enantiómero **la247:** A una solución agitada del éster-**62** anterior en etanol (100 ml) se añadió NaOH acuoso (1,22 g en 50 ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó completamente de la mezcla anterior. Al residuo se añadió agua D.M. (100 ml) y se agitó durante 15 minutos seguido de la adición de ácido acético diluido. La mezcla resultante se extrajo en Acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua D.M., salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó completamente para obtener el ácido racémico (1,2 g, 68,6 %) como un aceite amarillo que se separó adicionalmente en isómeros quirales. **la246** (190 mg) y **la247** (120 mg) por cromatografía quiral.

Ejemplo 60: 7-cloro-2-[(E)-2-[3-oxiranilmetoxi-fenil]-vinil]-quinolina **60a:** A una solución de fenol **29a** (12 g, 0,043 mol) en dioxano (100 ml) se añadió epiclorhidrina (33 ml, 0,43 mol), agua D.M. (50 ml) y NaOH (2 g, 0,05 mol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo en acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se sometió a cromatografía en columna para proporcionar 60a (8,0 g, 55,70 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 61: 3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenoxi}-2-ciclopropilmetoxi-propan-1-ol 61a: Como se describe en el **Ejemplo 30** mediante el uso de 60a para proporcionar éter alcohol **61a** (41,2 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 62: Éster metílico del ácido 2-(3-{3-[(E)-2-(7-cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenoxi}-2-ciclopropil metoxi-propoxi)-5-metoxi-benzoico 62a: Como se describe en el **Ejemplo 52** mediante el uso de 61a para proporcionar el éster 62a (76 %) como un aceite amarillo.

Ejemplo 67: Ácido 2-((S)-3-{3-[(E)-2-(7-Cloro-quinolin-2-il)-vinil]-fenoxi}-2-ciclopropilmetoxi-propoxi)-5-metoxi-benzoico **la256** y enantiómero **la257**: Como se describe en el **Ejemplo 53** mediante el uso del éster 62a en hidrólisis a una mezcla racémica de ácidos (72,4 %), que en la separación quiral dio **la256** y **la257** como sólidos amarillo pálido.

Métodos de ensayo biológico:

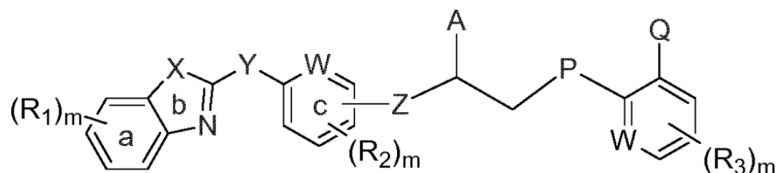
El cribado biológico primario in vitro para los compuestos se llevó a cabo involucrando el ensayo de unión del radio-ligando al receptor (LTD4 tritiado como el ligando) mediante métodos conocidos descritos en la literatura [a]. Mong y otros; European Journal of Pharmacology (102); 1984 1-11 b). Jones y otros; Journal of Physiology & Pharmacology (73); 1994, 191-201 c). MDS Pharma Services: 250460 Leucotrieno, Cisteinil CysLT1]. En consecuencia, la membrana pulmonar de cobaya (100 ug) se incubó con 0,2 nM 3H LTD4 en presencia del Estándar de Referencia/Muestra de prueba/Control de Vehículo. La unión no específica se determinó mediante incubación de la membrana con 3H LTD4 0,2 nM en presencia de 1 µM de LTD4 sin marcar. Las muestras se incubaron a 26 °C durante 30 minutos y se filtraron al vacío sobre una membrana de 25 para separar el radioligando unido y libre. La membrana se contó en un contador de líquido de centelleo 72 para calcular la radiactividad unida. Se comparó la Unión Específica en los tratados con Vehículo y con el Estándar de Referencia o el conjunto tratado con las muestras de Prueba para evaluar los valores de % de inhibición. Algunos de los compuestos demostraron >50 % de inhibición en presencia de concentración nano-molar < 3 de los compuestos de la presente invención como se muestra en la siguiente tabla.

Entrada seleccionada	% de inhibición (en nM)		
	1	3	10
la.11	46	56	71
la.12	5	35	56
la.38	0,3	51	69
la.48	35	56	65
la.54	50	60	74
la.69	34	56	72
la.73	40	67	72
la.76	37	61	67
la.80	43	64	65
la.118	33	46	52
la.127	50	69	73
la.143	32	56	74
la.157	62	72	80
la.172	50	77	88
la.185	57	60	84
la.192	38	54	74

la.199	76	88	97
la.205	46	49	70

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (Ia), o la sal farmacéuticamente aceptable de este,



Fórmula (Ia)

en donde,

R₁ y R₂ se seleccionan de hidrógeno y halógeno;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -C₁₋₁₀ alquilo, -C₃₋₁₀ cicloalquilo, -OC₁₋₈ alquilo, -OC₁₋₈ alquil (alcoxi), -O-C₃₋₈ cicloalquil (ciclalcoxi), -S-C₁₋₈ alquil (tioalcoxi), -C(O)-C₁₋₈ alquilo, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-C₁₋₈ alquilo, -C(O)N(C₁₋₈ alquilo)₂, -C(O)OC₁₋₈ alquilo, -C₁₋₈ haloalquil (haloalcoxi), -C₃₋₈ alquenoilo, -C₃₋₈ alquinoilo, -OC(O)-NH₂, -OC(O)-NH(C₁₋₈ alquilo), -OC(O)-N(C₁₋₈ alquilo)₂, -NH(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquilo)₂, -NH-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -NH-C(O)-(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-(C₁₋₈ alquilo), -NH-C(O)OC₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)OC₁₋₈ alquilo, -NH-C(O)-NH₂, -NH-C(O)-NH(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquilo)-C(O)-NH(C₁₋₈ alquilo), -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-N(C₁₋₈ alquilo)₂, -NH-C(O)-NH-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-NH-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -N(C₁₋₈ alquil)-C(O)-N(C₁₋₈ alquil)-SO₂-C₁₋₈ alquilo, -S-C₁₋₈ alquilo, -S(O)-C₁₋₈ alquilo, -SO₂-C₁₋₈ alquilo, -S-arilo, -S(O)-arilo, SO₂-arilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁₋₈ alquilo), -SO₂N(C₁₋₈ alquilo)₂;

W es -CH=;

X es -CH=CH-;

Y es -CH=CH-;

Z es un enlace;

A es -OR;

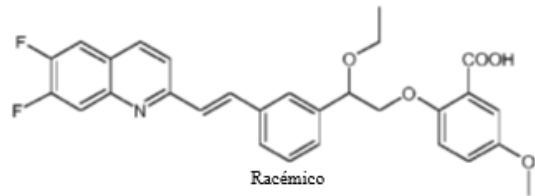
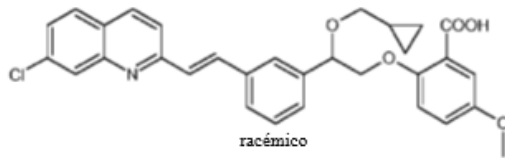
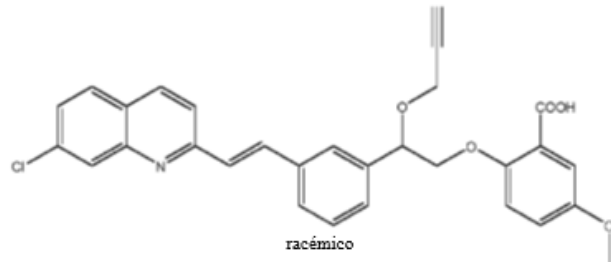
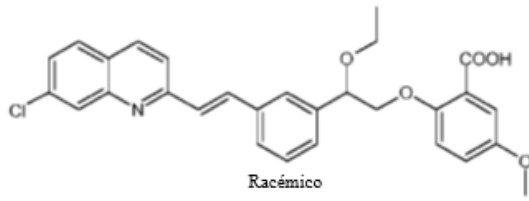
P se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, y -NR-;

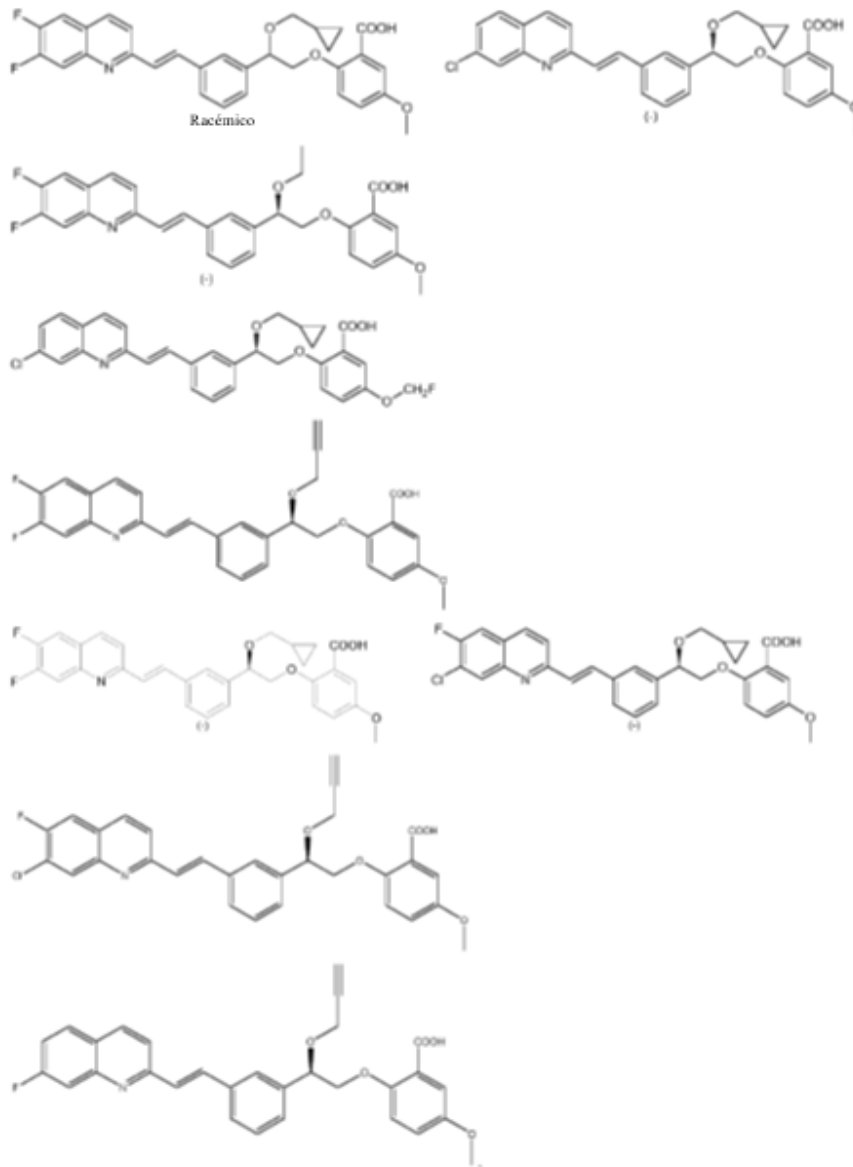
Q es un grupo que se selecciona de hidrógeno, OR, -COOR, -CONRR', -CONHSO-R, -NHCO(CR,R')-COOR, -C(R,R')OH o -OCH₂C(R,R')OH;

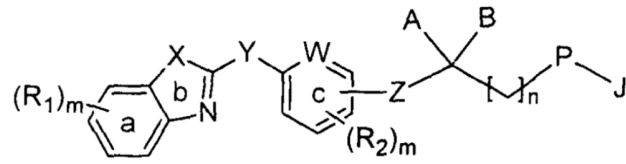
R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -C₁₋₃ alquil (cicloalquilo), -C₃₋₆ alquenoilo y -C₃₋₆ alquinoilo o, R y R' junto con el átomo al que están unidos, juntos pueden formar un anillo cíclico de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

"m" es un número entero seleccionado de 0 a 4, ambos inclusive.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:







Fórmula (I)