



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 197**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08716679 .9**

96 Fecha de presentación : **22.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2144897**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.2010**

54

Título: **Derivados de 8-oxiquinolina como moduladores del receptor B2 de bradiquinina.**

30

Prioridad: **23.03.2007 EP 07006089**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.04.2011

73

Titular/es: **JERINI AG.**
Invalidenstr. 130
10115 Berlin, DE

72

Inventor/es: **Gibson, Christoph;**
Reineke, Ulrich;
Locardi, Elsa;
Paschke, Matthias;
Richter, Uwe;
Scharn, Dirk;
Hummel, Gerd;
Reimer, Ulf;
Schnatbaum, Karsten;
Pfeifer, Jochen y
Tradler, Thomas

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 197 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

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 8-(heteroarilmetoxi)quinolina, a composiciones que los contienen y al uso de dichos compuestos. Estos compuestos actúan como moduladores selectivos de receptores B2 de bradiquinina (BK) y, por lo tanto, pueden utilizarse en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de afecciones sensibles a la modulación del receptor B2 de BK. Los compuestos de la invención también son útiles como sondas para la localización de receptores B2 de BK y como estándares en ensayos de unión del receptor B2 de BK.

La bradiquinina (BK) es un nonapéptido vasoactivo, H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH, formado por la acción de varias enzimas plasmáticas, tales como calicreína, sobre quininógenos. En algunos aspectos tiene algunas acciones similares a las de la histamina y, al igual que ésta, es liberada desde las vénulas en vez de las arteriolas.

Se reconocen dos tipos de receptores de BK en mamíferos: B1 y B2 (Leeb-Lundberg, et al Pharmacol. Rev. 2005, 57, 27-77). Las acciones de la BK mediadas por el receptor B2 son funciones fisiológicas importantes, tales como el aumento de la permeabilidad vascular, la modulación de la respuestas inflamatorias y el dolor, así como también los efectos vasoactivos (vasodilatación, vasoconstricción). Estos efectos en el receptor B2 son responsables del rol de BK en numerosas enfermedades, tales como inflamación, enfermedad cardiovascular y dolor. Por lo tanto, los agentes que bloquean la unión de BK a su receptor B2 pueden inhibir o al menos aliviar los eventos patogénicos.

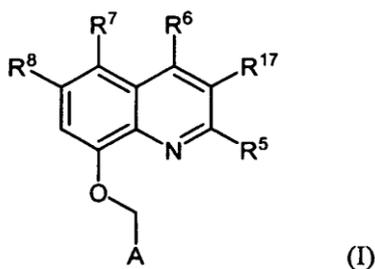
Se han descrito en la técnica anterior numerosos antagonistas peptídicos y no peptídicos del receptor B2 de BK. Por ejemplo, los documentos WO 2006/40004, WO 03/103671, WO 03/87090, WO 00/23439, WO 00/50418, WO 99/64039, WO 97/41104, WO 97/28153, WO 97/07115, WO 96/13485, EP 0 795 547, EP 0 796 848, EP 0 867 432 y EP 1 213 289 divulgan compuestos de quinolina que son antagonistas del receptor B2 de BK.

En vista de las graves afecciones asociadas con un nivel patofisiológico de bradiquinina, tanto agudas como crónicas, aún existe una necesidad de moduladores del receptor B2 altamente selectivos que tengan propiedades mejoradas.

Por lo tanto, el problema subyacente de la presente invención es proporcionar moduladores del receptor B2 altamente selectivos que preferiblemente tengan propiedades mejoradas.

El problema subyacente de la presente invención se resuelve por medio del objeto de las reivindicaciones adjuntas.

En un primer aspecto, el problema subyacente de la presente solicitud se resuelve por medio de un compuesto de la fórmula (I):



o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable del mismo, en donde

A es un heteroarilo de 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N u O, en donde dicho heteroarilo de 6 miembros está sustituido por 2 a 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un átomo de oxígeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R⁵ es un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroalquilo;

R⁶ es alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O o S, o cicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo o cicloalquilo de 5 miembros está sustituido por 0 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, átomo de oxígeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquil-cicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo; heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros está sustituido por 0 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un átomo de oxígeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o -S-R¹⁰;

5 R^{10} es heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, o cicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo o cicloalquilo de 5 miembros está sustituido por 0 a 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, átomo de oxígeno, hidroxí, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo; o heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros está sustituido por 0 a 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, átomo de oxígeno, hidroxí, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

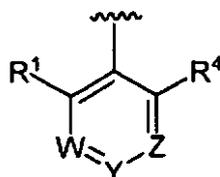
10 R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxí, ciano, amino, nitro, alquilo o heteroalquilo;

R^8 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y

R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

En una realización del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de heteroarilo A comprende 1 a 3 átomos de nitrógeno.

15 En una realización del primer aspecto de la presente invención A es



en donde

W es N, NO o CR⁹;

Y es N, NO o CR²;

20 Z es N, NO o CR³;

con la condición de que al menos uno de W, Y o Z sea N o NO;

R^1 es un átomo de halógeno, hidroxí, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo o heteroalquilcicloalquilo;

25 R^2 es un átomo de hidrógeno, hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroalquilo;

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxí, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

30 R^4 es un átomo de halógeno, hidroxí, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo; y R^9 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquiloC₁₋₆.

En una realización del primer aspecto de la presente invención R^6 es

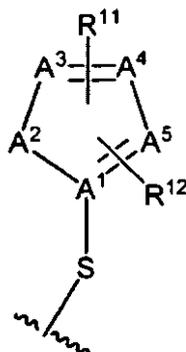


en donde

A^1, A^2, A^3, A^4 y A^5 se seleccionan cada uno independientemente de O, S, N, N-H, NO, C o C-H; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

5 En una realización del primer aspecto de la presente invención R^6 es



en donde

A^1, A^2, A^3, A^4 y A^5 se seleccionan cada uno independientemente de O, S, N, N-H, NO, C o C-H; y

10 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

En una realización del primer aspecto de la presente invención

R^4 se selecciona de heteroalquilo, heterocicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

W es CR^9 ;

15 Y es N, NO o CR^2 ;

Z es N, NO o CR^3 ;

con la condición de que al menos uno de Y o Z sea N o NO;

R^1 es un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, O-alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, O-alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 ; y

20 R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, O-alquilo o alquilo;

En una realización del primer aspecto de la presente invención, R^4 se selecciona de los grupos $-S-Y^a-L$, $-S-Y^a-CO-NR^aR^b$, $-Y^a-NR^c-CO-NR^aR^b$, $-Y^a-NR^c-CO-O-R^e$, $-Y^a-NR^c-CO-R^e$, $-Y^a-O-CO-NR^aR^b$, $-Y^a-CO-NR^aR^b$, $-Y^a-CO-NR^cL$, $-O-Y^a-CO-NR^aR^b$, $-Y^a-NR^c-CO-L$, $-Y^a-L$, $-Y^a-O-CO-O-R^c$, $-Y^a-O-CO-R^c$, $-Y^a-NR^c-SO_2-NR^aR^b$, $-Y^a-SO_2-NR^aR^b$, o $-Y^a-NR^c-SO_2-R^e$, en donde

25 Y^a es un enlace, un alquilenio C_1-C_6 , un alquilenio C_2-C_6 o un alquinileno C_2-C_6 ;

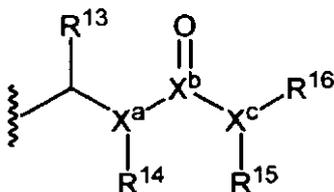
R^a es un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o está unido con R^b para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

R^b es un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o se toma junto con R^a para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

30 R^c y R^e se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, o un alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido; y

L es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo o heteroaralquilo.

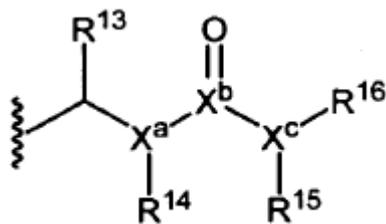
En una realización del primer aspecto de la presente invención R^4 es



en donde

- 5 X^a es N, O o CH;
 X^b es C, S o S=O;
 X^c es N, O o CH;
 R^{13} , si estuviera presente, es alquilo C_{1-6} ;
 R^{14} , si estuviera presente, es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o está unido a R^{15} para formar
- 10 (i) un cicloalquilo de 5 a 10 miembros;
(ii) un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;
(iii) un heteroarilo de 5 a 10 miembros; o
(iv) un arilo de 6 a 10 miembros;
 R^{15} es alquilo, alqueno, o está unido a R^{14} para formar
- 15 (i) un cicloalquilo de 5 a 10 miembros;
(ii) un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;
(iii) un heteroarilo de 5 a 10 miembros; o
(iv) un arilo de 6 a 10 miembros; y/o
si R^{15} se toma junto con R^{16} para formar
- 20 (i) un cicloalquilo de 4 a 10 miembros;
(ii) un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;
(iii) un heteroarilo de 5 a 10 miembros; o
(iv) un arilo de 6 a 10 miembros; y
 R^{16} es hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo o se toma junto con R^{15} para formar
- 25 (i) un cicloalquilo de 4 a 10 miembros;
(ii) un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;
(iii) un heteroarilo de 5 a 10 miembros; o
(iv) un arilo de 6 a 10 miembros.

En una realización del primer aspecto de la presente invención R^4 es



en donde

R¹³ es un átomo de hidrógeno o alquiloC₁-C₆;

5 R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquiloC₁-C₆, O-alquiloC₁-C₆, -CO-NR^aR^b o -SO₂-NR^aR^b, en donde

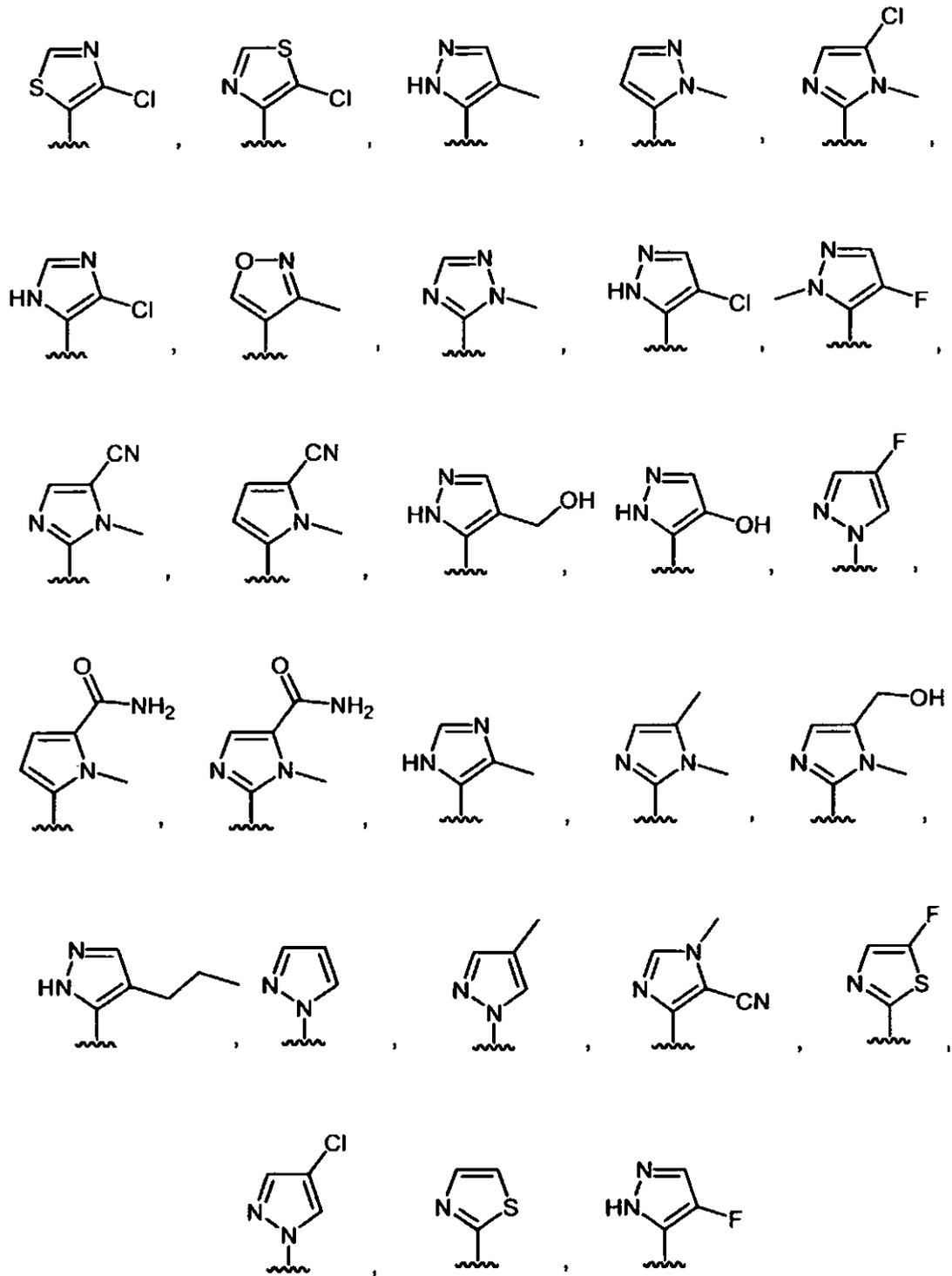
R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno o alquiloC₁-C₆.

En una realización del primer aspecto de la presente invención R⁵ es un átomo de halógeno, ciano, o alquiloC₁-C₆.

En una realización del primer aspecto de la presente invención R⁷, R⁸ y R¹⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H o F.

10 En una realización del primer aspecto de la presente invención R⁵ es metilo o etilo.

En una realización del primer aspecto de la presente invención R⁶ se selecciona de los grupos:



En una realización del primer aspecto de la presente invención R¹ es metilo, Cl, F, CN, o O-CH₃;

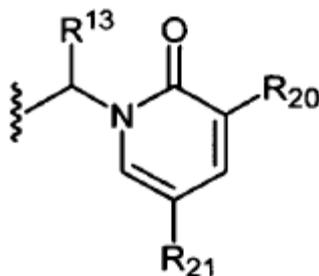
W es CH;

Y es N, NO, CH, C-CH₃, C-OH o C-OCH₃;

Z es N, NO, CH, C-CH₃, C-OH o C-OCH₃; y

5 con la condición de que al menos uno de Y o Z sea N o NO.

En una realización del primer aspecto de la presente invención R⁴ es



en donde

R¹³ es un átomo de hidrógeno o metilo;

10 R²⁰ es Cl, F, ciano o CF₃; y

R²¹ es un átomo de hidrógeno o F.

En una realización del primer aspecto de la presente invención en donde R⁷, R⁸ y R¹⁷ son H.

15 En una realización del primer aspecto de la presente invención, el compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal o solvato del mismo, exhibe una CI₅₀ de 500 nM o menos en un ensayo estándar *in vitro* mediado por el receptor B2 de BK.

En un segundo aspecto, el problema subyacente de la presente invención se resuelve por medio de un compuesto, por lo que dicho compuesto es preferiblemente un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, que es:

1-{3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

20 1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo,

1-{4-Metil-3-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

25 1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{5-Cloro-2-metoxi-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{3-[4-[4-(2-Amino-etoxi)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

30 1-{4-Cloro-3-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{3-[4-(4-Hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

N-(3-{2-Metil-8-[4-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-quinolin-4-il}-1H-pirazol-4-ilmetil)-acetamida,

- 1-{3-[4-(4-Aminometil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
- N-(5-{8-[4-Cloro-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1H-pirazol-4-ilmetil)-acetamida,
- 5 2-(8-[4-Cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il)-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrilo,
- 1-(4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo,
- 10 1-(4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
- 5-(8-[4-Cloro-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il)-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrilo,
- 1-(4-Cloro-3-[4-(4-cloro-tiazol-5-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 15 1-(4-Cloro-3-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-(3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
- 1-(4-Cloro-3-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 20 Amida de ácido 5-{8-[4-cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
- Amida de ácido 5-{8-[4-cloro-2-(3-ciano-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-6-metil-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
- 25 1-(4-Cloro-3-[4-(4-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
- 1-(4-Cloro-3-[4-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-(4-Cloro-3-[4-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
- 30 1-(4-Cloro-3-[4-(4-fluoro-pirazol-1-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-(3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 2-(8-[5-Fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-3-trifluorometil-2-piridin-1-ilmetil)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il)-3-metil-3-imidazol-4-carbonitrilo,
- 35 1-(4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(5-metil-1-imidazol-4-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-(1-(4-Cloro-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il)-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 40 1-(1-(4-Cloro-3-[4-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il)-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrilo,
- Amida de ácido 5-{8-[4-Cloro-2-(3-ciano-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-6-metil-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
- 1-(4-Cloro-3-[4-(4-fluoro-pirazol-1-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 45 1-(1-(4-Cloro-3-[4-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-il)-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,

1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(3-metil-isoxazol-4-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,

1-{5-Cloro-4-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-2-hidroxi-piridin-3-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,

5 1-{4-Metoxi-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidroximetil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,

10 1-{4-Cloro-3-[4-(5-fluoro-tiazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrilo

En un tercer aspecto, el problema subyacente de la presente invención se resuelve por medio de una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con el primer y/o segundo aspecto de la presente invención y, opcionalmente, al menos una sustancia portadora, excipiente y/o adyuvante.

15 En una realización del tercer aspecto, la composición farmacéutica se formula como un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un jarabe, una solución, un parche transdérmico o un dispositivo de administración farmacéutica.

20 En un cuarto aspecto, el problema subyacente de la presente invención se resuelve por medio de un método de inhibición de unión de BK a un receptor B2 de BK *in vitro*, comprendiendo el método poner en contacto el receptor B2 de BK con al menos un compuesto de acuerdo con el primer y/o segundo aspecto de la presente invención o una sal del mismo, en condiciones y en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la unión de BK o cualquier otra sustancia con el receptor B2 de BK.

En un quinto aspecto, el problema subyacente de la presente invención se resuelve por medio de un método para localizar o detectar un receptor B2 de BK en un tejido, preferiblemente una sección de tejido, *in vitro* que comprende:

25 (a) poner en contacto una muestra de tejido que contiene el receptor B2 de BK con un compuesto etiquetado de forma detectable de acuerdo con el primer y/o segundo aspecto de la presente invención en condiciones que permiten la unión del compuesto con el receptor B2 de BK; y

(b) detectar el compuesto unido.

En una realización del quinto aspecto, el compuesto es radioetiquetado, etiquetado por fluorescencia o etiquetado por luminiscencia o etiquetado con un anticuerpo.

30 En un sexto aspecto, el problema subyacente de la presente invención se resuelve por medio del uso de un compuesto de acuerdo con el primer y/o segundo aspecto de la presente invención o de una composición farmacéutica de acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o una afección.

En una realización del sexto aspecto de la presente invención, la afección o enfermedad es sensible a la modulación del receptor B2 de BK.

35 En una realización del sexto aspecto, la afección es trastornos de la piel; enfermedades oculares; enfermedades de oído; enfermedades de boca, garganta y enfermedades respiratorias; enfermedades gastrointestinales; enfermedades de hígado, vesícula y páncreas; enfermedades del tracto urinario y riñón; enfermedades de los órganos genitales masculinos y órganos genitales femeninos; enfermedades del sistema endocrino; enfermedades metabólicas; enfermedades cardiovasculares; enfermedades de la sangre; enfermedades linfáticas; enfermedades del sistema nervioso central; trastornos cerebrales; enfermedades del sistema musculoesquelético; trastornos alérgicos; dolor; enfermedades infecciosas; trastornos inflamatorios; lesiones; trastornos inmunológicos; cánceres; enfermedades hereditarias; o edema.

45 Los moduladores del receptor B2 de BK que se proporcionan en la presente exhiben una alta actividad en el receptor B2 de BK humano (es decir, una constante de inhibición (CI_{50}) para la competencia con la unión de BK etiquetada al receptor B2 de BK humano de menos de 5 micromolar) o una actividad muy alta en el receptor B2 de BK humano (es decir, una CI_{50} para la competencia con la unión de BK etiquetada al receptor B2 de BK humano preferiblemente de menos de 50 nanomolar). En determinadas realizaciones, dichos moduladores exhiben una alta actividad en receptores B2 de BK de especies que no son humanas, por ejemplo, rata, ratón, gerbo, cobayo, conejo, perro, gato, cerdo o mono *Cynomolgus*.

50 La actividad y más específicamente la actividad farmacológica de los moduladores del receptor B2 puede evaluarse de acuerdo con la presente invención utilizando ensayos *in vitro* apropiados. Por ejemplo, los valores de CI_{50} de los moduladores de acuerdo con la presente invención para el receptor B2 pueden determinarse por medio de un ensayo de unión de radioligando, tal como el ensayo que se proporciona en el Ejemplo 754, que es, por lo tanto, una realización

de un ensayo mediado por el receptor B2 de BK estándar *in vitro*. Los efectos inhibidores de los moduladores del receptor B2 que se proporcionan en la presente para el receptor B2 pueden determinarse, por ejemplo, por medio del ensayo de movilización de calcio, tal como el ensayo que se proporciona en el Ejemplo 755.

5 Los compuestos preferidos de la invención tienen una CI_{50} (concentración inhibidora media) de aproximadamente 5 micromolar o menos, aun más preferiblemente una CI_{50} de aproximadamente 500 nM o menos, o incluso 50 nM o menos, aun más preferiblemente una CI_{50} de aproximadamente 10 nM o menos, o aun 1 nanomolar o menos en los ensayos mencionados anteriormente.

10 La presente invención también proporciona, entre otros aspectos, composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un modulador del receptor B2 de BK como se describe en la presente, en combinación con un portador o excipiente fisiológicamente aceptable. También se proporcionan procesos para preparar dichas composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor B2 como se describe a continuación.

Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes en referencia a la siguiente descripción detallada.

15 Los compuestos generalmente se describen en la presente utilizando una nomenclatura estándar. Para los compuestos que tienen centros asimétricos, deberá comprenderse que (a menos que se especifique lo contrario) están comprendidos todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Los compuestos con dos o más elementos asimétricos también pueden estar presentes como mezclas de diastereómeros. Además, los compuestos con enlaces dobles carbono-carbono pueden encontrarse en las formas Z y E, incluyéndose en la presente invención todas las formas isoméricas de los compuestos, a menos que se especifique lo contrario. En caso de que un compuesto exista en varias formas tautoméricas, un compuesto citado no está limitado a ningún tautómero específico, sino que pretende abarcar todas las formas tautoméricas. Los compuestos citados también comprenden compuestos en los cuales uno o más átomos están reemplazados por un isótopo (es decir, un átomo que tiene el mismo número de átomos pero un número de masa diferente). A modo de ejemplo y a modo no taxativo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C .

20 25 Los compuestos de acuerdo con las fórmulas que se proporcionan en la presente, que tienen uno o más centros estereogénicos, tienen un exceso enantiomérico de al menos 50%. Por ejemplo, dichos compuestos pueden tener un exceso enantiomérico de al menos 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% o 98%. Algunas realizaciones de los compuestos tienen un exceso enantiomérico de al menos 99%. Será evidente que los enantiómeros simples (formas ópticamente activas) pueden obtenerse por medio de síntesis asimétrica, síntesis de precursores ópticamente puros o por medio de la resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede lograrse, por ejemplo, por medio de métodos convencionales, tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía utilizando, por ejemplo una columna quiral de HPLC.

30 35 Determinados compuestos se describen en la presente utilizando una fórmula general que incluye variables (por ejemplo, A, R^1 - R^{12} , W, Y, Z). A menos que se especifique lo contrario, cada variable dentro de dicha fórmula se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que ocurre más de una vez en una fórmula se define independientemente en cada caso. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido por 0-2 R^* , el grupo puede estar insustituido o sustituido por hasta dos grupos R^* y R^* en cada caso se selecciona independientemente de la definición de R^* . Asimismo, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si dichas combinaciones resultan en compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y evaluarse para detectar su actividad biológica).

40 La expresión "8-(heteroarilmetoxi)quinolina", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos de fórmula (I) que se proporcionan en la presente, al igual que sales y preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Será evidente que dichos compuestos pueden estar también sustituidos como se indica.

45 Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto divulgado en la presente es una sal de ácido o base que generalmente se considera adecuada en la técnica para uso en contacto con los tejidos de humanos o animales sin toxicidad excesiva ni carcinogenicidad, y preferiblemente, sin irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación. Dichas sales incluyen sales de ácidos minerales y orgánicos de residuos básicos tales como aminas, así como también sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos.

50 55 Sales farmacéuticas adecuadas incluyen, a modo no taxativo, sales de ácidos tales como ácidos clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, málico, glicólico, fumárico, sulfúrico, sulfámico, sulfanílico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, benceno sulfónico, etano disulfónico, 2-hidroxiethylsulfónico, nítrico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, cítrico, tartárico, láctico, esteárico, salicílico, glutámico, ascórbico, pamoico, succínico, fumárico, maleico, propiónico, hidroximaleico, yodhídrico, fenilacético, alcanico tal como acético, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ donde n es cualquier número entero de 0 a 4 (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4) y similares. De forma similar, cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Los expertos en la técnica reconocerán otras sales farmacéuticamente aceptables para los compuestos que se proporcionan en la presente. En general, una sal de ácido o base farmacéuticamente aceptable puede sintetizarse a partir de un compuesto base que contiene un resto básico o ácido por medio de cualquier método químico convencional. En resumen, dichas sales pueden prepararse haciendo

reaccionar las formas de ácido libre o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. En general, se prefiere el uso de medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

5 Será evidente que cada compuesto de fórmula I puede, pero no necesariamente, estar presente como un hidrato, solvato o complejo no covalente. Además, las diversas formas de cristal y polimorfos están dentro del alcance de la presente invención. Los profármacos de los compuestos de fórmula (I) se describen en la presente.

10 Un "profármaco" es un compuesto que puede no cumplir completamente con los requisitos estructurales de los compuestos que se proporcionan en la presente, pero se modifica *in vivo* tras su administración a un sujeto o paciente, para producir un compuesto de fórmula I que se proporciona en la presente. Por ejemplo, un profármaco puede ser un derivado acilado de un compuesto como se proporciona en la presente. Los profármacos incluyen compuestos en donde grupos hidroxilo, carboxi, amina o sulfhidrilo están unidos con un grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo libre hidroxilo, carboxi, amino o sulfhidrilo, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, a modo no taxativo, derivados de acetato, formiato, fosfato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina dentro de los compuestos que se proporcionan en la presente. Los profármacos de los compuestos que se proporcionan en la presente pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de forma tal que las modificaciones se escindan *in vivo* para generar los compuestos base.

20 Un "sustituyente", como se utiliza en la presente, se refiere a un resto molecular que se une covalentemente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un "sustituyente anular" puede ser un resto tal como un halógeno, grupo alquilo, grupo haloalquilo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto u otro sustituyente descrito en la presente que esté unido covalentemente a un átomo (preferiblemente un átomo de carbono o nitrógeno) que es un miembro anular. El término "sustituido," como se utiliza en la presente, significa que uno o más hidrógenos del átomo designado se reemplaza por una selección de los sustituyentes indicados, siempre que no se exceda la valencia normal de los átomos designados y que la sustitución resulte en un compuesto estable (es decir, un compuesto que pueda aislarse, caracterizarse y del que pueda evaluarse su actividad biológica). Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), se reemplazan luego 2 hidrógenos en el átomo. Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono aromático resulta en una conversión de -CH- a -C(=O)- y una pérdida de aromaticidad. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido por oxo es una piridona.

30 La expresión alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilbutilo o n-octilo.

35 Las expresiones alqueno y alquino se refieren a al menos grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada parcialmente insaturados que contienen de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etenilo, alilo, acetilenilo, propargilo, isoprenilo o hex-2-enilo. Preferiblemente, los grupos alqueno tienen uno o dos (más preferiblemente uno) enlaces dobles y los grupos alquino tienen uno o dos (más preferiblemente uno) enlaces triples.

Asimismo, los términos alquilo, alqueno y alquino se refieren a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por un átomo de halógeno (preferiblemente, F o Cl) tales como, por ejemplo, un grupo 2,2-tricloroetilo o trifluorometilo.

40 La expresión heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo, alqueno o alquino (por ejemplo, heteroalqueno, heteroalquino) en el cual uno o más (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de carbono han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo, boro, selenio, silicio o sulfuro (preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno). La expresión heteroalquilo también se refiere a un ácido carboxílico o a un grupo derivado de un ácido carboxílico tal como, por ejemplo, acilo, acilalquilo, alcoxycarbonilo, aciloxi, aciloxialquilo, carboxialquilamida, alquilcarbamoilalquilo, alquilcarbamoiloxialquilo, alquileidoalquilo o alcoxycarboniloxi.

45 Ejemplos de grupos heteroalquilo son grupos de las fórmulas -S-Y^a-L, -S-Y^a-CO-NR^aR^b, -Y^a-NR^c-CO-NR^aR^b, -Y^a-NR^c-CO-O-R^c, -Y^a-NR^c-CO-R^c, -Y^a-O-CO-NR^aR^b, -Y^a-CO-NR^aR^b, -O-Y^a-CO-NR^aR^b, -Y^a-NR^c-CO-L, -Y^a-L, -Y^a-O-CO-O-R^c, -Y^a-O-CO-R^c, R^c-O-Y^a, R^c-S-Y^a, R^a-N(R^b)-Y^a, R^c-CO-Y^a, R^c-O-CO-Y^a, R^c-CO-O-Y^a, R^c-CO-N(R^b)-Y^a, R^a-N(R^b)-CO-Y^a, R^c-SO-Y^a, R^c-SO₂-Y^a, -Y^a-NR^c-SO₂-NR^aR^b, -Y^a-SO₂-NR^aR^b, -Y^a-NR^c-SO₂-R^c, R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a, R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a, R^c-S-CO-Y^a, R^c-CO-S-Y^a, R^c-S-CO-N(R^b)-Y^a, R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a, R^c-S-CO-O-Y^a, R^c-O-CO-S-Y^a, R^c-S-CO-S-Y^a; siendo R^a un átomo de hidrógeno, un alquiloC₁-C₆, un alquenoC₂-C₆, un alquinoC₂-C₆, o está unido a R^b para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros; siendo R^b un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un alquenoC₂-C₆ o un alquinoC₂-C₆, o tomados junto con R^a para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros; siendo R^c un átomo de hidrógeno, un alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenoC₂-C₆ opcionalmente sustituido o un alquinoC₂-C₆ opcionalmente sustituido; siendo R^d un átomo de hidrógeno, un alquiloC₁-C₆, un alquenoC₂-C₆ o un alquinoC₂-C₆; siendo L un cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo o heteroaralquilo; y siendo Y^a un enlace, un grupo alquenoC₁-C₆, un alquenoC₂-C₆ o un alquinoC₂-C₆; conteniendo cada grupo heteroalquilo al menos un átomo de carbono y siendo posible que uno o más átomos de hidrógeno hayan sido reemplazados por átomos de flúor o

5 cloro. Ejemplos específicos de grupos heteroalquilo son metoxi, trifluorometoxi, epoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, terc-butiloxi, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropilmetilamino, metilaminometilo, etilaminometilo, diisopropilaminoetilo, éter de enol, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilo, propionilo, butiriloxi, acetiloxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isobutirilamino-metilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y N-metilcarbamoilo. Otros ejemplos de grupos heteroalquilo son grupos nitrilo, isonitrilo, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato y alquilnitrilo. Un ejemplo de un grupo heteroalquilenilo es un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ o $-\text{CONH}-$.

10 La expresión cicloalquilo se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene uno más anillos (preferiblemente 1 o 2), que contienen 3 a 14 átomos de carbono anulares, preferiblemente de 3 a 10 (más preferiblemente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono anulares. En una realización, un grupo cíclico parcialmente insaturado tiene uno, dos o más enlaces dobles, tales como un grupo cicloalquilenilo. La expresión cicloalquilo se refiere también a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, CN o NO₂, por lo tanto, por ejemplo, por cetonas cíclicas tales como, por ejemplo ciclohexanona, 2-ciclohexanona o ciclopentanona. Otros ejemplos específicos de un grupo cicloalquilo es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, espiro [4,5]decanilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, decalinilo, biciclo[4.3.0]nonilo, tetralina, ciclopentil-ciclohexilo, fluorociclohexilo o ciclohex-2-enilo.

15 La expresión heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define anteriormente, en el cual uno o más (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de carbono anulares han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente, oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heterocicloalquilo tiene preferiblemente 1 o 2 anillos que contienen de 3 a 10 (más preferiblemente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos anulares. La expresión heterocicloalquilo se refiere también a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, CN o NO₂. Ejemplos son un grupo piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, urotropinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurilo o 2-pirazolinilo y también una lactama, una lactona, una imida cíclica y un anhídrido cíclico.

20 La expresión alquilocicloalquilo se refiere a un grupo que contiene tanto cicloalquilo como un grupo alquilo, alquilenilo o alquinilo de acuerdo con las definiciones anteriores, por ejemplo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilenilo, alquencilcicloalquilo y alquinilcicloalquilo. Un grupo alquilocicloalquilo preferiblemente contiene un grupo cicloalquilo que contiene uno o dos sistemas anulares que tienen de 3 a 10 (preferiblemente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono, y uno dos grupos alquilo, alquilenilo o alquinilo que tienen 1 o 2 a 6 átomos de carbono, estando los grupos cíclicos opcionalmente sustituidos.

25 La expresión heteroalquilocicloalquilo se refiere a un grupo alquilocicloalquilo, como se define anteriormente, en el cual uno o más (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de carbono anulares han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente, oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heteroalquilocicloalquilo preferiblemente contiene 1 o 2 sistemas anulares que tienen de 3 a 10 (preferiblemente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos anulares, y uno o dos grupos alquilo, alquilenilo, alquinilo o heteroalquilo que tienen 1 o 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos son alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilenilo, alquencilheterocicloalquilo, alquinilheterocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heteroalquilheterocicloalquilo y heteroalquilheterocicloalquilenilo, estando los grupos cíclicos opcionalmente sustituidos y saturados o mono, di o tri-insaturados.

30 La expresión arilo o Ar se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 (más preferiblemente 6) átomos de carbono anulares. La expresión arilo (o Ar) se refiere también a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, SH, NH₂, CN o NO₂. Ejemplos son un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, 2-fluorofenilo, anilino, 3-nitrofenilo o 4-hidroxifenilo.

35 La expresión heteroarilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen de 5 a 14 átomos anulares, preferiblemente de 5 a 10 (más preferiblemente 5 o 6) átomos anulares, y contiene uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 o 4) átomos anulares de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre (preferiblemente O, S o N). La expresión heteroarilo se refiere también a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, NH₂, =NH, CN o NO₂. Ejemplos son 4-piridilo, 2-imidazolilo, 3-fenilpirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, benzimidazolilo, piridazinilo, quinolinilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3'-bifurilo, 3-pirazolilo e isoquinolinilo.

40 La expresión aralquilo se refiere a un grupo que contiene tanto grupos arilo como alquilo, alquilenilo, alquinilo y/o cicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores, tales como, por ejemplo, grupos arilalquilo, arilalquilenilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquilenilo, alquilarilcicloalquilo y alquilarilcicloalquilenilo. Ejemplos específicos de aralquilos son tolueno, xileno, mesitileno, estireno, bencilo, cloruro, o-fluorotolueno, 1H-indeno, tetralina, dihidronaftaleno, indanona, fenilciclopentilo, cumeno, ciclohexilfenilo, fluoreno e indano. Un grupo aralquilo contiene uno o dos sistemas anulares aromáticos (1 o 2 anillos) que contienen de 6 a 10 átomos de carbono y uno o dos grupos alquilo, alquilenilo y/o alquinilo que contienen de 1 o 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo que contiene 5 o 6 átomos de carbono anulares.

La expresión heteroaralquilo se refiere a un grupo aralquilo como se define anteriormente en el cual uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo, boro o azufre (preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno), es decir, a grupos que contienen tanto grupos arilo como heteroarilo y también grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y/o heteroaralquilo y/o cicloalquilo y/o heterocicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores. Un grupo heteroaralquilo preferiblemente contiene uno o dos sistemas anulares aromáticos (1 o 2 anillos) que contienen 5 o 6 a 10 átomos de carbono anulares y uno o dos grupos alilo, alquenilo y/o alquinilo que contienen 1 o 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo que contiene 5 o 6 átomos de carbonos anulares, habiendo sido reemplazados 1, 2, 3 o 4 de dichos átomos de carbono cada uno independientemente de los otros por átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno.

Ejemplos de grupos heteroaralquilo son grupos arilheteroaralquilo, arilheterocicloalquilo, arilheterocicloalquenilo, arilalquilheterocicloalquilo, arilalquenilheterocicloalquilo, arilalquinilheterocicloalquilo, arilalquilheterocicloalquenilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroaralquilo, heteroarilheteroaralquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquenilo, heteroarilalquilcicloalquilo, heteroarilalquilheterocicloalquenilo, heteroarilheteroaralquilcicloalquilo, heteroarilheteroaralquilcicloalquenilo, heteroarilheteroaralquilcicloalquilo, heteroarilheteroaralquilheterocicloalquilo, siendo los grupos cíclicos saturados o mono, di o tri-insaturados. Ejemplos específicos son un grupo tetrahidroisoquinolinilo, benzoilo, 2- o 3-etilindolilo, 4-metilpiridino, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-, 3- o 4-carboxifenilalquilo.

Las expresiones cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroaralquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo se refieren a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno de dichos grupos han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, CN o NO₂.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por átomos de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, CN o NO₂. Esta expresión se refiere también a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados cada uno independientemente de los otros por grupos alquiloC₁-C₆ insustituido, alqueniloC₂-C₆ insustituido, alquiniloC₂-C₆ insustituido, heteroaralquiloC₁-C₆ insustituido, cicloalquiloC₃-C₁₀ insustituido, heterocicloalquiloC₂-C₉ insustituido, ariloC₆-C₁₀ insustituido, heteroariloC₁-C₉ insustituido, arilalquiloC₇-C₁₂ insustituido o heteroaralquilo C₂-C₁₁ insustituido.

Como se utiliza en la presente, una frase que define los límites de un rango de longitud tal como, por ejemplo, "de 1 a 5" significa cualquier número entero de 1 a 5, es decir, 1, 2, 3, 4 y 5. En otras palabras, cualquier rango definido por dos números enteros mencionados de manera explícita significa que comprende y divulga cualquier número entero que define dichos límites y cualquier número entero comprendido en dicho rango.

La presente invención también comprende todos los isótopos de los compuestos descritos. Isótopos son átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, tritio y deuterio son isótopos de hidrógeno. Ejemplos de isótopos de carbono son ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C.

El uso terapéutico de los compuestos de fórmula (I), sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables, y también formulaciones y composiciones farmacéuticas que contienen los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también se refiere al uso de dichos compuestos de fórmula (I) como ingredientes activos en la preparación o elaboración de un medicamento.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, una o más sustancias portadoras, excipientes y/o adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender, por ejemplo, uno o más de agua, soluciones amortiguadoras (por ejemplo, solución salina tamponada neutra o solución salina tamponada con fosfato), etanol, aceite mineral, aceite vegetal, dimetilsulfóxido, carbohidratos (por ejemplo, glucosa, manosa, sacarosa o dextranos), manitol, proteínas, adyuvantes, polipéptidos o aminoácidos tales como glicina, antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA o glutatona y/o conservantes. Asimismo, uno o más de otros ingredientes activos pueden (pero no necesariamente deben) incluirse en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con un agente antibiótico, antifúngico o antiviral, una antihistamina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antirreumático modificador de enfermedad, un fármaco citostático, un fármaco con actividad moduladora de músculo liso o mezclas de los anteriores.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para cualquier modo de administración apropiado, incluida, por ejemplo, la administración tópica (por ejemplo, transdérmica u ocular), oral, bucal, nasal, vaginal, rectal o parenteral. El término parenteral como se utiliza en la presente incluye inyección subcutánea, intradérmica, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, espinal, intracraneana, intratecal, intraocular, periocular, intraorbital, intrasinovial e intraperitoneal, así como también cualquier inyección o técnica de infusión similar. En determinadas realizaciones, se prefieren las composiciones en una forma adecuada para uso oral. Dichas formas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. En otra realización adicional, las composiciones que se proporcionan en la presente

pueden formularse como un liofilizado. Puede preferirse la formulación de administración tópica para determinadas afecciones (por ejemplo, en el tratamiento de afecciones de la piel tales como quemaduras o prurito).

5 Las composiciones para uso oral pueden comprender también uno o más componentes tales como agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y/o agentes conservantes con el fin proporcionar preparaciones atractivas y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo junto con excipientes fisiológicamente aceptables que son adecuados para la elaboración de comprimidos. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes (por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio), agentes granulantes y desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico), agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga) y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco). Los comprimidos pueden estar sin recubrimiento o pueden ser recubiertos por medio de técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida en un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material para el retraso en el tiempo tal como monoestearato o diestearato de glicerilo.

15 Las formulaciones para uso oral también pueden estar presentes en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina) o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite (por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva).

20 Las suspensiones acuosas contienen el ingrediente activo junto con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga); y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, fosfátidos naturales tales como lecitina, productos de condensación de óxido de etileno con ácidos grasos tales como estearato de polioxietileno, productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga tales como heptadecaetilenooxicetanol, productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como monooleato de sorbitán de polietileno). Las suspensiones acuosas también pueden comprender uno o más conservantes, por ejemplo, etilo o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

30 Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión de ingredientes activos en un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden agregarse agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y/o agentes saborizantes para proporcionar preparaciones agradables al paladar. Dichas suspensiones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

35 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por medio de la adición de agua proporcionan el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

40 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní), un aceite mineral (por ejemplo, parafina líquida) o una mezcla de los mismos. Agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales (por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto), fosfátidos naturales (por ejemplo, lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol), anhídridos (por ejemplo, monooleato de sorbitán) y productos de condensación de ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol con óxido de etileno (por ejemplo, monooleato de sorbitán de polioxietileno). Una emulsión puede comprender uno o más agentes edulcorantes y/o saborizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden comprender uno o más emolientes, conservantes, agentes saborizantes y/o agentes colorantes.

50 Los compuestos pueden formularse para la administración local o tópica, tal como para la aplicación tópica a la piel o membranas mucosas, como por ejemplo en el ojo. Las formulaciones para la administración tópica generalmente comprenden un vehículo tópico combinado con agentes activos, con o sin componentes opcionales adicionales. Los vehículos tópicos adecuados y los componentes adicionales se conocen bien en la técnica, y será evidente que la elección de un vehículo dependerá de la forma física y el modo de administración particular. Los vehículos tópicos incluyen agua; disolventes orgánicos tales como alcoholes (por ejemplo etanol o alcohol isopropílico) o glicerina; glicoles (por ejemplo, butileno, isopreno o propilenglicol, butileno, isopreno o propilenglicol); alcoholes alifáticos (por ejemplo, lanolina); mezclas de agua y disolventes orgánicos y mezclas de disolventes orgánicos tales como alcohol y glicerina; materiales en base a lípidos tales como ácidos grasos, acilgliceroles (incluidos aceites, tales como aceite mineral, y grasas de origen natural o sintético), fosfoglicéridos, esfingolípidos y ceras; materiales en base a proteínas tales como

- colágeno y gelatina; materiales en base a silicona (tanto no volátiles como volátiles); y materiales en base a hidrocarburos tales como microesponjas y matrices poliméricas. Una composición también puede incluir uno o más componentes adaptados para mejorar la estabilidad o efectividad de la formulación aplicada, tales como agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes de ajuste de la viscosidad, agentes gelificantes, conservantes, antioxidantes potenciadores de la penetración en la piel, humectantes y materiales de liberación sostenida. Ejemplos de dichos componentes se describen en Martindale--The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) y Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences. Las formulaciones pueden comprender microcápsulas, tales como microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas o nanocápsulas.
- Una formulación tópica puede prepararse en una variedad de formas físicas incluidos, por ejemplo, sólidos, pastas, cremas, espumas, lociones, geles, polvos, líquidos acuosos, emulsiones, pulverizadores o parches de piel. La apariencia física y viscosidad de dichas formas puede ser controlada por la presencia y cantidad de emulsionante y agente de ajuste de la viscosidad presentes en la formulación. Los sólidos son en general firmes y no vertibles y comúnmente se formulan como barras o tiras, o en forma particulada; los sólidos pueden ser opacos o transparentes y opcionalmente pueden contener disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que aumentan o mejoran la eficacia del producto final. Las cremas y lociones generalmente son similares entre sí y difieren generalmente en su viscosidad; tanto las lociones como las cremas pueden ser opacas, translúcidas o claras y a menudo contienen emulsionantes, disolventes y agentes de ajuste de la viscosidad, así como también humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que aumentan o mejoran la eficacia del producto final. Los geles pueden prepararse con un rango de viscosidades, desde espeso o de alta viscosidad hasta fino o de baja viscosidad. Estas formulaciones, como las de lociones o cremas, también pueden contener disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que aumentan o mejoran la eficacia del producto final. Los líquidos son más finos que las cremas, lociones o geles y a menudo no contienen emulsionantes. Los productos tópicos líquidos a menudo contienen disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que aumentan o mejoran la eficacia del producto final.
- Emulsionantes adecuados para su uso en formulaciones tópicas incluyen, a modo no taxativo, emulsionantes iónicos, alcohol cetearílico, emulsionantes no iónicos como oleil éter de polioxietileno, estearato PEG-40, cetearith-12, cetearith-20, cetearith-30, alcohol cetearith, estearato PEG-100 y estearato de glicerilo. Los agentes de ajuste de la viscosidad adecuados incluyen, a modo no taxativo, coloides protectores o gomas no iónicas tales como hidroxietilcelulosa, goma xantano, silicato de aluminio y magnesio, sílice, cera microcristalina, cera de abejas, parafina y palmitato de cetilo. Una composición en gel puede formarse por medio de la adición de un agente gelificante tal como quitosano, metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, policuaternios, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero o glicirricinato amoniaco. Surfactantes adecuados incluyen, a modo no taxativo, surfactante no iónicos, anfotéricos, iónicos y aniónicos. Por ejemplo, pueden utilizarse uno o más de copoliol de dimeticona, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, lauramida DEA, cocamida DEA y cocamida MEA, oleil betaína, cocamidopropil fosfatidil PG-cloruro de diamonio y lauret sulfato de amonio en las formulaciones tópicas.
- Conservantes adecuados incluyen, a modo no taxativo, agentes antimicrobianos tales como metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, ácido benzoico y formaldehído, así como también estabilizadores físicos y antioxidantes tales como vitamina E, ascorbato de sodio/ácido ascórbico y propil galato. Humectantes adecuados incluyen, a modo no taxativo, ácido láctico y otros ácidos de hidróxido y sus sales, glicerina, propilenglicol y butilenglicol. Emolientes adecuados incluyen alcohol de lanolina, lanolina, derivados de lanolina, colesterol, vaselina, isoestearil neopentanoato y aceites minerales. Fragancias y colores adecuados incluyen, a modo no taxativo, Rojo FD&C No. 40 y Amarillo FD&C No. 5. Otros ingredientes adicionales adecuados que pueden incluirse en una formulación tópica incluyen, a modo no taxativo, abrasivos, absorbentes, agentes antiaglomerantes, agentes antiespumantes, agentes antiestáticos, astringentes (por ejemplo, hamamelis, alcohol y extractos de hierbas tales como extracto de manzanilla), aglutinantes/excipientes, agentes amortiguadores, agentes quelantes, agentes de formación de películas, agentes de acondicionamiento, propelentes, agentes bloqueadores de la luz, agentes de ajuste de pH y protectores.
- Un ejemplo de un vehículo tópico adecuado para la formulación de un gel es: hidroxipropilcelulosa (2,1%); 70/30 alcohol isopropílico/agua (90,9%); propilenglicol (5,1%); y Polisorbato 80 (1,9%). Un ejemplo de un vehículo tópico adecuado para la formulación de una espuma es: alcohol cetílico (1,1%); alcohol estearílico (0,5%); Cuaternio 52 (1,0%); propilenglicol (2,0%); Etanol 95 PGF3 (61,05%); agua desionizada (30,05%); propelente de hidrocarburo P75 (4,30%). Todos los porcentajes son en peso.
- Modos típicos de administración para composiciones tópicas incluyen aplicación usando los dedos; aplicación usando un aplicador físico tal como una tela, tejido, hisopo, tira o cepillo; pulverización (incluida pulverización con nebulizador, aerosol o espuma); aplicación en gotas; aspersion; remojo; y enjuague. También pueden utilizarse vehículos de liberación controlada y pueden formularse composiciones para la administración transdérmica como un parche transdérmico.
- Una composición farmacéutica puede formularse como formulaciones de inhalación, incluidos pulverizadores, nebulizadores o aerosoles. Dichas formulaciones son particularmente útiles para el tratamiento del asma y otras

afecciones respiratorias. Para formulaciones de inhalación, los compuestos que se proporcionan en la presente pueden administrarse por medio de cualquier método de inhalación conocido por los expertos en la técnica. Dichos métodos y dispositivos de inhalación incluyen, a modo no taxativo, inhaladores de dosis medida con propelentes tales como CFC o HFA o propelentes que son fisiológica y ambientalmente aceptables. Otros dispositivos adecuados son inhaladores operados por la respiración, inhaladores en polvo seco de dosis múltiple y nebulizadores en aerosol. Las formulaciones en aerosol para utilizar en el método de la presente generalmente incluyen propelentes, surfactantes y codisolventes y pueden rellenarse en recipientes de aerosol convencionales que son cerrados por medio de una válvula de medición adecuada.

Las composiciones para inhalación pueden comprender composiciones líquidas o en polvo que contienen el ingrediente activo que son adecuadas para nebulización y uso intrabronquial, o composiciones en aerosol administradas por medio de una unidad en aerosol dispensadora de dosis medidas. Las composiciones líquidas adecuadas comprenden el ingrediente activo en un disolvente para inhalación farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, solución salina isotónica o agua bacteriostática. Las soluciones se administran por medio de una bomba o dispensador de spray para nebulización que actúa por presión, o por cualquier otro medio convencional para hacer que la cantidad de dosis requerida de la composición líquida sea inhalada hacia los pulmones del paciente. Las formulaciones adecuadas, en donde el portador es un líquido, para la administración como, por ejemplo, un spray nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

Las formulaciones o composiciones adecuadas para la administración nasal, en donde el portador es un sólido, incluyen un polvo grueso que contiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrones que se administra del modo en el que se administra el rapé (es decir, mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal sosteniendo el recipiente del polvo a la altura de la nariz). Composiciones en polvo adecuadas incluyen, a modo de ilustración, preparaciones en polvo del ingrediente activo completamente mezclado con lactosa u otros polvos inertes aceptables para la administración intrabronquial. Las composiciones en polvo pueden administrarse por medio de un dispensador en aerosol o que esté recubierto en una cápsula rompible que puede ser insertada por el paciente en un dispositivo que perfora la cápsula y expulsa el polvo en una corriente continua adecuada para la inhalación.

Las composiciones farmacéuticas también pueden prepararse en forma de supositorios (por ejemplo, para la administración rectal). Dichas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como formulaciones de liberación sostenida (es decir, una formulación tal como una cápsula que realiza una liberación lenta del modulador después de la administración). Dichas formulaciones en general pueden prepararse utilizando una tecnología bien conocida y administrarse por medio de, por ejemplo, implantación oral, rectal o subcutánea, por medio de implantación en el sitio objetivo deseado. Los portadores para uso en de dichas formulaciones son biocompatibles y también pueden ser biodegradables; preferiblemente, la formulación proporciona un nivel relativamente constante de liberación del modulador. La cantidad de modulador contenido en una formulación de liberación sostenida depende de, por ejemplo, el sitio de implantación, la velocidad y duración esperada de liberación y la naturaleza de la afección que debe tratarse o prevenirse.

Para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por BK o análogos de la misma, la dosis del compuesto biológicamente activo de acuerdo con la invención puede variar dentro de límites amplios y puede ajustarse a requisitos individuales. Los compuestos activos de acuerdo con la presente invención en general se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva. Las dosis preferidas están en el rango de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día (aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día). La dosis diaria puede administrarse como una dosis única o en una pluralidad de dosis. La cantidad de ingrediente activo que se combina con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Las formas de dosificación unitaria en general contienen entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.

Se comprenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y velocidad de excreción, combinación de fármacos (es decir, otros fármacos que estén siendo utilizados para tratar al paciente) y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

Los compuestos preferidos de la invención tendrán determinadas propiedades farmacológicas. Dichas propiedades incluyen, a modo no taxativo, biodisponibilidad oral, de forma tal que las formas de dosificación oral preferidas descritas anteriormente puedan proporcionar niveles terapéuticamente efectivos del compuesto *in vivo*.

Pueden utilizarse 8-(heteroarilmetoxi)quinolinas proporcionadas en la presente como agonistas o (preferiblemente) antagonistas de los receptores B2 de BK en una variedad de aplicaciones, tanto *in vitro* como *in vivo*. Pueden utilizarse antagonistas del receptor B2 de acuerdo con la presente invención para inhibir la unión de los ligandos del receptor B2 de BK (por ejemplo, BK) al receptor B2 de BK *in vitro* o *in vivo*. Los moduladores del receptor B2 de BK que se

proporcionan en la presente preferiblemente se administran a un paciente (por ejemplo, un humano) oralmente o tópicamente, y están presentes dentro de al menos un fluido o tejido corporal del paciente mientras modulan la actividad del receptor B2 de BK.

5 Los moduladores del receptor B2 de BK de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o prevención y/o profilaxis de afecciones o enfermedades que son sensibles a la modulación del receptor B2 de BK, incluidos trastornos de la piel; enfermedades oculares; enfermedades de oído; enfermedades de boca, garganta y respiratorias; enfermedades gastrointestinales; enfermedades de hígado, vesícula y páncreas; enfermedades del tracto urinario y riñón; enfermedades de los órganos genitales masculinos y órganos genitales femeninos; enfermedades del sistema endocrino; enfermedades metabólicas; enfermedades cardiovasculares; enfermedades de la sangre; enfermedades linfáticas; trastornos del sistema nervioso central; trastornos cerebrales; enfermedades del sistema musculoesquelético; enfermedades alérgicas; dolor; enfermedades infecciosas; enfermedades inflamatorias; lesiones; trastornos inmunológicos; cánceres; enfermedades hereditarias; edema o síndrome de extravasación capilar, y para su uso en una metodología específica. Los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan, según la presente invención, en forma de un agente de diagnóstico o para la elaboración del mismo, por lo cual dicho agente de diagnóstico es para el diagnóstico de las enfermedades y afecciones que pueden ser tratadas por los compuestos de la presente invención para fines terapéuticos como se divulga en la presente.

A continuación se especifican las diversas enfermedades y afecciones que son sensibles a la modulación del receptor B2 de BK y el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención en metodologías y diagnósticos específicos.

20 Trastornos de la piel: En la presente solicitud, la expresión "trastornos de la piel" comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como envejecimiento de la piel, eflorescencias de la piel incluidas úlceras por presión, úlceras por decúbito, piel irritada, sensible y disestética, eritema, erupción, edema de piel, psoriasis, eczema, liquen, infecciones de la piel bacterianas, virales, fúngicas e inducidas por parásitos, incluidos forúnculos, abscesos, flemón, erisipelas, foliculitis e impétigo, piojos, sarna y herpes simple, acné, exantema, dermatitis incluida dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto (Scholzen. T.E.: Luger. T.A. Exp Dermatol. 2004; 13 Suppl 4:22-6), neurodermatitis, daño por radiación, quemaduras solares, prurito, picazón, urticaria (EP0622361; Frigas, E.; Park, M. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2006, 26, 739-51; Luquin, E.; Kaplan, A. P.; Ferrer, M. Clin. Exp. Allergy 2005, 35, 456-60; Kaplan, A. P.; Greaves, M. W. J. Am. Acad. Dermatol. 2005, 53, 373-88; quiz 389-92), psoriasis, micosis, ulceración de tejido, epidermolísis bullosa, heridas incluida la curación anormal de heridas, quemaduras (Nwariaku, F. E.; Sikes, P. J.; Lightfoot, E.; Mileski, W. J.; Baxter, C. Burns 1996, 22, 324-7; Neely, A. N.; Imwalle, A. R.; Holder, I. A. Burns 1996, 22, 520-3), quemadura por frío, inflamación de la piel y edema causados por venenos, alopecia, escama del cabello, callos, verrugas y panadizo.

35 Enfermedades oculares: En la presente solicitud, el término "enfermedades oculares" comprende, a modo no taxativo, trastornos inflamatorios tales como escleritis, conjuntivitis, quemosis, iritis, iridociclitis, uveítis, coriorretinitis, así como también trastornos tales como enfermedades circulatorias retinocoroidales, infecciones oculares bacterianas, conjuntivitis inespecífica e irritaciones oculares, retinopatía de premadurez, vitreoretinopatía proliferativa, degeneración macular (incluida regeneración macular asociada con la edad e incluidas tanto las formas húmedas como las formas secas), enfermedades de la córnea incluido el rechazo de injerto de córnea, lesión de la córnea, cicatrices de la córnea, ulceración de la córnea, opacidad de la córnea, queratocono, glaucoma (preferiblemente glaucoma de ángulo abierto), miopía, hipertensión ocular, daño de los vasos oculares, angiogénesis, fibrosis ocular (por ejemplo, fibrosis subcapsular anterior, opacidades subcapsulares posteriores, opacidades capsulares posteriores, opacidad de la córnea después de cirugía láser, cicatrices subconjuntivales después de cirugía de glaucoma), vitreoretinopatía proliferativa (PVR), infecciones oculares bacterianas incluidos orzuelos y ptilosis.

45 Enfermedades del oído: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades de oído" comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como la enfermedad de Meniere, inflamación del oído medio, inflamación del canal auditivo externo y pérdida de la audición aguda.

50 Enfermedades de la boca y garganta y respiratorias: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades de la boca y garganta y respiratorias" comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como inflamación de la mucosa oral y encías, incluidas afta y estomatitis, parodontitis, epiglotitis, faringitis, laringotraqueítis, tonsilitis, resfrío común, angina, rinitis incluida rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica crónica, rinorrea, sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis o sinusitis que es un elemento seleccionado del grupo que consiste en sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica y sinusitis etmoidal, frontal, maxilar o esfenoidal, expectoración, pneumoconiosis de cualquier tipo o génesis, incluida por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, siderosis, silicosis, tabacosis y, en particular, bisinosis, bronquitis, tos, traquitis, congestión, neumonía, infiltrado pulmonar eosinofílico, neumonía eosinofílica crónica, fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares fibróticas, enfermedad de pulmón fibrótica asociada con tratamiento, por ejemplo asociada con radiación, metotrexato, quimioterapia, amiodarona o nitrofurantoína, sarcoidosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asma de cualquier tipo (Akbari, A. M.; Wirth, K. J.; Scholkens, B. A. Immunopharmacology 1996, 33, 238-42; WO 00/75107 A2), etiología, o patogénesis, o asma que es un elemento seleccionado del grupo de asma atópica, asma no atópica, asma alérgica y no alérgica, asma extrínseca causada por factores ambientales, asma intrínseca causada por malestar patofisiológico, asma bronquial, asma mediada por IgE, asma esencial y asma esencial de causas desconocidas o no aparentes, asma verdadera, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional, asma infectiva causado por infección bacteriana, fúngica, de protozoarios o

5 viral, asma incipiente, síndrome de los niños pequeños de respiración con silbido, hiperreactividad bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que se caracteriza por obstrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias resultante de otra terapia de fármacos, disnea, lesión alveolar hiperóxica, enfisema pulmonar, pleuresía, tuberculosis, exposición a alta altitud, es decir, mal de las alturas agudo y preferiblemente edema pulmonar de alta altitud (EPAA).

10 Enfermedades gastrointestinales: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades gastrointestinales" comprende, a modo no taxativo, trastornos incluidos esofagitis, gastritis, estómago irritable, úlcera gástrica y duodenal, íleo, intestino irritable, enfermedades inflamatorias intestinales incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, enteritis, gastro y colopatía hipertensiva, colitis, peritonitis, apendicitis, rectitis, hemorragia gastrointestinal causada por hipertensión portal, circulación colateral o hiperemia, síndrome de evacuación postgastrectomía, molestias de digestión, diarrea, hemorroides, helmintiasis, cólico abdominal y cólico de partes del sistema gastrointestinal.

15 Enfermedades de hígado, vesícula y páncreas (Cugno, M.; Salemo, F.; Nussberger, J.; Bottasso, B.; Lorenzano, E.; Agostoni, A. Clin. Sci. (long) 2001, 101, 651-7; WO 01/56995 A1; EP0797997 B1; Wirth, K. J.; Bickel, M.; Hropot, M.; Gunzler, V.; Heitsch, H.; Ruppert, D.; Scholkens, B. A. Eur. J. Pharmacol. 1997, 337, 45-53]: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades de hígado y vesícula" comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como hepatitis, cirrosis hepática, fibrosis hepática (por ejemplo, debido a infecciones virales (VHB/VHC) toxinas (alcohol), hígado graso, estasis biliar, hipoxia), hipertensión portal, síndrome hepatorenal, edema hepatogénico, colangitis, colecistitis, pancreatitis aguda y crónica y cólico biliar.

20 Enfermedad del tracto urinario y riñón: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades del tracto urinario y riñón" comprende, a modo no taxativo, infecciones del tracto urinario tales como cistitis aguda o crónica, cistitis intersticial (Campbell, D. J. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2001, 28, 1060-5; Meini, S.; Patacchini, R.; Giuliani, S.; Lazzeri, M.; Turini, D.; Maggi, C. A.; Lecci, A. Eur. J. Pharmacol. 2000, 388, 177-82; Zuraw, B. L.; Sugimoto, S.; Parsons, C. L.; Hugli, T.; Lotz, M.; Koziol, J. J. Urol. 1994, 152, 874-8; Rosamilia, A.; Clements, J. A.; Dwyer, P. L.; Kende, M.; Campbell, D. J. J. Urol. 1999, 162, 129-34), vejiga irritable, vejiga hiperactiva (WO 2007003411 A2), incontinencia, incluida a modo no taxativo, incontinencia por estrés, de urgencia y refleja, hiperplasia de próstata benigna (Srinivasan, D.; Kosaka, A.H.; Daniels, D.V.; Ford, A.P.; Bhattacharya, A. Eur J Pharmacol. 2004, 504(3):155-67), uretritis, enfermedades renales inflamatorias incluidas glomerulonefritis, enfermedad glomerular del riñón, nefritis intersticial, pielonefritis, diuresis, proteinuria, natriuresis, calciuresis, trastornos de equilibrio de agua, trastornos de equilibrio de electrolitos, trastornos de equilibrio de base ácida y cólico renal, fibrosis renal y disfunción de aloinjerto renal crónica.

30 Enfermedades de los órganos genitales masculinos y los órganos genitales femeninos: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades de los órganos genitales masculinos y órganos genitales femeninos" comprende, a modo no taxativo, movilidad alterada de los espermatozoides, infertilidad masculina, orquitis, prostatitis, aumento de la próstata, mastitis, enfermedades pélvicas inflamatorias, infecciones y dolor vaginal, adnexitis, colpitis, chancro blando, sífilis, gonorrea síndrome de hiperestimulación de ovarios (Ujioka, T.; Matsuura, K.; Tanaka, N.; Okamura, H. Hum Reprod 1998 Nov;13(11):3009-15).

35 Enfermedades del sistema endocrino: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades del sistema endocrino" comprende, a modo no taxativo, trastornos y dolor menstrual, molestias del climaterio, emesis, contracciones uterinas prematuras, parto prematuro, endometriosis, endometritis, mioma.

40 Enfermedades metabólicas: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades metabólicas" comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como diabetes, incluida diabetes mellitus no dependiente de insulina, retinopatía diabética, edema macular diabético (Speicher, M. A.; Danis, R. P.; Criswell, M.; Pratt, L. Expert Opin. Emerg. Drugs 2003, 8, 239-50; Gao, B. B.; Clermont, A.; Rook, S.; Fonda, S. J.; Srinivasan, V. J.; Wojtkowski, M.; Fujimoto, J. G.; Avery, R. L.; Arrigg, P. G.; Bursell, S. E.; Aiello, L. P.; Feener, E. P. Nat. Med. 2007, 13, 181-8; Tranos, P. G.; Wickremasinghe, S. S.; Stangos, N. T.; Topouzis, F.; Tsinopoulos, I.; Pavesio, C. E. Surv. Ophthalmol 2004, 49, 470-90), nefropatía diabética y neuropatía diabética, resistencia a la insulina y ulceración diabética, enfermedades del proteo metabolismo y purina, tales como gota, y trastorno de lipometabolismo.

50 Enfermedades cardiovasculares: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades cardiovasculares" comprende, a modo no taxativo, trastornos que incluyen la permeabilidad vascular, vasodilatación, trastornos circulatorios periféricos, trastornos circulatorios arteriales incluido aneurisma aórtico, aneurisma aórtico abdominal, aneurisma aórtico cerebral, hipertensión e hipotensión asociada con sepsis, restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea, aterosclerosis incluida ruptura de la placa aterosclerótica (Fernando, A.N.; Fernando, L.P.; Fukuda, Y.; Kaplan, A.P. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Jul;289(1):H251-7) hemangioma, angiofibroma, trastornos venosos tales como trombosis, varicosidad, flebitis, tromboflebitis, flebotrombosis, cardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome carcinoide, angina pectoris, disritmias cardíacas, enfermedades cardíacas inflamatorias incluida endocarditis, pericarditis y pericarditis constrictiva, miocarditis, infarto del miocardio, síndrome de infarto postmiocardio, dilatación del ventrículo izquierdo, lesión de reperfusión post isquémica, shock y colapso incluido shock séptico, alérgico, post traumático y hemodinámico, embolia de líquido amniótico (Robillard, J.; Gauvin, F.; Molinaro, G.; Leduc, L.; Adam, A.; Rivard, G.E. Am J Obstet Gynecol. 2005 Oct;193(4):1508-12), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) incluido SIRS causado por bypass cardiopulmonar durante cirugía, sepsis y complicaciones internas y externas durante cirugía de

bypass cardiopulmonar (incluidos, a modo no taxativo, los efectos hemodinámicos adversos luego de reversión de heparina con sulfato de protamina (Pretorius, M.; Scholl, F.G.; McFarlane, J.A.; Murphey, L.J.; Brown, N.J..Clin Pharmacol Ther. 2005 nov; 78(5):477-85).

5 Enfermedades de la sangre: En la presente solicitud, la expresión “enfermedades de la sangre” comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como coagulación, coagulopatía intravascular diseminada, hemorragia, diátesis hemorrágica, hipercolesterolemia e hiperlipemia.

Enfermedades linfáticas: En la presente solicitud, la expresión “enfermedades linfáticas” como se utiliza en la presente comprende, a modo no taxativo, esplenomegalia, linfangitis, linfadenitis y adenoides hiperplásicos.

10 Trastornos del sistema nervioso central: En la presente solicitud, la expresión “trastornos del sistema nervioso central” comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como trastornos inflamatorios del sistema nervioso central incluida encefalitis, meningitis, encefalomielitis, meningoencefalitis; hidrocéfalo, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo de médula espinal, edema de médula espinal, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos incluida enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, neuritis y neuropatía periférica, depresiones, anorexia, ansiedad y esquizofrenia.

15 Trastornos cerebrales: En la presente solicitud, la expresión “trastornos cerebrales” comprende, a modo no taxativo, trastornos que incluyen el aumento nootrópico o de cognición, angiopatía amiloide cerebral, accidente cerebro-vascular, traumatismo de cráneo y cerebral, lesión cerebral traumática (Marmarou, A.; Guy, M.; Murphey, L.; Roy, F.; Layani, L.; Combal, J.P.; Marquer, C.; American Brain Injury Consortium J Neurotrauma 2005 Dec;22(12):1444-55) daño por calor cerebral, isquemia cerebral, hemorragia cerebral, edema cerebral post traumático y post isquémico, edema cerebral general, mal de las alturas agudo y preferiblemente edema cerebral de alta altitud (HACE), edema cerebral citotóxico, edema cerebral vasogénico, edema cerebral post-quirúrgico, edema cerebral asociado con enfermedades metabólicas, aumento de permeabilidad de la barrera sangre-cerebro o la barrera de tumor sangre-cerebro.

25 Enfermedades del sistema musculoesquelético: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades del sistema musculoesquelético" comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como trastornos musculoesqueléticos inflamatorios, artrosis, osteoartritis, osteoartritis, condroporosis luego de traumatismo articular o inmovilización relativamente larga de una articulación luego de lesiones de menisco o rótula o desgarro de ligamentos, artritis reumatoide de cualquier tipo, etiología, o patogénesis incluida artritis aguda, artritis gotosa aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis degenerativa, artritis infecciosa, artritis de Lyme, artritis proliferativa, artritis vertebral, artritis séptica, artritis psoriática, poliartritis crónica, reumatismo, síndrome de Sjogren, lumbalgia, espondilitis, espondilartrosis, espondilitis anquilosante, osteomielitis, esguince, tenosinovitis, resorción ósea inducida por inflamación, fractura o similar, osteoporosis, dolor y endurecimiento musculoesquelético, síndrome de disco espinal.

30 Trastornos alérgicos: En la presente solicitud, la expresión “trastornos alérgicos” comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como reacciones alérgicas generales, alergia a alimentos, shock anafiláctico, hipersensibilidad de contacto alérgico, reacciones de piel alérgicas, asma alérgica, conjuntivitis vernal y rinitis alérgica estacional o crónica (Summers, C.W.; Pum-phrey, R.S.; Woods, C.N.; McDowell, G.; Pemberton, P.W.; Arkwright, P.D. J Allergy Clin Immunol. 2008).

35 Dolor: En la presente solicitud, el término “dolor” comprende, a modo no taxativo, dolor mediado central y periféricamente, dolor vascular, dolor visceral, dolor mediado inflamatorio, dolor neurálgico, dolor referido, dolor nociceptivo, dolor refractario, dolor psicósomático, dolor agudo, tal como el dolor causado por una lesión aguda, traumatismo o cirugía de huesos, músculos, tejidos, tejido blando, órganos, dolor después de picaduras de insectos, síndrome de dolor post accidente cerebrovascular, dolor post quirúrgico, dolor asociado con enfermedades progresivas, dolor crónico, tal como el dolor causado por afecciones de dolor neuropático (incluido, a modo no taxativo, el síndrome de dolor regional complejo (WO 00/75107 A2; Yamaguchi-Sase, S.; Hayashi, I.; Okamoto, H.; Nara, Y.; Matsuzaki, S.; Hoka, S.; Majima, M. Inflamm. Res. 2003, 52, 164-9; Petersen, M.; Eckert, A. S.; Segond von Banchet, G.; Heppelmann, B.; Klusch, A.; Knifiki, K. D. Neuroscience 1998, 83, 949-59; Birklein, F.; Schmelz, M.; Schifter, S.; Weber, M. Neurology 2001, 57, 2179-84; Weber, M.; Birklein, F.; Neundorfer, B.; Schmelz, M. Pain 2001, 91, 251-7), causalgia, enfermedad de sudeck, distrofia simpática refleja), neuropatía periférica diabética, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, dolor asociado con cáncer, dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis (Bond, A. P.; Lemon, M.; Dieppe, P. A.; Bhoola, K. D. Immunopharmacology 1997, 36, 209-16; Cassim, B.; Naidoo, S.; Ramsaroop, R.; Bhoola, K. D. Immunopharmacology 1997, 36, 121-5; Calixto, J. B.; Cabrini, D. A.; Ferreira, J.; Campos, M. M. Pain 2000, 87, 1-5; Kaneyama, K.; Segami, N.; Sato, J.; Fujimura, K.; Nagao, T.; Yoshimura, H. J. Oral. Maxillofac. Surg. 2007, 65, 242-7), teno-sinovitis, gota, menstruación y angina, fibromialgia, dolor ocular, dolor de espalda, dolor de cabeza, cefalea histamínica, migraña (Ebersberger, A.; Ringkamp, M.; Reeh, P.W.; Handwerker, H.O. J Neurophysiol. 1997 Jun;77(6):3122-33), hiperalgesia y fiebre. Asimismo, los compuestos de la invención son útiles como agente analgésico para utilizar durante anestesia general o monitoreada.

55 Enfermedades infecciosas: En la presente solicitud, la expresión “enfermedades infecciosas” comprende, a modo no taxativo, enfermedades incluidas aquellas mediadas por bacterias, virus, hongos, parásitos, protozoarios, priones e infecciones microbianas. Particularmente, la presente invención es útil para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por *Streptococcus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Moracella*, *Haemophilus* y *Yersinia*.

- Ejemplos de infecciones bacterianas que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, enfermedades tales como peste, sepsis, tifo epidémico, envenenamiento por alimentos, tétanos, escarlatina, tos ferina, difteria. Ejemplos de infecciones virales que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, enfermedades tales como varicela y herpes zoster, SIDA, gripe, viruela y enfermedades de niños tales como sarampión, rubeola, paperas, poliomielitis anterior aguda. La presente invención es útil para el tratamiento de infecciones por protozoarios y parásitos causadas por *Schistosoma mansoni*, *Dermatofagoides farinae* y *Plasmodium* que induce la Malaria. Ejemplos de infecciones por priones que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, enfermedades tales como encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), enfermedad de Creutzfeldt Jacob y kuru.
- 5
- 10 Trastornos inflamatorios: En la presente solicitud, la expresión "trastornos inflamatorios" comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como reacción de fase aguda, inflamación local y sistémica e inflamación causada por otras enfermedades de cualquier tipo, etiología o patogénesis y causadas por dichas enfermedades inflamatorias especificadas dentro de esta solicitud.
- 15 Lesiones: En la presente solicitud, el término "lesiones" comprende, a modo no taxativo, traumatismos múltiples, traumatismo de cráneo, lesiones pulmonares, heridas internas y quirúrgicas.
- Trastornos inmunológicos: En la presente solicitud, la expresión "trastornos inmunológicos" comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como hiperestesia, trastornos autoinmunes, rechazo de injertos en transplante, toxicidad de transplante, inflamación granulomatosa / remodelación tisular, miastenia gravis, inmunosupresión, enfermedades complejas inmunes, superproducción y producción baja de anticuerpos, vasculitis.
- 20 Cánceres: En la presente solicitud, la expresión "cánceres" comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como cáncer de tumor sólido, incluido cáncer de mama, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer de pulmón de célula pequeña), cáncer de próstata, cánceres de la cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, faringe) esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, colon, recto, vesícula y pasajes biliares, páncreas, laringe, pulmón, huesos, osteosarcoma, tejido conjuntivo, cáncer de piel incluido el síndrome de Kaposi, melanoma y metástasis de piel, cáncer epidermoide, carcinoma de célula basal, cuello del útero, endometrio de corpus, cáncer de ovario, testículos, vesícula, uretra, riñón, ojo, cerebro y sistema nervioso central, pseudotumor cerebral, sarcoma, sarcoide, tiroide y otras glándulas endocrinas (incluidos, a modo no taxativo, tumores carcinoides), enfermedad de Hodgkin, linfomas de no Hodgkin, mieloma múltiple, tumores malignos hematopoyéticos incluida leucemia y linfomas incluido linfocíticos, granulocíticos y monocíticos, invasión de tumor, metástasis, ascitis, crecimiento de tumor y angiogénesis.
- 25
- 30 Enfermedades hereditarias: En la presente solicitud, la expresión "enfermedades hereditarias" comprende, a modo no taxativo, trastornos tales como angioedema hereditario (Davis, A. E. et al., 3rd Transfus. Apher. Sci. 2003, 29, 195-203; Zuraw, B. L. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2006, 26, 691-708; Bas, M. et al. Allergy 2006, 61, 1490-2) y edema angioneurótico, condrocalcinosis, enfermedad de Huntington, mucoviscidosis.
- 35 Edema: En la presente solicitud, el término "edema" comprende, a modo no taxativo, edema general y edema causado por inflamación, otros fármacos, por ejemplo, angioedema inducido por fármacos (Mathelier-Fusade, P. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2006, 30, 19-23; Finley, C. J. et al. Am. J. Emerg. Med 1992, 10, 550-2; Bielory, L. et al. Allergy Proc. 1992, 13, 85-7), infección, quemaduras, lesiones, traumatismo, quemadura por frío, cirugía, distorsiones, fracturas, exposición a altitudes altas (por ejemplo edema pulmonar de alta altitud (HAPE) y edema cerebral de alta altitud (HACE), enfermedades hereditarias, autoinmunes y otras enfermedades y trastornos, particularmente, a modo no taxativo, los trastornos especificados en la presente solicitud.
- 40
- 45 Síndromes de extravasación capilar: En la presente solicitud, la expresión "síndromes de extravasación capilar" comprende, a modo no taxativo, síndrome de extravasación capilar en sepsis (Marx, G. Eur J Anaesthesiol. 2003 20(6):429-42; Traber, D.L. Crit Care Med 2000, 28(3):882-3), quemadura (Jonkam, C.C.; Enkhbaatar, P.; Nakano, Y.; Boehm, T.; Wang, J.; Nussberger, J. Esehie, A.; Traber, L.D.; Herndon, D.; Traber, D.L.. Shock. 2007 Dec;28(6):704-9), alergia, afecciones inducidas por fármacos/toxinas, transplante de órganos y terapia con citoquina y IL-2.
- 50 Metodología y diagnóstico: Los compuestos de la invención pueden etiquetarse por medio isótopos, marcadores de fluorescencia o luminiscencia, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, cualquier otra etiqueta de afinidad como nanocuerpos, aptámeros, péptidos, etc., enzimas o sustratos de enzimas. Estos compuestos etiquetados de la presente invención son útiles para graficar la ubicación de los receptores de bradiquinina *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* e *in situ* (por ejemplo, en secciones de tejido por medio de autorradiografía) y como radiotrazadores para imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión de protones simple (SPECT) y similares para caracterizar dichos receptores en sujetos vivos u otros materiales.
- 55 La presente invención se refiere a métodos para alterar la actividad de la transducción de señales o receptores de bradiquinina *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención y derivados etiquetados de los mismos pueden utilizarse como estándar y reactivo para determinar la capacidad de un agente farmacéutico potencial de unirse con el receptor B2 de BK.
- La presente invención también proporciona métodos para localizar o detectar un receptor B2 de BK en un tejido, preferiblemente una sección de tejido, implicando dichos métodos poner en contacto la muestra de tejido que contiene

el receptor B2 de BK con un compuesto etiquetado de forma detectable de acuerdo con la presente invención en condiciones que permiten la unión del compuesto con el receptor B2 de BK y detectar el compuesto unido. Dichos métodos y sus condiciones respectivas son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, el ensayo de unión de radioligandos divulgado en el ejemplo 754.

5 La presente invención también proporciona métodos de inhibición de la unión de BK o cualquier otro ligando de receptor B2 a un receptor B2 de BK, implicando dichos métodos poner en contacto una solución que contiene un antagonista del receptor B2 de BK divulgado en la presente con células que expresan el receptor B2 de BK en condiciones y en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la unión de BK o cualquier otra sustancia con el receptor B2 de BK. Dichos métodos y sus condiciones respectivas son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, el ensayo de movilización de calcio divulgado en el ejemplo 755.

10 La presente invención proporciona también métodos para tratar pacientes que sufren de afecciones sensibles a la modulación del receptor B2 de BK como se menciona anteriormente. Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" comprende tanto tratamiento modificador de enfermedad como tratamiento sintomático, cualquiera de los cuales puede ser profiláctico (es decir, antes del inicio de los síntomas, con el fin de evitar, retrasar o reducir la gravedad de los síntomas) o terapéutico (es decir, después del inicio de los síntomas, con el fin de reducir la gravedad y/o duración de los síntomas). Una afección es "sensible a la modulación del receptor B2 de BK" si la modulación de la actividad del receptor B2 de BK resulta en el alivio de la afección o un síntoma de la misma. Los pacientes pueden incluir, a modo no taxativo, primates (especialmente humanos), animales de compañía domesticados (tales como perros, gatos, caballos) y ganado (tal como terneros, cerdos u ovejas), con dosificaciones como se describen en la presente.

15 La presente invención también prevé que los compuestos de acuerdo con la invención se utilicen como agente de diagnóstico o para la elaboración de un agente de diagnóstico, por lo cual dicho agente de diagnóstico sirve para el diagnóstico de las enfermedades y afecciones que pueden ser tratadas por los compuestos de la presente invención con fines terapéuticos como se divulga en la presente.

20 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención tienen propiedades mejoradas en comparación con antagonistas del receptor B2 de BK conocidos en la técnica, especialmente, selectividad mejorada, baja toxicidad, baja interacción entre fármacos, biodisponibilidad mejorada (especialmente con respecto a administración oral), estabilidad metabólica mejorada, estabilidad mejorada en ensayo de degradación microsomal y solubilidad mejorada.

25 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, de los cuales pueden tomarse características, realizaciones y ventajas adicionales de la presente invención.

EJEMPLOS

Preparación de compuestos:

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diferentes formas bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse utilizando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o variaciones de los mismos según comprenderán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, a modo no taxativo, los métodos descritos más adelante. Cada una de las referencias citadas más adelante se incorpora a la presente a modo de referencia.

Las abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos son las siguientes:

40 ACN es acetonitrilo

BK es bradiquinina

BSA es albúmina de suero bovino

cpm es recuentos por minuto

DCM es diclorometano

45 DIBAL es hidruro de diisobutilaluminio

DIPEA es etil-diisopropil-amina

DMF es dimetilformamida

DMSO es dimetilsulfóxido

EA es acetato de etilo

50 ELISA es ensayo inmunoabsorbente enlazado a enzimas

HBTU es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-(bis-dimetilamino-metileno)-oxonio;

HBSS es solución salina equilibrada de Hanks

HOAc es ácido acético glacial

HPLC es cromatografía líquida de alto rendimiento

5 LDA es diisopropilamida de litio

NMP es 1-metil-pirrolidin-2-ona

Pd(OAc)₂ es acetato de paladio (II)

PBS es solución salina tamponada con fosfato

PIPES es ácido piperazina-N,N-bis(2-etanosulfónico)

10 p-TsOH es ácido tolueno-4-sulfónico

TA es temperatura ambiente

THF es tetrahidrofurano

THP es tetrahidropiraniolo

TFA es trifluoroacetato o ácido trifluoroacético

15 WSC es (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida clorhidrato

Pd(dppf)Cl₂ es (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II)-DCM

Los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 1 son ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺	Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
1.		385,5	6.		518,9
2.		456,6	7.		345,0
3.		518,9	8.		345,0
4.		401,0	9.		443,4
5.		385,3	10.		414,3

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
11.		555,1
12.		485,3
13.		457,1
14.		497,4

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
15.		415,2
16.		444,2
17.		458,5
18.		457,3
19.		471,5

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺	Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
20.		461,9	25.		457,3
21.		417,0	26.		483,3
22.		386,0	27.		471,5
23.		469,5	28.		397,3
24.		469,5	29.		457,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
30.		469,2
31.		471,3
32.		532,2
33.		484,4
34.		559,5

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
35.		497,4
36.		471,4
37.		429,2
38.		417,2
39.		439,8

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
40.		239,6
41.		466,2
42.		483,3
43.		449,1
44.		403,6

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
45.		399,8
46.		457,3
47.		466,1
48.		417,7
49.		480,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
50.		480,2
51.		402,1
52.		483,4
53.		497,2
54.		457,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
55.		494,2
56.		494,3
57.		480,3
58.		399,3
59.		399,4

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
60.		460,0
61.		470,2
62.		470,5
63.		465,4
64.		479,6

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
65.		479,5
66.		482,1
67.		556,3
68.		542,2
69.		409,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
70.		416,4
71.		416,5
72.		480,2
73.		474,2
74.		522,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
75.		494,2
76.		400,2
77.		457,3
78.		413,6
79.		385,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
80.		536,9
81.		508,4
82.		399,4
83.		449,2
84.		399,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
85.		416,6
86.		451,3
87.		437,2
88.		399,1
89.		423,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
90.		478,2
91.		417,7
92.		440,3
93.		425,2
94.		417,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
95.		455,1
96.		469,6
97.		483,4
98.		469,6
99.		402,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
100.		434,5
101.		449,3
102.		469,1
103.		462,3
104.		404,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
105.		491,1
106.		477,0
107.		463,1
108.		436,1
109.		454,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
110.		519,1
111.		482,2
112.		468,1
113.		464,2
114.		451,4

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
115.		423,2
116.		477,1
117.		463,0
118.		479,1
119.		465,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
120.		488,3
121.		436,2
122.		450,4
123.		463,5
124.		400,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
125.		435,2
126.		471,3
127.		421,2
128.		467,2
129.		465,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
130.		463,1
131.		481,2
132.		474,0
133.		480,1
134.		494,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
135.		516,0
136.		530,1
137.		409,3
138.		395,2
139.		409,5

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
140.		437,2
141.		515,2
142.		481,4
143.		433,6
144.		454,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
145.		468,1
146.		482,1
147.		496,1
148.		399,1
149.		385,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
150.		508,1
151.		413,5
152.		514,1
153.		494,3
154.		437,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
155.		407,1
156.		480,1
157.		395,1
158.		495,2
159.		455,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
160.		427,1
161.		441,1
162.		469,6
163.		483,6
164.		530,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
165.		514,0
166.		442,1
167.		466,0
168.		498,0
169.		514,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
180.		492,0
181.		450,1
182.		436,1
183.		466,0
184.		415,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
185.		401,0
186.		359,0
187.		427,0
188.		377,0
189.		478,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
190.		467,1
191.		481,1
192.		451,0
193.		464,1
194.		520,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
195.		458,1
196.		466,2
197.		456
198.		479,2
199.		480,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
200.		478,1
201.		494,2
202.		457,0
203.		477,9
204.		466,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
205.		450,0
206.		452,1
207.		510,2
208.		492,2
209.		478,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
210.		478,2
211.		464,1
212.		508,2
213.		494,2
214.		456,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
215.		440
216.		419,1
217.		482,0
218.		496,2
219.		482,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
220.		534,2
221.		520,2
222.		478,1
223.		479,1
224.		492,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
225.		478,1
226.		480,1
227.		466,1
228.		508,1
229.		494,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
230.		514,1
231.		500,1
232.		492,2
233.		506,2
234.		492,1

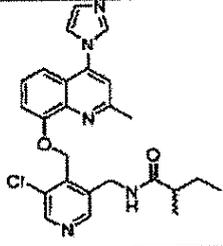
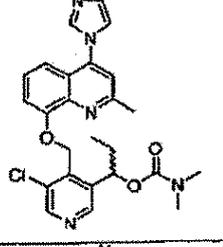
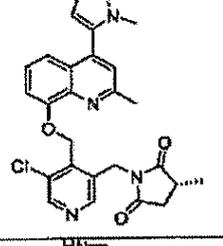
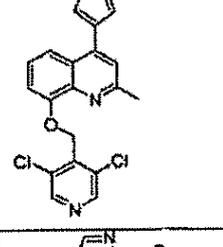
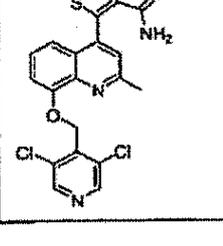
Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
235.		506,1
236.		508,2
237.		521,2
238.		478,1
239.		493,0

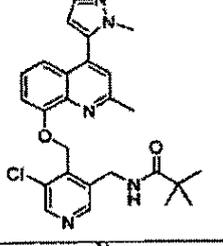
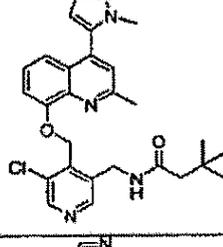
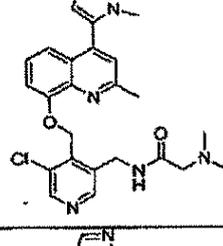
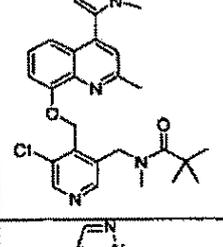
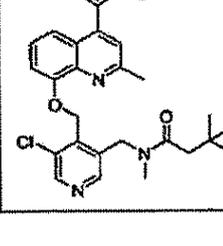
Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
240.		494,1
241.		480,1
242.		480,0
243.		493,0
244.		507,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
245.		480,0
246.		414,0
247.		480,9
248.		480,9
249.		494,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
250.		431,9
251.		494,0
252.		478,1
253.		464,1
254.		492,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
255.		492,1
256.		506,1
257.		492,1
258.		450,0
259.		533,9

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
260.		464,1
261.		480,0
262.		490,0
263.		384,0
264.		445,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
265.		478,1
266.		492,1
267.		479,0
268.		492,1
269.		506,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
270.		493,1
271.		506,1
272.		504,3
273.		490,1
274.		556,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
275.		542,2
276.		518,2
277.		504,1
278.		453,0
279.		520,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
280.		506,2
281.		538,1
282.		524,1
283.		427,0
284.		481,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
285.		481,1
286.		478,1
287.		476,1
288.		410,0
289.		419,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
290.		476,1
291.		490,1
292.		444,1
293.		479,1
294.		492,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
295.		478,1
296.		520,2
297.		478,1
298.		435,0
299.		462

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
300.		418,0
301.		433,9
302.		447,9
303.		448,9
304.		484,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
305.		526,1
306.		512,1
307.		518,2
308.		504,2
309.		500,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
310.		478,1
311.		505,1
312.		505,1
313.		518,1
314.		191,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
315.		524,1
316.		432,9
317.		465,1
318.		464,1
319.		437,9

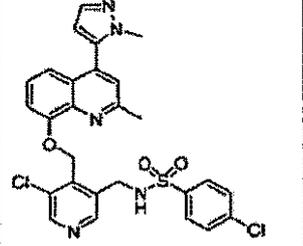
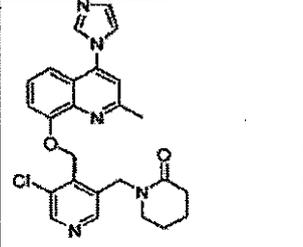
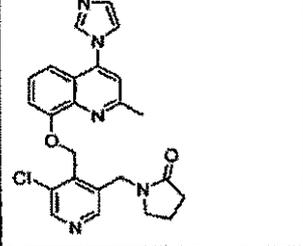
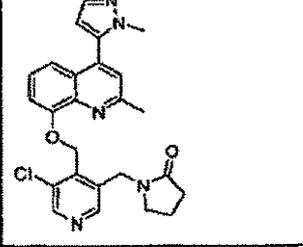
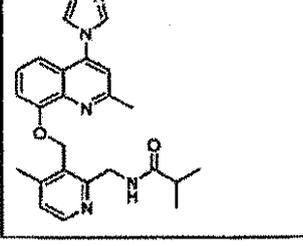
Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
320.		504,2
321.		518,2
322.		504,2
323.		518,3
324.		504,2

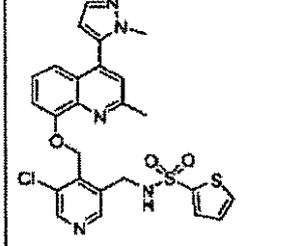
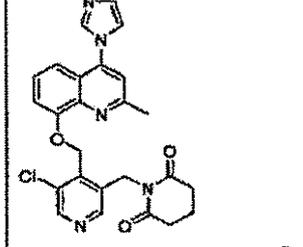
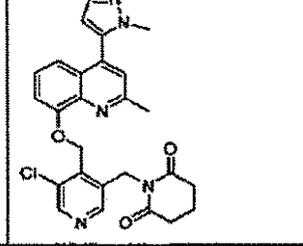
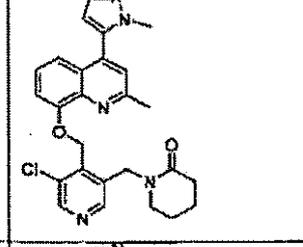
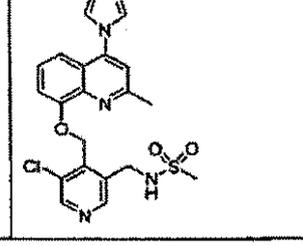
Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
325.		518,3
326.		494,1
327.		508,1
328.		564,2
329.		578,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
330.		462,1
331.		476,1
332.		514,0
333.		554,0
334.		401,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
335.		416,9
336.		522,0
337.		536,1
338.		522,0
339.		536,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺	Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
340.		492,1	345.		526,1
341.		506,2	346.		540,0
342.		390,0	347.		472,1
343.		514,1	348.		534,0
344.		500,1	349.		564,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
350.		568,0
351.		462,1
352.		448,1
353.		462,1
354.		430,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
355.		540,0
356.		476,2
357.		490,2
358.		476,1
359.		458,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
360.		486,1
361.		500,1
362.		508,0
363.		522,1
364.		470,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
365.		484,1
366.		522,2
367.		458,1
368.		489,4
369.		475,3

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
370.		501,0
371.		522,2
372.		522,1
373.		508,1
374.		480,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
375.		512,2
376.		526,2
377.		500,1
378.		514,2
379.		540,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
380.		526,2
381.		451,9
382.		470,1
383.		494,1
384.		478,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
385.		464,1
386.		450,1
387.		436,1
388.		464,2
389.		450,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
390.		476,1
391.		462,1
392.		496,1
393.		472,1
394.		458,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
395.		472,0
396.		458,0
397.		456,1
398.		481,1
399.		510,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
400.		478,2
401.		464,1
402.		466,1
403.		452,1
404.		462,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
405.		448,1
406.		476,1
407.		462,1
408.		488,1
409.		474,1

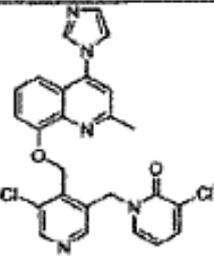
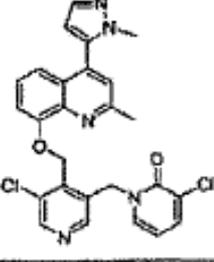
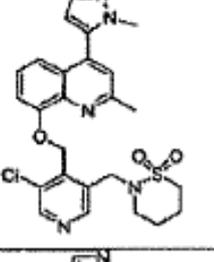
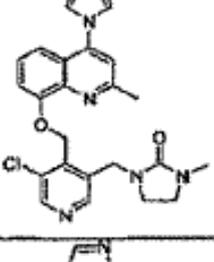
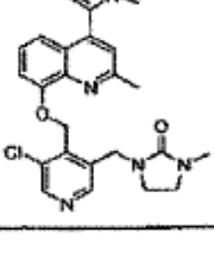
Ejemplo	Estructura	M+H ⁺	Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
410.		489,1	415.		463,2
411.		475,1	416.		478,2
412.		472,1	417.		464,1
413.		458,0	418.		415,9
414.		477,2	419.		444,1

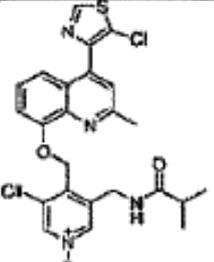
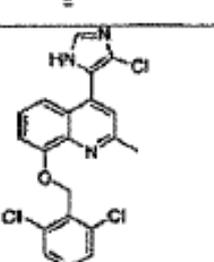
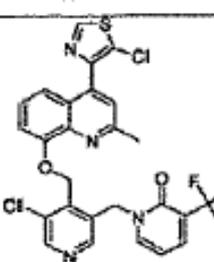
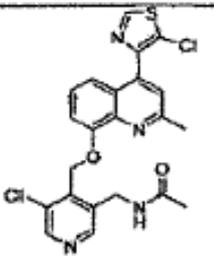
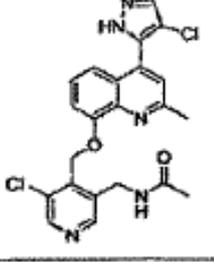
Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
420.		430,1
421.		484,1
422.		498,1
423.		476,2
424.		462,2

Ejemplo	Estructura :	M+H ⁺
425.		482,1
426.		468,2
427.		454,1
428.		440,1
429.		528,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
430.		464,1
431.		472,1
432.		486,1
433.		526,1
434.		540,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
435.		507,1
436.		455,1
437.		515,1
438.		450,2
439.		501,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
440.		492,1
441.		506,1
442.		512,2
443.		463,1
444.		477,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
445.		517,0
446.		418,9
447.		577,1
448.		473,1
449.		456,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
450.		403,0
451.		484,1
452.		422,0
453.		436,0
454.		430,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
455.		490,1
456.		476,1
457.		435,9
458.		520,1
459.		557,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
460.		464,1
461.		458,2
462.		481,0
463.		416,1
464.		430,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
465.		450,1
466.		458,1
467.		497,1
468.		513,1
469.		498,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
470.		470,1
471.		419,9
472.		487,0
473.		540,0
474.		464,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
475.		437,9
476.		495,1
477.		515,0
478.		447,1
479.		402,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
480.		534,1
481.		494,1
482.		591,0
483.		554,1
484.		504,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
485.		477,1
486.		474,1
487.		548,1
488.		511,1
489.		490,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
490.		490,1
491.		437,9
492.		540,1
493.		577,0
494.		534,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
495.		523,0
496.		502,1
497.		540,1
498.		486,1
499.		486,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
500.		486,1
501.		520,1
502.		401,9
503.		554,1
504.		478,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
505.		492,2
506.		529,1
507.		458,1
508.		447,1
509.		534,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
510.		484,1
511.		571,0
512.		523,1
513.		476,1
514.		476,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
515.		540,1
516.		502,1
517.		511,1
518.		557,0
519.		444,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
520.		464,1
521.		415,9
522.		477,1
523.		541,0
524.		490,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
525.		506,0
526.		497,1
527.		554,1
528.		478,1
529.		520,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
540.		497,0
541.		574,1
542.		526,1
543.		526,1
544.		554,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
545.		473,0
546.		521,1
547.		473,1
548.		473,0
549.		523,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
550.		574,0
551.		517,1
552.		494,2
553.		531,1
554.		517,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
555.		520,1
556.		520,1
557.		534,1
558.		548,1
559.		487,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
560.		522,1
561.		526,1
562.		558,1
563.		508,1
564.		510,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
565.		508,1
566.		558,2
567.		570,1
568.		521,1
569.		541,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
570.		497,1
571.		462,2
572.		571,2
573.		498,1
574.		538,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
575.		524,1
576.		448,1
577.		537,1
578.		511,1
579.		574,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
580.		521,2
581.		482,2
582.		535,1
583.		574,0
584.		557,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
585.		505,2
586.		536,0
587.		477,0
588.		558,0
589.		536,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
590.		522,1
591.		550,1
592.		564,1
593.		612,1
594.		579,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
595.		530,1
596.		516,1
597.		536,1
598.		521,1
599.		502,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
600.		491,0
601.		461,1
602.		489,1
603.		502,1
604.		554,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
605.		537,1
606.		574,1
607.		586,1
608.		564,1
609.		565,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
610.		580,1
611.		556,0
612.		486,1
613.		557,1
614.		557,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
615.		554,1
616.		534,1
617.		538,0
618.		558,0
619.		584,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
620.		536,0
621.		536,1
622.		538,1
623.		540,1
624.		512,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
625.		554,1
626.		538,1
627.		574,1
628.		608,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
629.		545,1
630.		588,1
631.		588,0
632.		538,1
633.		492,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
634.		577,1
635.		535,1
636.		565,0
637.		450,0
638.		450,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
639.		470,0
640.		486,9
641.		544,0
642.		619,1
643.		639,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
644.		613,0
645.		591,1
646.		542,9
647.		534,0
648.		575,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
649.		597,0
650.		570,1
651.		558,1
652.		538,1
653.		487,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
654.		579,0
655.		511,0
656.		561,0
657.		524,1
658.		558,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
659.		572,1
660.		476,0
661.		544,0
662.		513,0
663.		555,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
664.		506,0
665.		526,0
666.		460,0
667.		554,0
668.		578,2

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
669.		536,0
670.		531,1
671.		568,0
672.		598,0
673.		565,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
674.		591,0
675.		548,0
676.		577,0
677.		539,1
678.		473,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
679.		500,9
680.		464,0
681.		598,0
682.		556,0
683.		560,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
684.		561,0
685.		524,1
686.		535,1
687.		544,1
688.		540,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
689.		520,1
690.		573,0
691.		536,0
692.		518,0
693.		492,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
694.		478,0
695.		490,0
696.		494,0
697.		540,0
698.		564,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
699.		521,0
700.		497,0
701.		533,9
702.		501,0
703.		524,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
704.		517,0
705.		553,9
706.		584,0
707.		596,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
708.		553,0
709.		583,0
710.		544,1
711.		517,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
712.		556,0
713.		498,6
714.		502,6
715.		503,0
716.		517,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
717.		528,0
718.		556,0
719.		515,0
720.		527,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
721.		540,1
722.		513,0
723.		556,0
724.		497,0
725.		515,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
726.		530,0
727.		553,7
728.		578,7
729.		511,0
730.		525,1

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
731.		511,0
732.		511,1
733.		513,0
734.		581,6
735.		538,6

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
736.		500,6
737.		517,1
738.		531,0
739.		527,0
740.		538,9

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
741.		511,7
742.		537,0
743.		513,0
744.		579,0
745.		536,0

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
746.		565,0
747.		522,0
748.		586,9
749.		550,0
750.		527,04

Ejemplo	Estructura	M+H ⁺
751.		532,0
752.		543,97
753.		507,1

En los siguientes ejemplos para la preparación de compuestos de fórmula (I) se proporcionan ejemplos específicos. A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida y reactivos son de grado comercial estándar y se utilizan sin purificación adicional o se preparan fácilmente a partir de dichos materiales por medio de métodos de rutina. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica reconocerán que los materiales de partida y las condiciones de reacción pueden variar, incluidas las etapas adicionales empleadas para producir compuestos comprendidos por la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metilquinolina

A. 4-Imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol

Una mezcla de 4-cloro-2-metil-quinolin-8-ol (2,0 g, 10 mmol) e imidazol (3,53 g, 51,8 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó hasta alcanzar reflujo durante 28 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante

cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/metanol 10:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 226,3 [M+H⁺].

B. (3,5-Dicloro-piridin-4-il)-metanol

5 Se agregó NaBH₄ (0,838 g, 22,2 mmol) a una solución agitada de 3,5-dicloro-piridina-4-carbaldehído (3,0 g, 17 mmol) en etanol (40 mL). Después de agitar durante 35 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió nuevamente en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 178,1 [M+H⁺].

C. 3,5-Dicloro-4-clorometil-piridina

10 Se agregó por goteo SOCl₂ (2,3 mL, 32 mmol) a una solución agitada de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol (2,83 g, 15,9 mmol) en DCM (20 mL) durante 10 min. Después de agitar durante 35 min a temperatura ambiente, se agregó solución de Na₂CO₃ acuoso saturado (40 mL) y DCM (60 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con EA/hexano 1: 4) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 196,0 [M+H⁺].

D. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

15 Se agregó CS₂CO₃ (59 mg, 0,18 mmol) a una solución agitada vigorosamente de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina (48 mg, 0,25 mmol) y 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (20 mg, 89 μmol) en DMF (1 mL). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 385,5 [M+H⁺].

20 Ejemplo 2: Síntesis de *N*-[3,5-dicloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-2-il]-*N*-metil-acetamida

A. 1-Óxido de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina

25 A una solución de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina (0,55 g, 2,8 mmol) en DCM (10 mL) se agregó ácido 3-metil-benceno-carboperoxoico (2,9 g, 16,8 mmol). Después de agitar durante 50 h a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se agregaron solución de Na₂CO₃ acuoso saturado (20 mL) y DCM (40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con EA/hexano 1:2) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 214,2 [M+H⁺].

B. *N*-(3,5-dicloro-4-clorometil-piridin-2-il)-*N*-metil-acetamida

30 Se agregó por goteo dicloruro de oxalilo (45 μL, 0,47 mmol) a una solución de *N*-metil-acetamida (36 μL, 0,47 mmol) y 2,6-dimetil-piridina (55 μL, 0,47 mmol) en DCM anhidro (10 mL) a 0°C. Después de agitar durante 20 min, se agregó 1-óxido de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina (10 mg, 0,047 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche a 45°C. A la mezcla de reacción se agregaron solución de Na₂CO₃ acuoso saturado (20 mL) y DCM (40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con EA/hexano 1:3) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 267,4 [M+H⁺].

C. *N*-[3,5-dicloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-2-il]-*N*-metil-acetamida

35 Se hizo reaccionar *N*-(3,5-dicloro-4-clorometil-piridin-2-il)-*N*-metil-acetamida (48 mg, 0,18 mmol) con 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (20 mg, 89 μmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 456,6 [M+H⁺].

Ejemplo 9: Síntesis de *N*1-[3,5-dicloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-2-il]-etano-1,2-diamina

A. 4-Imidazol-1-il-2-metil-8-(2,3,5-tricloro-piridin-4-ilmetoxi)-quinolina

40 Una solución de 1-óxido de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina (0,93 g, 4,4 mmol) en POCl₃ (15 mL) se agitó a 100°C durante toda la noche. Después de eliminar el disolvente al vacío, a la mezcla de reacción se agregó solución de Na₂CO₃ acuoso saturado (20 mL) y DCM (40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se hizo reaccionar 2,3,5-tricloro-4-clorometilpiridina (0,15 g, 0,67 mmol) con 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (0,10 g, 0,45 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 421,4 [M+H⁺].

B. *N*1-[3,5-dicloro-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-2-il]-etano-1,2-diamina

50 Se agitó 4-imidazol-1-il-2-metil-8-(2,3,5-tricloro-piridin-4-ilmetoxi)-quinolina (20 mg, 48 μM) en etano-1,2-diamina (1 mL) a 100°C durante 1 h. Cuando se completó la reacción, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 443,4 [M+H⁺].

Ejemplo 15: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-2-metoxi-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

A una solución de 4-imidazol-1-il-2-metil-8-(2,3,5-tricloro-piridin-4-ilmetoxi)-quinolina (10 mg, 24 μ M) en metanol anhidro (2 mL) se agregó metanolato de sodio (13 mg, 0,24 mmol). Después de agitar a 60°C durante 2 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 415,2 [M+H⁺].

Ejemplo 44: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-5-fluoro-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

A. 5-Fluoro-8-metoxi-2-metil-quinolin-4-ol

Una suspensión de 5-fluoro-2-metoxi-fenilamina (3,3 g, 23 mmol), éster etílico de ácido 3-oxo-butírico (3,0 g, 23 mmol), ácido acético (120 μ L) y drierite® (12,0 g) en etanol (20 mL) se calentó hasta alcanzar reflujo durante 5 d. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con EA/hexano 1:3) para proporcionar éster etílico de ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-but-2-enoico bruto.

Una solución de éster etílico de ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-but-2-enoico (1,8 g, 6,7 mmol) en difenil éter (10,7 mL) se calentó hasta alcanzar 250°C durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con hexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 208,1 [M+H⁺].

B. 4-Cloro-5-fluoro-8-metoxi-2-metil-quinolina

Se agregó por goteo POCl₃ (3,4 mL, 36 mmol) a 5-fluoro-8-metoxi-2-metil-quinolin-4-ol (0,56 g, 2,7 mmol) a 0°C. El recipiente de la reacción se equipó con un tubo de secado conteniendo P₄O₁₀ y se calentó hasta alcanzar 118°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se dividió entre DCM (30 mL), agua (2 mL) y NH₃ acuoso concentrado (2 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con EA/DCM 1:15) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 226,5 [M+H⁺]

C. 4-Cloro-5-fluoro-2-metil-quinolin-8-ol

Se co-evaporó 4-cloro-5-fluoro-8-metoxi-2-metil-quinolina (0,440 g, 1,95 mmol) en tolueno anhidro (2 x 15 mL). El residuo se disolvió en DCM anhidro (25 mL) y se agregó por goteo BBr₃ (1 M en DCM, 9,8 mL, 9,8 mmol) a -75°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (10 mL) y agua (7 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta alcanzar 8 mediante adición de solución de NaHCO₃ acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 212,3 [M+H⁺].

D. 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-5-fluoro-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

Se hizo reaccionar 4-cloro-5-fluoro-2-metil-quinolin-8-ol (100 mg, 0,47 mmol) con imidazol de acuerdo con la síntesis de 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol. El fenol resultante se alquiló de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 403,6 [M+H⁺].

Ejemplo 45: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolina

A. 4-Bromo-8-metoxi-2-metil-quinolina

Se colocó 8-metoxi-2-metil-quinolin-4-ol (9,0 g, 48 mmol) y POBr₃ (53 g, 185 mmol) en un matraz de fondo redondo, equipado con un tubo de secado conteniendo P₄O₁₀. Después de agitar durante 40 min a 120°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se vertió en hielo. La mezcla luego se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/EA 10:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 252,4 [M+H⁺].

B. 4-Bromo-2-metil-quinolin-8-ol

Se agregó por goteo BBr₃ (1 M en DCM, 108 mL, 108 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-8-metoxi-2-metil-quinolina (7,8 g, 31 mmol) y triisopropil-silano (6,2 mL, 31 mmol) en DCM anhidro (300 mL) a -80°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (300 mL), agua (50 mL) y NH₃ acuoso concentrado (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/EA 10:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 238,3 [M+H⁺].

C. 2-Metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol

Se agregó n-Butillitio (1,6 M en hexano, 6,0 mL, 9,7 mmol) por goteo a una solución agitada de 1-metil-1H-imidazol (0,83 mL, 11 mmol) en THF anhidro (60 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar -40°C. Luego se agregó por goteo una solución de ZnCl₂ (3,9 g, 28 mmol) en THF anhidro (28 mL) a -40°C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y luego se transfirió a una suspensión de Pd(PPh₄)₄ (340 mg, 0,29 mmol) y 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (1,0 g, 4,2 mmol) en dioxano anhidro (20 mL). Después de agitar durante 90 min a 80°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó MeOH (5 mL) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se dividió entre DCM (150 mL) y agua (50 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta alcanzar 11 mediante adición de solución de NH₃ acuoso concentrado y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH 20:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 240,2 [M+H⁺].

D. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolina

Se alquiló 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol (16 mg, 67 µmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metilquinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 399,8 [M+H⁺].

Ejemplo 50: Síntesis de 8-[3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolina

Se agregó Cs₂CO₃ (0,22 g, 0,68 mmol) a una solución de 3,5-dicloro-piridina-4-carbaldehído (0,10 g, 0,57 mmol) y tiazol-2-tiol (0,10 g, 0,85 mmol) en THF (10 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, el disolvente se retiró al vacío y se agregaron solución de NaCl saturado acuoso (20 mL) y EA (40 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El grupo aldehído en 3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina-4-carbaldehído se redujo como se describe para la síntesis de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol para proporcionar [3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-il]-metanol que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La conversión de [3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-il]-metanol en 3-cloro-4-clorometil-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometilpiridina y la subsiguiente reacción con 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metilquinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 480,2 [M+H⁺].

Ejemplo 69: Síntesis de éster metílico de ácido 5-cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-nicotínico

A. Éster metílico de ácido 5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-nicotínico

Una mezcla de 3,5-dicloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina (400 mg, 1,533 mmol), trietilamina (278 µL, 1,993 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II)DCM (PdCl₂(dppf)₂ ·DCM, 63 mg, 0,077 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (600 mg) en MeOH (10 mL) se agitó a 120°C durante 5 h bajo una atmósfera de monóxido de carbono (15 bar). La reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con mezclas de hexano/EA) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 286,0 [M+H⁺].

B. Éster metílico de ácido 5-cloro-4-hidroximetil-nicotínico

Se agregó ácido p-toluenosulfónico monohidrato (26,7 mg, 0,140 mmol) a una solución agitada de éster metílico de ácido 5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-nicotínico (20 mg, 0,070 mmol) en MeOH (4 mL). Después de agitar durante 60 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EA (10 mL) y solución de NaHCO₃ saturado (10 mL). Después de extraer la capa acuosa con DCM (2 x 10 mL) las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 202,0 [M+H⁺].

C. Éster metílico de ácido 5-cloro-4-clorometil-nicotínico

Se agregaron trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g, 234 mg, 0,702 mmol) y CCl₄ (400 µL) a una solución agitada de éster metílico de ácido 5-cloro-4-hidroximetil-nicotínico (14,2 mg, 0,070 mmol) en DCM (4 mL). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 220,1 [M+H⁺].

D. Éster metílico de ácido 5-cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-nicotínico

Se alquiló 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (19 mg, 0,084 mmol) con éster metílico de ácido 5-cloro-4-clorometil-nicotínico (25 mg, 0,077 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina durante 3 d a TA. La purificación mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 409,1 [M+H⁺].

Ejemplo 70: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(5-metiltiazol-4-il)-quinolina y 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(5-metiltiazol-2-il)-quinolina

A. 4-Bromo-5-metil-tiazol

Se agregó por goteo Br₂ (3,4 mL, 66 mmol) a una solución agitada de 5-metil-tiazol (3,0 g, 30 mmol) en ácido acético a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se entibió hasta alcanzar 50°C. Después de agitar durante 2 d a 50°C, se agregó Br₂ (3,4 mL, 66 mmol). Después de agitar durante 4 d a 35°C, la mezcla de reacción se dividió entre DCM (150 mL) y NaCl concentrado acuoso (50 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ acuoso (1 M, 150 mL), tiosulfato de sodio acuoso pentahidratado (1,2 M, 2 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con EA/hexano 1:10) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 180,1 [M+H⁺].

10 B. 2-Metil-4-(5-metil-tiazol-4-il)-quinolin-8-ol y 2-metil-4-(5-metil-tiazol-2-il)-quinolin-8-ol

Una solución de 4-bromo-5-metil-tiazol (129 mg, 0,725 mmol) en THF anhidro (2,0 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de terc-butillitio (1,7 M en pentano, 1,28 mL, 2,17 mmol) en THF anhidro (2,0 mL) a -95°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar -40°C. Una solución de ZnCl₂ (0,302 g, 2,21 mmol) en THF anhidro (28 mL) luego se agregó por goteo a -40°C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y luego se transfirió a una suspensión de Pd(PPh₄)₄ (75 mg, 0,32 mmol) y 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (73 mg, 0,063 mmol) en dioxano anhidro (1,5 mL). Después de agitar durante 90 min a 80°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó MeOH (1 mL) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se dividió entre DCM (30 mL) y agua (5 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta alcanzar 11 mediante adición de solución de NH₃ acuoso concentrado y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH 20:1) para proporcionar una mezcla de los compuestos del título. MS (m/z): 257,2 [M+H⁺].

C. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(5-metil-tiazol-4-il)-quinolina y 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(5-metil-tiazol-2-il)-quinolina

25 Una mezcla de 2-metil-4-(5-metil-tiazol-4-il)-quinolin-8-ol y 2-metil-4-(5-metil-tiazol-2-il)-quinolin-8-ol (38 mg, 0,15 mmol) se alquiló de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar los compuestos del título puros como la sal de TFA. MS (m/z): 416,1 [M+H⁺].

Ejemplo 79: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(2H-pirazol-3-il)-quinolina

A. 1-Benciloximetil-1H-pirazol

30 Se agregó por goteo clorometoximetil-benceno (pureza ~60%, 2,0 mL, 14 mmol) a una solución agitada de 1H-pirazol (1,93 g, 28,4 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h más. La reacción luego se aplacó mediante adición de NH₃ concentrado acuoso (1 mL). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH 1:20) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 189,0 [M+H⁺].

35 B. 4-(2-Benciloximetil-2H-pirazol-3-il)-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-quinolina

Se hizo reaccionar 1-benciloximetil-1H-pirazol (158 mg, 0,84 mmol) con 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (80 mg, 0,340 mmol) de acuerdo con la síntesis de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol. El producto resultante se alquiló de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 505,84 [M+H⁺].

40 C. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(2H-pirazol-3-il)-quinolina

Una solución de sal de TFA de 4-(2-benciloximetil-2H-pirazol-3-il)-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-quinolina (10 mg) en TFA (1,35 mL) y DCM (0,15 mL) se agitó en un recipiente de reacción sellado a 80°C durante 2,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 385,0 [M+H⁺].

45 Ejemplo 85: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(4-metil-tiazol-5-il)-quinolina

A. Ácido 8-((3,5-Dicloropiridin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-4-ilborónico

50 Una suspensión de bis(pinacolato)diborano (0,77 g, 3,0 mmol), 4-bromo-8-(3,5-dicloropiridin-4-ilmetoxi)-2-metil-quinolina (0,40 g, 1,0 mmol), acetato de potasio (0,30 g, 3,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,10 mmol) en DMSO anhidro desoxigenado (7 mL) se calentó hasta alcanzar 85°C durante 2 h. El disolvente luego se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 362,9 [M+H⁺].

B. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(4-metil-tiazol-5-il)-quinolina

5 Una suspensión de sal de TFA de ácido 8-((3,5-dicloropiridin-4-il)metoxi)-2-metilquinolin-4-ilborónico (14,6 mg), 5-bromo-4-metil-tiazol (Takeda; Minato; Yakugaku Zashi; 71; 1951; 1242; Chem.Abstr.; 1952; 5583) (6,0 mg, 24 μ mol), Pd(PPh₃)₄ (2 mg, 2 μ mol) y Na₂CO₃ (12 mg, 0,11 mmol) en dioxano desoxigenado (0,7 mL) y H₂O desoxigenada (70 μ L) se agitó en un recipiente de reacción sellado a 100°C durante 22 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 416,4 [M+H⁺].

Ejemplo 86: Síntesis de éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-propiónico

A. (3-Bromo-5-cloro-piridin-4-il)-metanol

10 Una solución de LDA (7,94 mL, 1,8 M en THF/heptano/etilbenceno, 14,3 mmol) en THF anhidro (30 mL) a -78°C bajo Ar se trató por goteo con una solución de 3-bromo-5-cloro-piridina (2,5 g, 13,0 mmol) en THF anhidro (30 mL). La solución se agitó a -78°C durante 30 min, luego se agregó por goteo una solución de etilformiato (10,46 mL, 130 mmol) en THF anhidro (30 mL). La solución resultante se agitó a -78°C durante 1,5 h y luego se trató con NaHCO₃ saturado con agitación vigorosa. La mezcla aplacada se extrajo con EA (2 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (15 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con EA/hexano para proporcionar 3-bromo-5-cloro-piridina-4-carbaldehído como un sólido amarillo. La reducción del aldehído de acuerdo con la síntesis de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol proporcionó el compuesto del título.

MS (m/z): 224,0 [M+H⁺].

20 B. 8-(3-Bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolina

La conversión de (3-bromo-5-cloro-piridin-4-il)-metanol en el correspondiente cloruro 3-bromo-5-cloro-4-clorometil-piridina de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y la subsiguiente reacción con 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 445,3 [M+H⁺].

25 C. Éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acrílico

A una solución de 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolina (80 mg, 0,18 mmol) y éster metílico de ácido acrílico (0,30 g, 3,5 mmol) en DMF (3 mL) se agregó Pd(OAc)₂ (42 mg, 0,18 mmol) y tri-p-tolilfosfano (110 mg, 0,36 mmol). La agitación de la solución a 90°C durante 10 h y la subsiguiente purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 449,3 [M+H⁺].

30 D. Éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-propiónico

35 A una solución de éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acrílico (8,8 mg, 0,02 mmol) en MeOH (1 mL) se agregó NaBH₄ (7 mg, 0,08 mmol). La agitación de la solución durante 1 h a 30°C y la subsiguiente purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 451,3 [M+H⁺].

Ejemplo 87: Síntesis de 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-2-metoxi-etanona

A. 3-Bromo-5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina

40 A (3-bromo-5-cloro-piridin-4-il)-metanol (2,8 g, 12,7 mmol) disuelto en DCM anhidro (80 mL) se agregaron 3,4-dihidro-2H-piran (1,7 mL, 19,1 mmol) y p-TsOH monohidrato (2,9 g, 15,2 mmol) y la solución se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado y la capa orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con EA/hexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

45 MS (m/z): 308,5 [M+H⁺].

B. 1-{5-Cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il}-2-metoxi-etanona

50 Se disolvió 3-bromo-5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina (0,30 g, 0,98 mmol) en THF anhidro (15 mL) bajo Ar y la solución se enfrió hasta alcanzar -78°C. Se agregó por goteo n-BuLi (0,62 mL, 1,6 M en hexanos, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. Luego se agregó por goteo éster metílico de ácido metoxi-acético (0,97 mL, 9,8 mmol) disuelto en THF anhidro (10 mL) y se continuó agitando a -78°C durante 2 h. Cuando se completó la reacción, que se monitoreó mediante TLC, se agregó NaHCO₃ saturado con agitación vigorosa. La mezcla aplacada se extrajo con EA (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (20 mL) y se

secaron sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con EA/hexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. MS (m/z): 300,5 [M+H⁺].

C. 1-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-il)-2-metoxi-etanona

5 A una solución de 1-[5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-2-metoxi-etanona (0,14 g, 0,46 mmol) en etanol (15 mL) se agregó p-TsOH monohidrato. Después de agitar durante toda la noche a TA, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con EA/hexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. MS (m/z): 216,0 [M+H⁺].

D. 1-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-2-metoxi-etanona

10 La conversión de 1-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-il)-2-metoxi-etanona en el correspondiente cloruro 1-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-etanona de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y la subsiguiente reacción con 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionaron el compuesto del título como la sal de TFA.

MS (m/z): 437,2 [M+H⁺].

Ejemplo 91: Síntesis de 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-fluorometil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

15 A. 4-Bromo-2-fluorometil-quinolin-8-ol

20 Una solución de diisopropilamida de litio (1,8 M en THF, 0,70 mL, 1,3 mmol) en THF anhidro (1,0 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (100 mg, 0,420 mmol) en THF anhidro (1,0 mL) a -80°C. Después de agitar durante 1 h a -80°C, se agregó por goteo una solución de N-fluorobencenosulfonimida (331 mg, 1,05 mmol) en THF anhidro (1 mL) a -100°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar -20°C y luego se aplacó mediante adición de NH₄Cl acuoso concentrado (0,4 mL). La mezcla se dividió entre DCM (30 mL) y agua (5 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 258,1 [M+H⁺].

B. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-fluorometil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

25 El acoplamiento de 1-metil-1H-pirazol (27 mg, 0,33 mmol) con 4-bromo-2-fluorometil-quinolin-8-ol (21 mg, 0,082 mmol) de acuerdo con la síntesis de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol y la subsiguiente alquilación de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionaron el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 417,4 [M+H⁺].

Ejemplo 94: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-(2-fluorometil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolina

30 A. 1-Fluorometil-1H-pirazol

35 Se agregó por goteo trifluoruro de dietilaminosulfuro (4,5 mL, 34 mmol) a una solución agitada de pirazol-1-il-metanol (3,34 g, 34,1 mmol) en THF anhidro (67 mL) a -80°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se dividió entre DCM (100 mL) y agua (30 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta alcanzar 8 mediante adición de NHCO₃ sólido. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 101,0 [M+H⁺].

B. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-(2-fluorometil-2H-pirazol-3-il)-2-metilquinolina

40 El acoplamiento de 1-fluorometil-1H-pirazol (79 mg, 0,79 mmol) con 4-bromo-2-fluorometil-quinolin-8-ol (75 mg, 0,32 mmol) de acuerdo con la síntesis de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol utilizando diisopropilamida de litio (1,8 M en THF, 0,74 mL, 1,3 mmol) como la base y la subsiguiente alquilación de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 417,0 [M+H⁺].

Ejemplo 110: Síntesis de 8-[3-(1-butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

A. 3-Cloro-5-(1H-imidazol-2-ilsulfanil)-piridina-4-carbaldehído

45 Una mezcla de 3,5-dicloro-piridina-4-carbaldehído (600 mg, 3,41 mmol), 1H-imidazol-2-tiol (341 mg, 3,41 mmol) y Cs₂CO₃ (1,33 g, 4,09 mmol) en THF (10 mL) se agitó a TA durante 8,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre EA (30 mL) y salmuera (30 mL). Después de extraer la capa acuosa con EA (2 x 30 mL) las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 240,0 [M+H⁺].

50 B. [3-Cloro-5-(1H-imidazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-il]-metanol

- 5 Se agregó NaBH₄ (30,8 mg, 0,82 mmol) a una solución agitada de 3-cloro-5-(1H-imidazol-2-ilsulfanil)-piridina-4-carbaldehído (130 mg, 0,54 mmol) en etanol (4 mL). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 242,0 [M+H⁺].
- C. [3-(1-Butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-il]-metanol
- 10 Bajo atmósfera de argón se agregó éster dibutílico de ácido sulfúrico (37,3 µL, 0,189 mmol) a una solución agitada de [3-cloro-5-(1H-imidazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-il]-metanol (65 mg, 0,270 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 40,5 µL, 0,270 mmol) en DCM (6 mL) y DMF (1 mL). Después de agitar durante 2,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 298,2 [M+H⁺].
- D. 3-(1-Butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-4-clorometil-piridina
- 15 Se agregó por goteo SOCl₂ (27 mL, 0,37 mmol) a una solución agitada de [3-(1-butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-il]-metanol (22 mg, 0,74 mmol) en DCM (4 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se agregó solución de Na₂CO₃ acuoso saturado (5 mL) y DCM (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 316,1 [M+H⁺].
- E. 8-[3-(1-Butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina
- 20 Se agregó Cs₂CO₃ (26,5 mg, 0,081 mmol) a una solución agitada vigorosamente de 3-(1-butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-4-clorometil-piridina (21,5 mg, 0,068 mmol) y 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol (17,6 mg, 0,074 mmol) en DMF (1 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 519,1 [M+H⁺].
- 25 Ejemplo 122: Síntesis de 3-[5-cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-3-il]-N,N-dimetil-propionamida
- A. 8-(3-Bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina
- La reacción de 3-bromo-5-cloro-4-clorometil-piridina con 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 431,3 [M+H⁺].
- 30 B. 3-[5-Cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-3-il]-N,N-dimetil-acrilamida
- La reacción de 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metilquinolina (10 mg, 0,023 mmol) con N,N-dimetil-acrilamida (46 mg, 0,46 mmol) de acuerdo con la síntesis de éster metílico de ácido (3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acrílico proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 448,6 [M+H⁺].
- 35 C. 3-[5-Cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-3-il]-N,N-dimetil-propionamida
- La reducción del grupo vinilo en 3-[5-cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-3-il]-N,N-dimetil-acrilamida (7,4 mg, 0,017 mmol) con NaBH₄ (2 cantidades de espátula) de acuerdo con la síntesis de éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-propiónico proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 450,4 [M+H⁺].
- 40 Ejemplo 126: Síntesis de 8-[3-cloro-5-(2-metanosulfonil-etil)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina
- A. 8-(3-Bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina
- La reacción de 3-bromo-5-cloro-4-clorometil-piridina con 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 445,2 [M+H⁺].
- 45 B. 8-[3-Cloro-5-(2-metanosulfonil-vinil)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina
- La reacción de 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (15 mg, 0,034 mmol) con metanosulfonil-eteno (59,2 mL, 0,68 mmol) de acuerdo con la síntesis de éster metílico de ácido (3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acrílico proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 469,2 [M+H⁺].
- 50 C. 8-[3-Cloro-5-(2-metanosulfonil-etil)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

La reducción del grupo vinilo en 8-[3-cloro-5-(2-metanosulfonil-vinil)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (6,6 mg, 0,014 mmol) con NaBH₄ (5,3 mg, 0,14 mmol) de acuerdo con la síntesis de éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-propiónico proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 471,3 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 138:** Síntesis de 8-(3-cloro-5-metoximetil-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

A. 5-Cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina-3-carbaldehído

La reacción de 3-bromo-5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina (0,36 g, 1,0 mmol) con éster etílico de ácido fórmico (1,6 mL, 20 mmol) de acuerdo con la síntesis de 1-[5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-2-metoxi-etanona proporcionó el compuesto del título. MS (m/z): 256,0 [M+H⁺].

10 B. [5-Cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metanol

La reducción del grupo aldehído en 5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina-3-carbaldehído de acuerdo con la síntesis de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol proporcionó el compuesto del título. MS (m/z): 258,2 [M+H⁺].

C. (3-Cloro-5-metoximetil-piridin-4-il)-metanol

15 A una solución de [5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metanol (39 mg, 0,15 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregaron NaH (7 mg, 0,16 mmol) y yodometano (14,2 µL, 0,22 mmol) a 0°C y se continuó agitando durante toda la noche a TA. La purificación mediante HPLC y la subsiguiente desprotección del grupo tetrahidropirano mediante agitación de 3-cloro-5-metoximetil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina durante 3 h en la solución de ACN/H₂O que resultó de la HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 188,3 [M+H⁺].

D. 8-(3-Cloro-5-metoximetil-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metilquinolina

20 La conversión de (3-cloro-5-metoximetil-piridin-4-il)-metanol en el correspondiente cloruro 3-cloro-4-clorometil-5-metoximetil-piridina de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y la subsiguiente reacción con 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 395,2 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 165:** Síntesis de 2-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-1-oxi-piridina-3-sulfonil}-N,N-dimetil-acetamida

A. (3-Cloro-5-mercapto-piridin-4-il)-metanol

30 Bajo atmósfera de argón se agitó a 0°C una mezcla de 3,5-dicloro-piridina-4-carbaldehído (3,00 g, 17,05 mmol) e hidrosulfuro sódico hidratado (70% escamas, 1,37 g, 17,05 mmol) en DMF (20 mL) durante 15 min. Se agregó NaBH₄ (8,52 g, 17,05 mmol). Después de 30 min a 0°C la solución se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 176,0 [M+H⁺].

B. 2-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-il-sulfanil)-N,N-dimetil-acetamida

35 Se agregó NaHCO₃ (944 mg, 1,71 mmol) a una solución agitada de (3-cloro-5-mercapto-piridin-4-il)-metanol (300 mg, 1,71 mmol) y 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (176 µL, 1,71 mmol) en DMF (5 mL). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 260,9 [M+H⁺].

C. 2-(5-Cloro-4-clorometil-piridin-3-il-sulfanil)-N,N-dimetil-acetamida

40 Se cloró 2-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-il-sulfanil)-N,N-dimetil-acetamida (188 mg, 0,72 mmol) con SOCl₂ de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 279,3 [M+H⁺].

D. 2-(5-Cloro-4-clorometil-1-oxi-piridina-3-sulfonil)-N,N-dimetil-acetamida

45 Se agregó H₂O₂ (30% de solución, 576 mg, 5,64 mmol) a una solución agitada de 2-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-il-sulfanil)-N,N-dimetil-acetamida (56 mg, 0,201 mmol) en HOAc (10 mL). Después de agitar durante 1 d a 50°C el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 310,9 [M+H⁺].

E. 2-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-1-oxi-piridina-3-sulfonil}-N,N-dimetil-acetamida

Se alquiló 2-(5-cloro-4-clorometil-1-oxi-piridina-3-sulfinil)-N,N-dimetil-acetamida (6,2 mg, 0,020 mmol) con 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol (6,2 mg, 0,026 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 514,0 [M+H⁺].

Ejemplo 166: Síntesis de 8-[3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-ilmetoxi]-4-isopropil-2-metil-quinolina

5 A. 4-Isopropil-2-metil-quinolin-8-ol

10 Una solución de ZnCl₂ (0,29 g, 2,1 mmol) en THF anhidro (2,1 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de isopropillitio (0,7 M en pentano, 1,6 mL, 1,1 mmol) a -92°C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y luego se transfirió a una suspensión de dicloro(1,2-bis(difenilfosfino)etano)paladio (II) (36 mg, 0,063 mmol) y 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (75 mg, 0,32 mmol) en anhidro dioxano (1,1 mL). Después de agitar durante 2 h a 80°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó MeOH (5 mL) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH 20:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 202,2 [M+H⁺].

B. 8-[3-Cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-ilmetoxi]-4-isopropil-2-metilquinolina

15 Se alquiló 4-isopropil-2-metil-quinolin-8-ol (25 mg, 0,12 mmol) con 3-cloro-4-clorometil-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina (24 mg, 0,087 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 442,1 [M+H⁺].

Ejemplo 167: Síntesis de 8-[2-cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-3-ilmetoxi]-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

A. 2-Cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina-3-carbaldehído

20 La introducción del grupo formilo en 2,4-dicloro-piridina de acuerdo con la síntesis de 3-bromo-5-cloro-piridina-4-carbaldehído y la subsiguiente reacción con tiazol-2-tiol de acuerdo con la síntesis de 3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina-4-carbaldehído proporcionó el compuesto del título. MS (m/z): 257,2 [M+H⁺].

B. [2-Cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-3-il]-metanol

25 El grupo aldehído en 2-cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina-3-carbaldehído se redujo como se describe para la síntesis de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 259,2 [M+H⁺].

C. 8-[2-Cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-3-ilmetoxi]-4-imidazol-1-il-2-metilquinolina

30 La conversión de [2-cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-3-il]-metanol en el correspondiente cloruro 2-cloro-3-clorometil-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y la subsiguiente reacción con 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 466,0 [M+H⁺].

Ejemplo 171: Síntesis de 2-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloimetil]-piridin-3-ilsulfanil}-N-isopropil-N-metil-acetamida

A. Éster de 2,4-dinitro-fenilo de ácido bromo-acético

35 Bajo atmósfera de argón se agregó bromuro de bromoacetilo (2,67 mL, 30,66 mmol) disuelto en DCM (15 mL) durante 15 min a una mezcla de 2,4-dinitro-fenol (5,13 g, 27,88 mmol) y piridina (2,92 mL, 36,24 mmol) en DCM (40 mL) a 0°C. Después de 1 h a TA, se agregó solución de ácido cítrico acuoso (10%, 30 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se recrystalizó a partir de éter dietílico (75 mL) para proporcionar el compuesto del título.

B. 2-Bromo-N-isopropil-N-metil-acetamida

40 Se agregó isopropilmetilamina (154 µL, 1,48 mmol) a una solución agitada de éster de 2,4-dinitro-fenilo de ácido bromo-acético (450 mg, 1,48 mmol) en DCM (4 mL). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente la capa orgánica se extrajo dos veces con solución NaOH 0,1 M (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 194,0 [M+H⁺].

45 C. 2-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-N-isopropil-N-metil-acetamida

Se alquiló (3-Cloro-5-mercapto-piridin-4-il)-metanol (145 mg, 0,83 mmol) mediante 2-bromo-N-isopropil-N-metil-acetamida (160 mg, 0,83 mmol) de acuerdo con la síntesis de 2-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-N,N-dimetil-acetamida para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 289,0 [M+H⁺].

D. 2-(5-Cloro-4-clorometil-piridin-3-ilsulfanil)-N-isopropil-N-metil-acetamida

Se cloró 2-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-N-isopropil-N-metil-acetamida (7,5 mg, 0,026 mmol) con SOCl_2 de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina para proporcionar el compuesto del título.

MS (m/z): 307,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5 E. 2-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilsulfanil}-N-isopropil-N-metil-acetamida

Se alquiló 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol (5,86 mg, 0,025 mmol) con 2-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilsulfanil)-N-isopropil-N-metil-acetamida (7,5 mg, 0,024 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 510,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

10 Ejemplo 193: Síntesis de N-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il-metil}-isobutiramida

A. 3-Azidometil-5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina

15 Una solución de [5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metanol (1,3 g, 4,9 mmol), éster difenílico de ácido fosforácido (1,4 mL, 6,4 mmol) y 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-a]azepina (0,96 mL, 6,4 mmol) en tolueno (0,15 mL) se agitó a TA durante toda la noche. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se dividió entre DCM (10 mL) y solución de NaCl saturado (10 mL). Después de extraer la capa acuosa con DCM (2 x 10 mL) las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con hexanos/EA 3:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 282,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

20 B. C-[5-Cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metilamina

Una solución de 3-azidometil-5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina (0,46 g, 1,6 mmol) y trifenilfosfina (0,43 g, 1,6 mmol) en THF (15 mL) y H_2O (0,15 mL) se agitó a TA durante toda la noche. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se dividió entre DCM (10 mL) y solución de NaHCO_3 saturada (10 mL). Después de extraer la capa acuosa con DCM (2 x 10 mL) las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 256,8 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

C. N-[5-Cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-isobutiramida

30 A una solución de C-[5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metilamina (0,37 g, 1,4 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron DIPEA (0,41 mL, 2,2 mmol) y cloruro de isobutirilo (0,18 mL, 1,6 mmol). Se continuó agitando durante toda la noche a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 326,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

D. N-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-isobutiramida

La desprotección del grupo tetrahidropirano en N-[5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-isobutiramida de acuerdo con la síntesis de 1-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-il)-2-metoxi-etanona proporcionó el compuesto del título. MS (m/z): 243,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

35 E: N-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-isobutiramida

40 La conversión de N-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-isobutiramida en el correspondiente cloruro N-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-isobutiramida de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y la subsiguiente reacción con 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 464,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 179: Síntesis de 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il-metil}-1,1-dimetil-urea

A. C-[5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il]-metilamina

45 La conversión de {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-metanol en el correspondiente cloruro de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina proporcionó el cloruro de bencilo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución de 8-(3-cloro-5-clorometil-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (6,2 mg, 0,015 mmol) en NH_3 2 M en etanol (0,3 mL) se agitó a 45°C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron hasta secarse y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 394,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

50 B. 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il-metil}-1,1-dimetil-urea

A una solución de C-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-metilamina (11 mg, 0,028 mmol) y DIPEA (9,4 μ L, 0,056 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó cloruro de dimetilcarbamilato (5,1 μ L, 0,056 mmol) y se continuó agitando a TA durante 2 h. La evaporación de los disolventes y la purificación mediante HPLC proporcionaron el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 465,0 [M+H⁺].

5 Ejemplo 181: Síntesis de N-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il-metil}-N-metil-acetamida

A. (3-Cloro-5-metilaminometil-piridin-4-il)-metanol

10 Una solución de 5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina-3-carbaldehído (25 mg, 0,098 mmol) y metilamina (0,49 mL, 0,98 mmol) en metanol (1,5 mL) y ácido acético (0,25 mL) se agitó durante toda la noche a TA. Se agregó NaBH₃CN (6,8 mg, 0,1 mmol) y se continuó agitando durante 6 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC. La subsiguiente desprotección del grupo tetrahidropirano mediante agitación de [5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-metil-amina durante 3 h en la solución de ACN/H₂O que resultó de la HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 187,0 [M+H⁺].

B. N-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-N-metil-acetamida

15 A una solución de (3-cloro-5-metilaminometil-piridin-4-il)-metanol (15 mg, 0,049 mmol) en metanol (0,5 mL) se agregó anhídrido ácido acético (46 mL, 0,49 mmol) y se continuó agitando a TA durante 5 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 228,9 [M+H⁺].

C. N-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-N-metil-acetamida

20 La conversión de N-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-N-metil-acetamida en el correspondiente cloruro N-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-N-metil-acetamida de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y la subsiguiente reacción con 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 450,1 [M+H⁺].

25 Ejemplo 183: Síntesis de éster 5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetilcarbámico

A. Éster 5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico

30 A una solución de [5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metanol (0,11 g, 0,43 mmol) y NaH (17 mg, 0,86 mmol) en DMF (3 mL) se agregó cloruro de dimetilcarbamilato (0,39 μ L, 2,15 mmol) y se continuó agitando a TA durante toda la noche. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se dividió entre EA (10 mL) y solución de NaCl saturado (10 mL). Después de extraer la capa acuosa con EA (2 x 10 mL) las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 328,9 [M+H⁺].

B. Éster 5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico

35 La simultánea desprotección del grupo tetrahidropirano y la conversión de éster 5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetilcarbámico en el correspondiente cloruro éster 5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetilcarbámico de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y la subsiguiente reacción con 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionaron el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 466,0 [M+H⁺].

40 Ejemplo 192: Síntesis de éster 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etilico de ácido acético

A. 1-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etanona

45 La reacción de 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (0,1 g, 0,22 mmol) con etilviniléter (0,32 g, 4,5 mmol), de acuerdo con la síntesis de {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acetaldehído, proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 407,2 [M+H⁺].

B. 1-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etanol

La reducción de la cetona en 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etanona de acuerdo con la síntesis de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol proporcionó el compuesto del título. MS (m/z): 409,0 [M+H⁺].

C. Éster 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etilico de ácido acético

La reacción de 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etanol (5,8 mg, 0,014 mmol) con anhídrido ácido acético (6,7 μ L, 0,07 mmol) de acuerdo con la síntesis de éster 5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetílico y la purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 451,0 [M+H⁺].

5 Ejemplo 195: Síntesis de 8-[3-cloro-5-(piridin-2-iloxi)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

A. 3-Cloro-5-(piridin-2-iloxi)-piridina

10 Una mezcla de 5-cloro-piridin-3-ol (1000 mg, 7,72 mmol), terc-butilato de potasio (866 mg, 7,72 mmol) y 2-cloro-piridina (730 g, 7,72 mmol) en DMF (6 mL) se agitó a 130°C durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (50 mL) y solución de NaOH 2 N (50 mL). Después de extraer la capa acuosa con DCM (6 x 50 mL) las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con mezclas de hexano y EA) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 207,2 [M+H⁺].

B. 3-Cloro-5-(piridin-2-iloxi)-piridina-4-carbaldehído

15 Bajo atmósfera de argón se agregó durante 4 min 3-cloro-5-(piridin-2-iloxi)-piridina (169 mg, 0,82 mmol) en THF (5 mL) a una solución agitada de diisopropilamida de litio (500 μ L de solución 2 M en THF/heptano/etilbenceno, 0,90 mmol) en THF (10 mL) a -90°C. Después de agitar durante 30 min a -90°C se agregó de una vez etilformiato (657 μ L, 8,18 mmol) disuelto en THF (5 mL). La reacción se agitó durante 1,6 h a -90°C y se vertió en solución de NaHCO₃ saturada helada en agua (100 mL). Se agregó EA (100 mL), la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con una solución saturada de NaHCO₃ en agua (2 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 235,2 [M+H⁺].

C. [3-Cloro-5-(piridin-2-iloxi)-piridin-4-il]-metanol

25 Una mezcla de 3-cloro-5-(piridin-2-iloxi)-piridina-4-carbaldehído (83 mg, 0,36 mmol) y borohidruro de sodio unido a polímero (184 mg, 2,0 mmol/g, 0,57 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a TA durante 30 min. La reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 237,0 [M+H⁺].

D. 3-Cloro-4-clorometil-5-(piridin-2-iloxi)-piridina

30 Se cloró [3-cloro-5-(piridin-2-iloxi)-piridin-4-il]-metanol (4,24 mg, 0,018 mmol) con SOCl₂ de acuerdo con la síntesis de 3-(1-butiril-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-4-clorometil-piridina para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 255,0 [M+H⁺].

E. 8-[3-Cloro-5-(piridin-2-iloxi)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

35 Se alquiló 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol (10,7 mg, 0,045 mmol) con 3-cloro-4-clorometil-5-(piridin-2-iloxi)-piridina de acuerdo con la síntesis de 8-[3-(1-butiril-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 458,0 [M+H⁺].

Ejemplo 196: Síntesis de 2-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-iloxi}-N,N-dimetil-acetamida

A. 3,5-Dicloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina

40 Se agregaron dihidropirano (3,01 mL, 33,2 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (5,06 g, 26,6 mmol) a una solución agitada de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol (1,97 g, 11,06 mmol) en DCM (40 mL). Después de agitar durante 1 d a 40°C el disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (50 mL) y solución de NaHCO₃ saturada (50 mL). Después de extraer la capa acuosa con DCM (2 x 50 mL) las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con mezclas de hexano y EA) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 261,9 [M+H⁺].

45 B. 5-Cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ol

Se agregó terc-butilato de potasio (1,77 g, 15,80 mmol) a una solución agitada de 3,5-dicloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina (825 mg, 3,16 mmol) en dioxano. Después de agitar durante 3 d a 100°C el disolvente se retiró al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 243,8 [M+H⁺].

C. 2-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida

50 Se agregó 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (85 μ L, 0,827 mmol) a una solución agitada de 5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ol (67 mg, 0,276 mmol) y Cs₂CO₃ (134,7 mg, 0,414 mmol) en THF (5 mL). Después de agitar durante

1 d a 50°C la solución se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Tras el almacenamiento de las fracciones de la HPLC durante 3 h a TA se escindió el éter de THP para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 243,8 [M+H⁺].

5 D. 2-(5-Cloro-4-clorometil-piridin-3-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida

Se cloró 2-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida (4 mg, 0,016 mmol) con SOCl₂ de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 263,0 [M+H⁺].

10 E. 2-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-iloxi}-N,N-dimetil-acetamida

Se alquiló 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (3,6 mg, 0,015 mmol) con 2-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida (3 mg, 0,011 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metilquinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 466,1 [M+H⁺].

15 Ejemplo 198: Síntesis de 8-[3-cloro-5-(tetrahydro-piran-2-ilmetoxi)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

A. [3-Cloro-5-(tetrahydro-piran-2-ilmetoxi)-piridin-4-il]-metanol

20 Se agregó 2-bromometil-tetrahydro-pirano (98,1 µL, 0,766 mmol) a una solución agitada de 5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ol (23,3 mg, 0,096 mmol) y Cs₂CO₃ (249 mg, 0,764 mmol) en THF (5 mL). Después de agitar durante 1 d a 120°C la solución se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA. Tras el almacenamiento de las fracciones de la HPLC durante 3 h a TA el éter de THP se escindió para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 258,1 [M+H⁺].

B. 3-Cloro-4-clorometil-5-(tetrahydro-piran-2-ilmetoxi)-piridina

25 Se cloró [3-cloro-5-(tetrahydro-piran-2-ilmetoxi)-piridin-4-il]-metanol (10 mg, 0,039 mmol) con SOCl₂ de acuerdo con la síntesis de 3-(1-butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-4-clorometil-piridina. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 276,0 [M+H⁺].

C. 8-[3-Cloro-5-(tetrahydro-piran-2-ilmetoxi)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

30 Se alquiló 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (4 mg, 0,016 mmol) con 3-cloro-4-clorometil-5-(tetrahydro-piran-2-ilmetoxi)-piridina (4 mg, 0,015 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-[3-(1-butil-1H-imidazol-2-il-sulfanil)-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (40°C durante 2 h). La purificación mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 479,2 [M+H⁺].

Ejemplo 205: Síntesis de 2-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

35 A. {5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acetaldehído

Una solución de 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (0,1 g, 0,22 mmol), etilviniléter (0,32 g, 4,5 mmol), acetato de paladio (II) (15 mg, 0,067 mmol), tri-p-tolil-fosfano (0,14 g, 0,45 mmol) y DIPEA (76 µL, 0,45 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 120°C durante 2 h. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 407,2 [M+H⁺].

40 B. Ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acético

45 A una solución de {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acetaldehído (3,3 mg, 0,0081 mmol), 2,3 dimetil-2-buteno (3,4 mg, 0,040 mmol) y KH₂PO₄ (5,5 mg, 0,040 mmol) en alcohol t-butílico (2,5 mL) y H₂O (0,5 mL) se agregó NaClO₂ (3,6 mg, 0,040 mmol) a 0°C y se continuó agitando a esta temperatura durante 30 min. La evaporación de disolventes y la purificación mediante HPLC del residuo proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 423,1 [M+H⁺].

C. 2-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

50 Se agregó N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,98 mg, 0,0078 mmol) a una solución de ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acético (2,2 mg, 0,0052 mmol), N-hidroxibenzotriazol (1,0 mg, 0,0078 mmol) y DIPEA (3,5 mg, 0,026 mmol) y se continuó agitando a TA durante 2h. La evaporación de disolventes y la purificación mediante HPLC del residuo proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 450,0 [M+H⁺].

Ejemplo 216: Síntesis de 2-cloro-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-(2-metil-imidazol-1-il)-quinolina

A. 2-Cloro-8-metoxi-4-(2-metil-imidazol-1-il)-quinolina

Una mezcla de 2,4-dicloro-8-metoxi-quinolina (0,20 g, 0,88 mmol) y 2-metil-1H-imidazol (0,11 g, 1,3 mmol) en NMP (0,20 mL) se calentó hasta alcanzar 140°C durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 419,0 [M+H⁺].

B. 2-Cloro-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-(2-metil-imidazol-1-il)-quinolina

Se desmetiló la sal de TFA de 2-cloro-8-metoxi-4-(2-metil-imidazol-1-il)-quinolina (50 mg) de acuerdo con la síntesis de 4-cloro-5-fluoro-2-metil-quinolin-8-ol y a continuación se alquiló de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 403,6 [M+H⁺].

Ejemplo 230: Síntesis de {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-metil-amida de ácido propano-2-sulfónico

A. (5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-metilamida de ácido propano-2-sulfónico

A una solución de [5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-metil-amina (57 mg, 0,21 mmol) en DCM (0,8 mL) y piridina (0,4 mL) se agregó cloruro de isopropilsulfonilo (60 mg, 0,42 mmol) y se continuó agitando a 50°C durante toda la noche. La evaporación de los disolventes, la purificación mediante HPLC y subsiguiente desprotección del grupo tetrahidropiraniilo mediante agitación de [5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida de ácido propano-2-sulfónico durante 3 h en la solución de ACN/H₂O que resultó de la HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 292,9 [M+H⁺].

B. {5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-metil-amida de ácido propano-2-sulfónico

La conversión de (5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-metil-amida de ácido propano-2-sulfónico en el correspondiente cloruro (5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-metil-amida de ácido propano-2-sulfónico de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y la subsiguiente reacción con 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 514,1 [M+H⁺].

Ejemplo 240: Síntesis de éster isopropílico de ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-metil-carbámico

A. Éster isopropílico de ácido (5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-metil-carbámico

A una solución de [5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-metil-amina (52 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (65 µL, 0,38 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó una solución 1 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (0,19 mL) y se continuó agitando a TA durante 1 h. La evaporación de los disolventes, la purificación mediante HPLC y subsiguiente desprotección del grupo tetrahidropiraniilo mediante agitación de [5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-metil-carbámico éster isopropílico de ácido durante 3 h en la solución de ACN/H₂O que resultó de la HPLC proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 272,9 [M+H⁺].

B. Éster isopropílico de ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-metil-carbámico

La conversión de éster isopropílico de ácido (5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-metil-carbámico en el correspondiente cloruro éster isopropílico de ácido (5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-metil-carbámico de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y la subsiguiente reacción con 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 494,1 [M+H⁺].

Ejemplo 246: Síntesis de 3,5-dicloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilamina

A. 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina

Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA, 1,32 g, 7,66 mmol) a una solución agitada de 3,5-dicloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina (200 mg, 0,766 mmol) en DCM (5 mL). Después de agitar durante 3 h a TA el disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (50 mL) y solución 2 N de NaOH (50 mL). Después de extraer la capa orgánica con agua (50 mL) la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 278,0 [M+H⁺].

B. (2-Amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol

- Una mezcla de 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina (133 mg, 0,48 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (238 mg, 1,25 mmol) en piridina (10 mL) se calentó hasta alcanzar 40°C durante 1 d. Se agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (92 mg, 0,48 mmol) y la solución se calentó hasta alcanzar 56°C durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 2-amino-etanol (5 mL). Después de agitar durante 3 d a 40°C el disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (20 mL) y una solución saturada de NaHCO₃ en agua (20 mL). Después de extraer la capa acuosa con DCM (2 x 20 mL) la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Tras el almacenamiento de las fracciones de la HPLC durante 3 h a TA el éter de THP se escindió para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 193,1 [M+H⁺].
- 5
- C. 3,5-Dicloro-4-clorometil-piridin-2-ilamina
- Se cloró (2-amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol (7 mg, 0,036 mmol) con SOCl₂ de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 211,0 [M+H⁺].
- D. 3,5-Dicloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilamina
- 15 Se alquiló 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (8,7 mg, 0,036 mmol) con 3,5-dicloro-4-clorometil-piridin-2-ilamina (7,7 mg, 0,036 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina a 50°C durante 1 d. La purificación mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 414,0 [M+H⁺].
- 20 Ejemplo 247 y 248: Síntesis de éster 6-amino-5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetilcarbámico y éster 2-amino-5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetilcarbámico
- A. Éster 6-amino-5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico y éster 2-amino-5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico
- 25 Se convirtió éster 5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico en el N-óxido de acuerdo con la síntesis de 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina. El residuo resultante se hizo reaccionar con cloruro de p-toluenosulfonilo y 2-amino-etanol de acuerdo con la síntesis de (2-amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol con la excepción de que la reacción en 2-amino-etanol se hizo a 40°C durante 2,5 h. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA. Tras el almacenamiento de las fracciones de la HPLC durante 3 h a TA el éter de THP se escindió. Esto proporcionó los dos compuestos del título como compuestos puros en forma de sus sales TFA. MS (m/z): 259,9 [M+H⁺] y MS (m/z): 259,9 [M+H⁺].
- 30
- B. Éster 6-amino-5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico
- Se cloró éster 6-amino-5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico (18,5 mg, 0,071 mmol) con SOCl₂ de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 278,0 [M+H⁺].
- 35
- C. Éster 2-amino-5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico
- Se cloró éster 6-amino-5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico (4 mg, 0,015 mmol) con SOCl₂ de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 277,9 [M+H⁺].
- 40
- D. Éster 6-amino-5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico
- Se alquiló 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (17,1 mg, 0,071 mmol) con éster 6-amino-5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetilcarbámico (19,7 mg, 0,071 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina. La purificación mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 480,9 [M+H⁺].
- 45
- E. Éster 2-amino-5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbámico
- Se alquiló 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (3,7 mg, 0,015 mmol) con éster 2-amino-5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetilcarbámico (4,2 mg, 0,015 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina. La purificación mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 480,9 [M+H⁺].
- 50

Ejemplo 250: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-(2-metoxi-tiazol-4-il)-2-metil-quinolina

5 Bajo atmósfera de argón se calentó una mezcla de 4-bromo-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-quinolina (15 mg, 0,038 mmol), 2-metoxi-4-tributylestannil-tiazol (18,4 mg, 0,046 mmol) bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (1 mg, 0,002 mmol) y CsF (12,7 mg, 0,083 mmol) en dioxano (2 mL) hasta alcanzar 100°C durante 1 d. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 431,9 [M+H⁺].

Ejemplo 262: Síntesis de 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il-metil}-3-metil-pirrolidina-2,5-diona

A. Éster metílico de ácido N-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-3-metil-succinámico

10 Una mezcla de C-[5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metilamina (15,3 mg, 0,060 mmol), HBTU (33,9 mg, 0,089 mmol), éster 4-metílico de ácido (R)-(+)-metilsuccínico (13,1 mg, 0,089 mg) y DIPEA (30,4 µL, 0,179 mmol) en DMF (0,50 mL) se agitó a TA durante 1 d. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (2 mL) y una solución tamponada de fosfato acuoso (pH 7, 2 mL). Después de extraer la capa acuosa con DCM (4 x 2 mL) la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Tras el almacenamiento de las fracciones de la HPLC durante 3 h a TA el éter de THP se escindió para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 300,9 [M+H⁺].

B. Éster metílico de ácido N-(5-Cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-3-metil-succinámico

20 Se cloró éster metílico de ácido N-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-3-metil-succinámico (1,39 mg, 0,0046 mmol) con SOCl₂ de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 318,9 [M+H⁺].

C. 1-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-metil-pirrolidina-2,5-diona

25 Se alquiló 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (3,0 mg, 0,0125 mmol) con éster metílico de ácido N-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-3-metil-succinámico (1,47 mg, 0,0046 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina. Después de 1 d a TA, la purificación mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 490,0 [M+H⁺].

Ejemplo 278: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-quinolina

A. 4-Hidrazino-2-metil-quinolin-8-ol

30 Una mezcla de 4-cloro-2-metil-quinolin-8-ol (0,10 g, 0,51 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,75 mL, 15 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó hasta alcanzar reflujo durante 4 d. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/metanol/ NH₃ conc. acuoso 5:1:0,033) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 190,1 [M+H⁺].

B. 2-Metil-4-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-quinolin-8-ol

35 Una mezcla de 4-hidrazino-2-metil-quinolin-8-ol (21 mg, 0,11 mmol) y 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona (16 µL, 0,11 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó hasta alcanzar 75°C durante 30 min. El disolvente luego se retiró al vacío y el residuo se disolvió nuevamente en ácido acético (0,5 mL). Después de agregar H₂SO₄ concentrado (20 µL) y agitar durante 1 h a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agregó una mezcla de Na₂CO₃ (0,40 mg, 3,8 mmol) en agua (1 mL). La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (10 mL) y agua (5 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta alcanzar 10 mediante adición de solución de NH₃ acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 320 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 294,2 [M+H⁺].

C. 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-quinolina

45 El 2-metil-4-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-quinolin-8-ol (7,4 mg, 25 µmol) se alquiló de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 453,0 [M+H⁺].

Ejemplo 281: Síntesis de N-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il-metil}-N-(2,3-dihidroxi-propil)-isobutiramida

A. [5-Cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amina

50 Se agregaron ácido acético (133 µL) y NaBH₃CN (14,8 mg, 0,235 mmol) a una solución agitada de 5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina-3-carbaldehído (40 mg, 0,157 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanamina (203 µL, 1,57

mmol) en MeOH (1 mL). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente el disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (10 mL) y solución de NaHCO₃ saturada (10 mL). Después de extraer la capa acuosa con DCM (2 x 10 mL) las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 370,9 [M+H⁺].

- 5 B. N-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-isobutiramida y N-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-isobutiramida

10 Se agregaron DIPEA (49,5 µL, 0,291 mmol) y cloruro de isobutirilo (21,4 µL, 0,204 mmol) a una solución agitada de [5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amina (54 mg, 0,146 mmol) en THF (3 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Tras el almacenamiento de las fracciones de la HPLC durante 3 h a TA el éter de THP se escindió y el dioxolano se escindió parcialmente. Esto proporcionó una mezcla de los dos compuestos del título como sus sales TFA. MS (m/z): 357,0 [M+H⁺] y MS (m/z): 317,0 [M+H⁺].

- 15 C. N-(5-Cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-isobutiramida y N-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-isobutiramida

20 Una mezcla de N-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-isobutiramida y N-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-isobutiramida (39 mg, 0,110 mmol) se cloró con SOCl₂ de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina con SOCl₂ (16 µL, 0,219 mmol). La mezcla resultante de los dos compuestos del título se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 374,9 [M+H⁺] y MS (m/z): 335,0 [M+H⁺].

- D. N-(5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-isobutiramida

25 Se alquiló 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (12 mg, 0,050 mmol) con una mezcla de N-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-isobutiramida y N-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-isobutiramida (17 mg, 0,045 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina. Después de 1 d a TA el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Esto proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 538,1 [M+H⁺].

- 30 Ejemplo 292: Síntesis de N-{4-metil-3-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il-metil}-isobutiramida

- A. Éster metílico de ácido 4-bromo-2-cloro-nicotínico

35 Una solución de 4-bromo-2-cloro-piridina (4,5 mL, 41 mmol) en THF anhidro (60 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de diisopropilamida de litio (1,8 M en THF, 25 mL, 45 mmol) en THF anhidro (60 mL) a -85°C. Después de agitar durante 30 min a -80°C, la mezcla de reacción se agregó por goteo mediante una cánula a una solución agitada de cloroformiato de metilo (31 mL, 400 mmol) en THF anhidro a -80°C. Después de agitar durante 50 min a -80°C, la reacción se aplacó mediante adición de NaHCO₃ concentrado acuoso (90 mL) y a continuación se diluyó con EA (250 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con hexano/EA 4:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 252,0,1 [M+H⁺].

- 40 B. Éster metílico de ácido 2-cloro-4-metil-nicotínico

45 Se agregó ZnMe₂ (2,0 M en tolueno, 15,5 mL, 25 mmol) a una mezcla agitada de éster metílico de ácido 4-bromo-2-cloro-nicotínico (9,6 g, 38 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,50 g, 0,61 mmol) en dioxano anhidro (180 mL). Después de agitar durante 8 h a 70°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó MeOH (15 mL) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se dividió entre EA (300 mL) y agua (50 mL). Luego se agregó HCl acuoso concentrado hasta que la emulsión se volvió homogénea. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con hexano/EA 2:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 186,0 [M+H⁺].

- C. Éster metílico de ácido 2-ciano-4-metil-nicotínico

50 Una suspensión de éster metílico de ácido 2-cloro-4-metil-nicotínico (2,64 g, 14,3 mmol) y CuCN (6,4 g, 71 mmol) en NMP (5,3 mL) se calentó hasta alcanzar 180°C durante 30 min. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se diluyó con agua (80 mL). Después de agitar vigorosamente durante 16 h, la suspensión se centrifugó y el precipitado se suspendió en una solución de FeCl₃·6 H₂O (5,8 g, 21 mmol) en HCl acuoso (4 M, 80 mL). Después de agitar vigorosamente durante 1 h, la suspensión se extrajo con DCM (3 x 70 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄/Na₂CO₃, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con EA/DCM 1:10) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 177,0 [M+H⁺].

D. (2-Aminometil-4-metil-piridin-3-il)-metanol

Una solución de AlCl_3 (0,15 g, 1,1 mmol) en THF anhidro (1,1 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de éster metílico de ácido 2-ciano-4-metil-nicotínico (0,10 g, 0,57 mmol) a -35°C . Luego se agregó DIBAL (1,5 M en tolueno, 3,0 mL, 4,5 mmol) a -95°C . La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar 4°C durante 5 h y luego se aplicó mediante adición de agua (0,20 mL) a -20°C . Se agregó a la mezcla ACN (17 mL) y NH_3 concentrado acuoso (1,4 mL). Después de agitar vigorosamente durante 30 min, la suspensión se centrifugó y el precipitado se suspendió en una solución de ACN (5 mL) y NH_3 acuoso concentrado (0,5 mL). Después de agitar vigorosamente durante 30 min la suspensión se centrifugó. Los sobrenadantes combinados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 153,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

E. N-(3-Hidroximetil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-isobutiramida

Una solución de cloruro de isobutirilo (29 μL , 0,276 mmol) en DCM (0,20 mL) se agregó a una mezcla agitada vigorosamente de (2-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-metanol (30 mg, 0,20 mmol) en DCM (1,0 mL) y Na_2CO_3 acuoso (1 M, 1 mL) a 0°C . Después de agitar durante 30 min a 0°C , se agregó DCM (10 mL) y agua (1 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con MeOH/DCM 1:20) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 223,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

F. N-{4-Metil-3-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-isobutiramida

La conversión de N-(3-hidroximetil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-isobutiramida (29 mg, 0,13 mmol) en el correspondiente cloruro de acuerdo con la síntesis de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina y la subsiguiente reacción con 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 444,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 303: Síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-quinolina

A. 2-Metil-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-quinolin-8-ol

Una mezcla de 4-cloro-2-metil-quinolin-8-ol (10 mg, 52 μmol) y 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-tiol (6,9 mg, 52 μmol) en MeOH (0,3 mL) se calentó hasta alcanzar 80°C durante 1,5 h. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar compuesto del título.

MS (m/z): 289,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

B. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-quinolina

Se alquiló 2-metil-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-quinolin-8-ol (15 mg, 52 μmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 448,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 319: Síntesis de 4-(5-cloro-tiazol-4-il)-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-quinolinaA. Éster *terc*-butílico de ácido (4-Bromo-5-cloro-tiazol-2-il)-carbámico

Se agregó diisopropilamida de litio (1,8 M en THF, 19,8 mL, 35,6 mmol) por goteo a una solución agitada de éster *terc*-butílico de ácido (5-bromo-tiazol-2-il)-carbámico (Kuo, Gee-Hong; et al. J Med. Chem. 2005; 6: 1886 - 1900) (3,00 g, 10,8 mmol) en THF anhidro (75 mL) a 0°C . Después de agitar durante 30 min a 0°C , se agregó por goteo una solución de 1,1,1,2,2,2-hexafluoroetano (8,43 g, 35,6 mmol) en THF anhidro (45 mL) a -90°C . La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar -10°C y luego se aplicó mediante adición de NH_4Cl acuoso concentrado (15 mL). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (100 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/hexano 2: 1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 314,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

B. 4-Bromo-5-cloro-tiazol

Se disolvió éster *terc*-butílico de ácido (4-bromo-5-cloro-tiazol-2-il)-carbámico (1,28 g, 4,06 mmol) en una mezcla 1:1 de TFA y DCM (10 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (50 mL) y NaHCO_3 acuoso concentrado (15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF anhidro (15 mL) y se agregó por goteo 2-metil-2-nitrosooxi-propano (0,73 mL, 6,1 mmol). Después de agitar durante 1 h a 60°C , la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/hexano 1:2) para proporcionar el compuesto del título.

C. 4-(5-cloro-tiazol-4-il)-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-quinolina

El acoplamiento de 4-bromo-5-cloro-tiazol (10 mg, 50 μmol) con sal de TFA de ácido 8-((3,5-dicloropiridin-4-il)metoxi)-2-metil-quinolin-4-ilborónico (15 mg) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-2-metil-4-(4-metil-tiazol-5-il)-quinolina proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 437,9 [M+H⁺].

Ejemplo 430: Síntesis de N-[4-cloro-3-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il-metil]-isobutiramida

A. 2,4-Dicloro-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina

Se redujo 2,4-dicloro-piridina-3-carbaldehído (1,565 g, 8,89 mmol) a (2,4-dicloropiridin-3-il)-metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol y a continuación se protegió con el grupo THP de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 3-bromo-5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina para proporcionar el compuesto del título.

B. 4-Cloro-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina-2-carbonitrilo

Se disolvió 2,4-dicloro-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina (455 mg, 1,74 mmol) en una mezcla de DMF (3 mL) y agua (30 μL). Los siguientes reactivos se agregaron a continuación: cianuro de zinc (112 mg, 0,95 mmol), polvo de zinc (9,1 mg, 139 μmol), acetato de zinc (25,5 mg, 139 μmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (58 mg, 104 μmol) y tris(dibencilidenoacetona)paladio (0). La mezcla de reacción se desgasificó dos veces y luego se calentó a 95°C durante 4 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre agua (20 mL) y EtOAc (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con hexano / EtOAc 10:1 \rightarrow 5:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 253,0 [M+H⁺].

C. N-[4-Cloro-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-isobutiramida

Se disolvió 4-cloro-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina-2-carbonitrilo (30 mg, 0,12 mmol) en una mezcla de MeOH (0,75 mL) y THF (1 mL). Se agregaron CoCl₂ hexahidrato (56 mg, 0,24 mmol) y NaBH₄ (45 mg, 1,19 mmol, disuelto en 1 mL de MeOH). Después de agitar durante 8 min a TA se agregaron solución de NaHCO₃ saturada (1 mL) y cloruro de isobutirilo (125 μL , 1,19 mmol). Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre solución de NH₄Cl sat. (10 mL) y DCM (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con hexano / EtOAc 2:1 \rightarrow 1:2) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 326,8 [M+H⁺].

D. N-[4-cloro-3-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil]-isobutiramida

Se cloró N-[4-cloro-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-isobutiramida de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona. La N-(4-cloro-3-clorometil-piridin-2-ilmetil)-isobutiramida resultante se acopló con 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 464,1 [M+H⁺].

Ejemplo 501: Síntesis de 1-{4-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il-metil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

A. Se convirtió 4-metil-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol en 2-metil-4-[4-metil-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol.

B. 2-Cloro-4-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina

Se disolvió éster metílico de ácido 2-cloro-4-metil-nicotínico (1 g, 5,4 mmol) en THF (10 mL) y se enfrió hasta alcanzar -78°C y se agregó DIBAL (1 M en tolueno) mediante una jeringa (14,4 mL, 21,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar TA durante un período de 4 h. Se agregó más DIBAL (5 mL, 5 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h antes de enfriarse hasta alcanzar -20°C. Se agregaron agua (2 mL), solución de Na₂CO₃ sat. (1,5 mL), NH₃ acuoso (3 mL) y ACN (70 mL). Después de agitar vigorosamente durante 30 min. la suspensión se centrifugó y el precipitado se suspendió en una solución de ACN (100 mL) y NH₃ acuoso concentrado (5 mL). Después de agitar vigorosamente durante 30 min la suspensión se centrifugó. Los sobrenadantes combinados se concentraron al vacío para proporcionar (2-cloro-4-metil-piridin-3-il)-metanol bruto que se convirtió en el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de 3-bromo-5-cloro-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina. MS (m/z): 158,0 [M+H⁺].

C. 4-Metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina

Se disolvió 2-cloro-4-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridina (500 mg, 2,07 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (16,5 mL) y agua (7 mL). Se agregaron K₂CO₃ (286 mg, 2,07 mmol) y complejo 2.4.6-trivinil-ciclotriboroxano piridina (498 mg, 2,07 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó dos veces antes de agregar

Pd((PPh₃)₄) (120 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con hexano / EtOAc 6:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 234,1 [M+H⁺]

D. [4-Metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol

5 Se disolvió 4-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina (300 mg, 1,29 mmol) en DCM (36 mL) y se enfrió hasta alcanzar -50°C. Se burbujeó un suave flujo de ozono a través de la mezcla de reacción hasta que el color de la solución cambió a azul claro. Se agregó NaBH₄ (486 mg, 12,9 mmol) disuelto en MeOH (15 mL) y la reacción se dejó entibiar hasta alcanzar TA durante un período de 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre agua (20 mL) y EtOAc (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM / MeOH 40:1 → 20:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 238,0 [M+H⁺].

E. 1-[4-Metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

15 Se disolvió [4-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol (138 mg, 0,58 mmol) en DCM (5 mL) y se enfrió hasta alcanzar 0°C. Se agregaron NEt₃ (324 µL, 2,33 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (90 µL, 1,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C. Después de retirar los disolventes al vacío, el residuo se disolvió en DMF (10 mL) y se agregaron CsCO₃ (570 mg, 1,75 mmol) y 3-trifluorometil-piridin-2-ol (142 mg, 0,87 mmol). Después de agitar durante 2 h a TA el disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre agua (20 mL) y DCM (20 mL). se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con hexano / EtOAc 2: 1 → 1: 1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 382,9[M+H⁺].

F. 1-(3-Clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

25 Se disolvió 1-[4-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (100 mg, 0,26 mmol) en DCM (5 mL). Se agregaron SOCl₂ (97 µL, 1,31 mmol) y agua (25 µL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Después de retirar los disolventes al vacío el compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 317,0 [M+H⁺].

G. 1-(4-Metil-3-{2-metil-4-[4-metil-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-quinolin-8-iloximetil}-piridin-2-il-metil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

30 Se acoplaron 2-metil-4-[4-metil-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol y 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

H. 1-[4-Metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

35 Se disolvió 1-(4-Metil-3-[2-metil-4-[4-metil-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1 H-pirazol-3-il]-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (2,02 g, 3,34 mmol) en MeOH (25 mL) y se agregó HCl acuoso concentrado (2,5 mL). Después de agitar durante 30 min los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 520,1 [M+H⁺].

40 Ejemplo 597: Síntesis de 4-metil-5-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-6-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-ona

45 A. Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico de 1-[4-metil-1-oxi-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (27,1 mg, 0,157 mmol) a una solución agitada de 1-[4-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (20 mg, 0,052 mmol) en DCM (2 mL). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente la capa orgánica se extrajo con solución de NaHCO₃ saturada (3 mL) y la solución acuosa se extrajo tres veces con DCM (3 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 398,8 [M+H⁺].

B. 5-Clorometil-4-metil-6-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-ona

50 Se agregó POCl₃ (68,6 µL, 0,735 mmol) a una solución agitada de 1-[4-metil-1-oxi-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (29,3 mg, 0,074 mmol) en dicloroetano (5 mL). Después de agitar durante 90 min a 100°C la capa orgánica se extrajo con solución de NaHCO₃ saturada (10 mL) y la solución acuosa se extrajo tres veces con DCM (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera (10 mL), se secaron sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título resultante. MS (m/z): 332,9 [M+H⁺].

C. 4-Metil-5-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-6-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-ona

5 La reacción de 5-clorometil-4-metil-6-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-ona (10,53 mg, 0,030 mmol) con 2-metil-4-[4-metil-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol (9,7 mg, 0,030 mmol) de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina y subsiguiente desprotección y purificación de acuerdo con la síntesis de 1-{4-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona proporcionó el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 536,1 [M+H⁺].

10 Ejemplo 654: Síntesis de 2-{8-[4-cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrilo

A. 2-(8-Hidroxi-2-metil-quinolin-4-il)-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrilo

15 El acoplamiento de 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (400 mg, 1,68 mmol) con 3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrilo (450 mg, 4,20 mmol) de acuerdo con la síntesis de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol proporcionó el compuesto del título. MS (m/z): 265,2 [M+H⁺].

B. 2-{8-[4-Cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrilo

20 La reducción del éster etílico de ácido 2,4-dicloro-6-metil-nicotínico (550 mg, 2,35 mmol) al alcohol de acuerdo con la síntesis de (2-cloro-4-metil-piridin-3-il)-metanol, subsiguiente protección con THP de acuerdo con la síntesis de 3-bromo-5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina, subsiguiente vinilación catalizada por Pd de acuerdo con la síntesis de 4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina, subsiguiente ozonólisis y reducción de acuerdo con la síntesis de [4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol, subsiguiente mesilación y alquilación de acuerdo con la síntesis de 1-[4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona, conversión al cloruro de acuerdo con la síntesis de 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona y el subsiguiente acoplamiento con 2-(8-hidroxi-2-metil-quinolin-4-il)-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrilo de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina proporcionaron el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 579,0 [M+H⁺].

25 Ejemplo 682: Síntesis de 1-{5-cloro-2-hidroxi-4-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

30 A. 2-Benciloxi-3-bromo-5-cloro-piridina

35 En un tubo de microondas se lavó NaH (60% en parafina 56 mg, 1,4 mmol) con hexano y se agregó 3-bromo-2,5-dicloro-piridina (245 mg, 1,08 mmol) en DMF seco (2 mL). A esta suspensión se agregó por goteo cuidadosamente BnOH (123 µL, 1,23 mmol) en DMF seco (1 mL). La mezcla de reacción se agitó 15 min hasta que cesó la formación de hidrógeno. El tubo se selló y se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 30 min. Después de eliminar el disolvente al vacío el residuo se dividió entre agua (10 mL) y DCM (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. GC-MS (m/z): 297 [M⁺].

B. 1-{5-Cloro-2-hidroxi-4-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

40 Se formiló 2-benciloxi-3-bromo-5-cloro-piridina (207 mg, 0,69 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 3-bromo-5-cloro-piridina-4-carbaldehído. A continuación se redujo de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol y se protegió con el grupo THP de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 3-bromo-5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina. La 2-benciloxi-3-bromo-5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina resultante se viniló de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 4-cloro-6-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina y a continuación se transformó en el alcohol de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de [4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol. El [2-benciloxi-5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metanol resultante se transformó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona y a continuación se transformó en 1-(2-benciloxi-5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona. El acoplamiento final de este cloruro con 2-metil-4-[4-metil-2-(tetrahydro-piran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina y subsiguiente desprotección del grupo THP y del éter bencilóico de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1-{4-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona proporcionaron, después de la purificación mediante HPLC de fase inversa

utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA, el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 556,0 [M+H⁺].

Ejemplo 711: Síntesis de 1-{3-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metoxi-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo

5 A. 2-Cloro-4-metoxi-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina

A una solución agitada de 2-cloro-4-fluoro-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina (0,20 g, 0,81 mmol) que se preparó de acuerdo con la síntesis de 3-bromo-5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina en MeOH anhidro (4 mL) se agregó Cs₂CO₃ (0,54 g, 1,6 mmol). Después de agitar vigorosamente durante 20 h a temperatura ambiente se agregó ácido acético (92 mL, 1,6 mmol). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre DCM (20 mL) y agua (4 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 257,9 [M+H⁺].

10 B. 5-(8-Hidroxi-2-metil-quinolin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El acoplamiento de 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (75 mg, 0,32 mmol) con 1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (84 mg, 0,79 mmol) de acuerdo con la síntesis de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol utilizando LDA como la base (1,8 M en Heptano/THF/Etilbenzol, 0,44 mL, 0,79 mmol) proporcionó el compuesto del título. MS (m/z): 264,2 [M+H⁺].

15 C. 1-{3-[4-(5-Ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metoxi-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo

La vinilación catalizada por Pd de 2-cloro-4-metoxi-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina (0,20 g, 0,79 mmol) de acuerdo con la síntesis de 4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina, ozonólisis y reducción de acuerdo con la síntesis de [4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol, mesilación y alquilación con 2-hidroxinicotinonitrilo de acuerdo con la síntesis de 1-[4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona, conversión al cloruro de acuerdo con la síntesis de 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona y subsiguiente acoplamiento con 5-(8-hidroxi-2-metil-quinolin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina y purificación mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA proporcionaron el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 516,5 [M+H⁺].

Ejemplo 733: Síntesis de 1-(1-{4-cloro-3-[4-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo

20 A. 1H-pirazol-4-ol

A 0°C se agregaron peróxido de hidrógeno (30% en H₂O, 379 µL, 3,71 mmol) y NaOH (2M en H₂O, 1,86 mL, 3,71 mmol) a una solución agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en THF (5 mL). Después de agitar durante 3 min a 0°C la reacción se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante otros 50 min. La reacción se diluyó con H₂O (20 mL), se acidificó con HCl (2 N) y se extrajo cuatro veces con DCM (50 mL) y cuatro veces con DCM/ isopropanol (4:1, 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 85,0 [M+H⁺].

30 B. 2-Metil-4-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-1H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol

La protección con THP de 1H-pirazol-4-ol (420 mg, 2,06 mmol) de acuerdo con la síntesis de 3-bromo-5-cloro-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina, subsiguiente acoplamiento con 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol y purificación mediante cromatografía instantánea proporcionaron el compuesto del título. MS (m/z): 410,0 [M+H⁺].

35 C. [4-Cloro-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol

La vinilación catalizada por Pd de 2,4-dicloro-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina (1,71 g, 6,52 mmol) de acuerdo con la síntesis de 4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina, subsiguiente ozonólisis y reducción de acuerdo con la síntesis de [4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol y purificación mediante cromatografía instantánea proporcionaron el compuesto del título. MS (m/z): 257,8 [M+H⁺].

40 D. 4-Cloro-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina-2-carbaldehído

Se agregó peryodinano de Dess-Martin (370 mg, 0,873 mmol) a una solución agitada de [4-cloro-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol (150 mg, 0,582 mmol) en THF (5 mL). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente la reacción se concentró. Se agregó solución de NaHCO₃ saturada (20 mL) y se extrajo tres veces con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS (m/z): 255,7 [M+H⁺].

50

E. 1-[4-Cloro-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-etanol

Se agregó MeMgBr (3,0 M en Dietiléter, 582 μ L, 1,75 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridina-2-carbaldehído (149 mg, 0,58 mmol) en THF (6 mL). Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente se agregó solución de NaHCO₃ saturada (30 mL) y se extrajo tres veces con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con un gradiente de acetato de etilo y MeOH) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 271,8 [M+H⁺].

F. 1-(1-(4-Cloro-3-[4-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il)-etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

La mesilación y alquilación de 1-[4-cloro-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-etanol (120 mg, 0,44 mmol) con 2-hidroxi-nicotinonitrilo (79,3 mg, 0,66 mmol) de acuerdo con la síntesis de 1-[4-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona. La purificación mediante HPLC, conversión al cloruro de acuerdo con la síntesis de 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona, subsiguiente acoplamiento con 2-metil-4-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-1H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol de acuerdo con la síntesis de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina y subsiguiente desprotección y purificación de acuerdo con la síntesis de 1-{4-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona proporcionaron el compuesto del título como la sal de TFA. MS (m/z): 513,0 [M+H⁺].

Ejemplo 754: Ensayo de unión de radioligandos

El siguiente ensayo se define en la presente como un estándar de unión al receptor B2 *in vitro*. La utilidad farmacéutica de los compuestos de esta invención se indica mediante la detección de actividad en el siguiente ensayo para la actividad del receptor B2 de BK. El ensayo de unión al receptor B2 se lleva a cabo utilizando la siguiente configuración experimental.

Solución amortiguadora de incubación: Consiste en: PIPES 40 mM, NaCl 109 mM, KCl 5 mM, 0,1% glucosa, 0,05% BSA, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4; con los siguientes inhibidores: bacitracina 2 mM, 1,10-fenantrolina 0,8 mM, captopril 100 μ M. Antes de comenzar el experimento se agregó [³H]BK para obtener una concentración final de 2 nM.

Adición de compuestos de prueba a solución amortiguadora de incubación y preparación de diluciones en serie: Se diluyeron 10 μ L de una solución concentrada 10 mM de los compuestos de prueba individuales en DMSO en 90 μ L de DMSO, lo que resultó en una concentración de compuesto de 1 mM en 100% DMSO. Luego se agregaron 7,5 μ L de esta solución de compuesto (1 mM) a 242,5 μ L de solución amortiguadora de incubación (que contenía [³H]BK 2 nM, ver más arriba), lo que resultó en una concentración de compuesto de prueba de 30 μ M. Se preparó una solución de compuesto 10 μ M mediante adición de 2,5 μ M de la solución de compuesto 1 mM a 247,5 μ L de solución amortiguadora de incubación. En base a estas soluciones de compuesto 30 μ M y 10 μ M en solución amortiguadora de incubación se prepararon diluciones adicionales mediante dilución en serie 1:10 con etapas de solución amortiguadora de incubación (que contenía [³H]BK 2 nM, ver más arriba), lo que resultó en soluciones de compuesto de 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003 y 0,001 μ M. Para la determinación de la unión no específica se agregaron 1,25 μ L de una solución de BK 10 mM a 248,8 μ L de solución amortiguadora de incubación (que contenía [³H]BK 2 nM). Para la determinación de la unión total se utilizó solución amortiguadora de incubación con [³H]BK pero sin compuesto. Además de los compuestos a ser evaluados, se prepararon los testigos apropiados de la misma manera.

Procedimiento:

Recubrimiento con células: Se trataron placas de cultivo celular de 96 pocillos con bromhidrato de poli-D-lisina al 0,01% en PBS durante al menos 1 hora. Posteriormente se agregaron células HEK293 que expresaban establemente el B2R recombinante humano (10 pmol/mg proteína) y se cultivó durante 1-3 días hasta que se alcanzó al menos 90% de confluencia.

Etapas de lavado: Luego se almacenaron placas multipocillo en hielo y se retiró el medio de cultivo utilizando un soporte de 12 canales de un dispositivo de lavado de ELISA. Posteriormente se agregó PBS helado (solución concentrada 10x, diluida 1:10, pH ajustado a 7,4) comenzando por el frente de la placa (hasta que los pocillos estuvieran a medio llenar) y este procedimiento de lavado se repitió 3 veces.

Incubación con compuesto y lectura: Se agregaron 100 μ L de cada solución amortiguadora de incubación que contenía [³H]BK y diluciones de compuestos/testigos de prueba/testigo o BK 50 μ M, respectivamente, a las células enjuagadas en hielo. Luego de 90 minutos de incubación en hielo, el medio de incubación se retiró y las células se lavaron 4 veces con PBS helado. Con el fin de disociar la [³H]BK unida a la superficie se agregaron posteriormente 200 μ L de ácido acético 0,2 M/Nad 0,5 M, pH 2,7 y luego se llevó a cabo una etapa de incubación adicional en hielo durante 10 minutos. Posteriormente se transfirieron los sobrenadantes a viales de centelleo de 6 mL; se agregaron 0,9 mL de fluido de centelleo a cada uno y se determinó la cantidad de [³H]BK mediante análisis en un contador beta (cpm, tiempo de conteo 1 min). Para el análisis de los resultados, los valores de cpm determinados para la unión no específica se restaron de los recuentos totales y los valores de cpm para cada dilución de compuesto se usaron para el ajuste a la curva y el cálculo de la CI₅₀.

Los compuestos que se muestran en los Ejemplos 1-465 se evaluaron en este ensayo y se encontró que exhiben valores de CI_{50} menores o iguales que 5 micromolar. Los compuestos de fórmula (I) más preferidos exhibieron valores de CI_{50} menores que 50 nanomolar.

Ejemplo 755: Ensayo de movilización de calcio

- 5 Los efectos inhibitorios de los compuestos de prueba sobre la movilización de calcio mediada por BK se evaluaron en fibroblastos humanos primarios HF-15.

10 Preparación de placas recubiertas con células y carga de las células con tinción para calcio: Se agregaron 50.000 células HF-15 (pasaje 12) por pocillo de una placa negra de fondo claro de 96 pocillos. Luego de la incubación durante toda la noche, las células se lavaron con HBSS (37°C) y se dejaron 100 μ L de HBSS por pocillo. Luego se agregaron 100 μ L de una solución de tinción para calcio recientemente preparada (Ca3, Molecular Devices) que contenía probenidica 2,5 mM por pocillo. Las células se incubaron entonces durante 60 minutos a 37°C.

15 Preparación de diluciones en serie e incubación con compuestos de prueba: En base a soluciones concentradas 5 mM en 100% DMSO (y pre-diluciones en 100% DMSO si es necesario), se preparan diluciones en serie 1:3 de compuestos de prueba y testigos en 100% DMSO. El rango de concentración usado se seleccionó entre 2 mM y 1 nM, dependiendo del rango de concentración óptimo para cada compuesto. Luego se agregaron 2,5 μ L de las diluciones de compuesto/testigo por pocillo de la placa de ensayo recubierta con células, que ya contenía solución de 200 μ L HBSS/tinte. Posteriormente, las células se pre-incubaron con compuestos/testigos durante 25 minutos a 25°C.

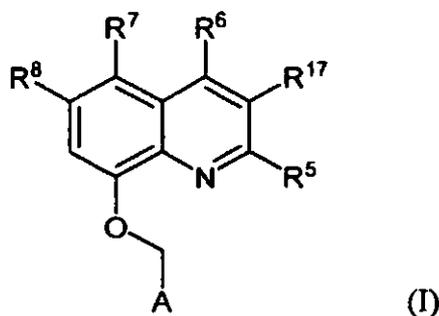
20 Movilización de calcio y análisis de los resultados: Luego de la pre-incubación con compuestos/testigos durante 25 minutos se evaluó la movilización de calcio en un dispositivo Flexstation (Molecular Devices). Veinte segundos después del inicio del registro continuo de las señales de fluorescencia se agregaron 50 μ L de una solución de BK 25 nM en HBSS por pocillo mediante el sistema de manipulación de líquidos del dispositivo. Se utilizó la altura del pico resultante sobre la base de referencia (con respecto al máx-mín de unidades de fluorescencia [RFU]) para el cálculo de los efectos inhibitorios de los compuestos de prueba sobre la movilización del calcio mediada por BK. La inhibición porcentual se calculó comparando los valores máx-mín de RFU obtenidos para las muestras en blanco (solamente BK, sin antagonista) con los valores obtenidos para las células tratadas con antagonista. Se utilizaron los valores de inhibición porcentual, cada uno en referencia a una cierta concentración de antagonista, para el ajuste de la curva y el cálculo de la CI_{50} .

Los compuestos de fórmula (I) más preferidos exhibieron valores de CI_{50} menores que 50 nanomolar en este ensayo.

- 30 Las características de la presente invención reveladas en la memoria descriptiva, las reivindicaciones y/o los dibujos pueden ser, ya sea separadamente o en cualquier combinación entre ellas, esenciales para llevar a cabo la invención en sus distintas formas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

5 A es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N u O, en donde

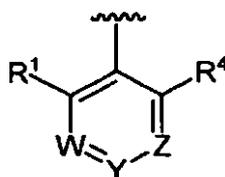
dicho heteroarilo de 6 miembros está sustituido por 2 a 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un átomo de oxígeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo; R⁵ es un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroalquilo; R⁶ es alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, o cicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo o cicloalquilo de 5 miembros está sustituido por 0 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un átomo de oxígeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo; heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros está sustituido por 0 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un átomo de oxígeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o -S-R¹⁰;

R¹⁰ es heterocicloalquilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, o cicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo o cicloalquilo de 5 miembros está sustituido por 0 a 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, átomo de oxígeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo; o heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros está sustituido por 0 a 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, átomo de oxígeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

30 R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo o heteroalquilo; R⁸ es un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno; y R¹⁷ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el heteroarilo A comprende 1 a 3 átomos de nitrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde A es:



35 en donde

W es N, NO o CR⁹;

Y es N, NO o CR²;

Z es N, NO o CR³;

con la condición de que al menos uno de W, Y o Z sea N o NO;

5 R¹ es un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo o heteroalquilocicloalquilo;

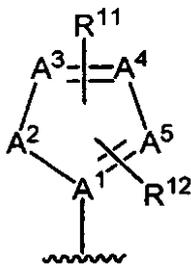
R² es un átomo de hidrógeno, hidroxilo, átomo de halógeno, ciano, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroalquilo;

10 R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R⁴ es un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo; y

R⁹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquiloC₁-C₆.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁶ es



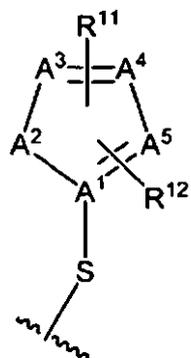
15

en donde

A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ se seleccionan cada uno independientemente de O, S, N, N-H, NO, C o C-H; y

20 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁶ es



en donde

A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ se seleccionan cada uno independientemente de O, S, N, N-H, NO, C o C-H; y

25 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, mercapto, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde

R^4 se selecciona de heteroalquilo, heterocicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

W es CR^9 ;

Y es N, NO o CR^2 ;

Z es N, NO o CR^3 ;

5 con la condición de que al menos uno de Y o Z sea N o NO;

R^1 es un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, -O-alquilo C_{1-C_6} o alquilo C_{1-C_6} ;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, -O-alquilo C_{1-C_6} o alquilo C_{1-C_6} ; y

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, -O-alquilo o alquilo.

10 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde R^4 se selecciona de los grupos -S- Y^a -L, -S- Y^a -CO-NR^aR^b, - Y^a -NR^c-CO-NR^aR^b, - Y^a -NR^c-CO-O-R^e, - Y^a -NR^c-CO-R^e, - Y^a -O-CO-NR^aR^b, - Y^a -CO-NR^aR^b, - Y^a -CO-NR^cL, -O- Y^a -CO-NR^aR^b, - Y^a -NR^c-CO-L, - Y^a -L, - Y^a -O-CO-O-R^c, - Y^a -O-CO-R^c, - Y^a -NR^c-SO₂-NR^aR^b, - Y^a -SO₂-NR^aR^b o - Y^a -NR^c-SO₂-R^e, en donde

Y^a es un enlace, un alquilenilo C_{1-C_6} , un alquilenilo C_{2-C_6} o un alquilenilo C_{2-C_6} ;

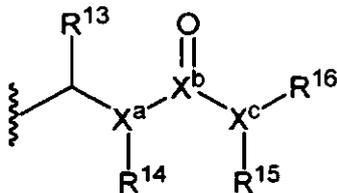
15 R^a es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-C_6} , alquilenilo C_{2-C_6} , alquilenilo C_{2-C_6} o está unido con R^b para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

R^b es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-C_6} , alquilenilo C_{2-C_6} , alquilenilo C_{2-C_6} o se toman juntos con R^a para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

R^c y R^e se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-C_6} opcionalmente sustituido, un alquilenilo C_{2-C_6} opcionalmente sustituido, o un alquilenilo C_{2-C_6} opcionalmente sustituido; y

20 L es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo o heteroaralquilo.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en donde R^4 es



en donde

25 X^a es N, O o CH;

X^b es C, S o S=O;

X^c es N, O o CH;

R^{13} , si estuviera presente, es alquilo C_{1-C_6} ;

R^{14} , si estuviera presente, es alquilo C_{1-C_6} , alquilenilo C_{2-C_6} o está unido a R^{15} para formar

30 (v) un cicloalquilo de 5 a 10 miembros;

(vi) un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

(vii) un heteroarilo de 5 a 10 miembros; u

(viii) un arilo de 6 a 10 miembros;

R^{15} es alquilo, alquilenilo, o está unido a R^{14} para formar

35 (v) un cicloalquilo de 5 a 10 miembros;

(vi) un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

(vii) un heteroarilo de 5 a 10 miembros; u

(viii) un arilo de 6 a 10 miembros; y/o

si R¹⁵ se toma junto con R¹⁶ para formar

(v) un cicloalquilo de 4 a 10 miembros;

5 (vi) un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

(vii) un heteroarilo de 5 a 10 miembros; u

(viii) un arilo de 6 a 10 miembros; y

R¹⁶ es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilo, heteroarilo o se toma junto con R¹⁵ para formar

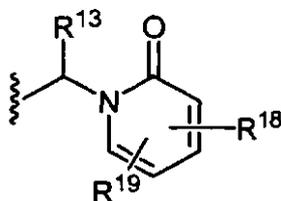
(v) un cicloalquilo de 4 a 10 miembros;

10 (vi) un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

(vii) un heteroarilo de 5 a 10 miembros; u

(viii) un arilo de 6 a 10 miembros.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en donde R⁴ es



15 en donde

R¹³ es un átomo de hidrógeno o alquiloC₁-C₆;

R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquiloC₁-C₆, -O-alquiloC₁-C₆, -CO-NR^aR^b o -SO₂-NR^aR^b, en donde

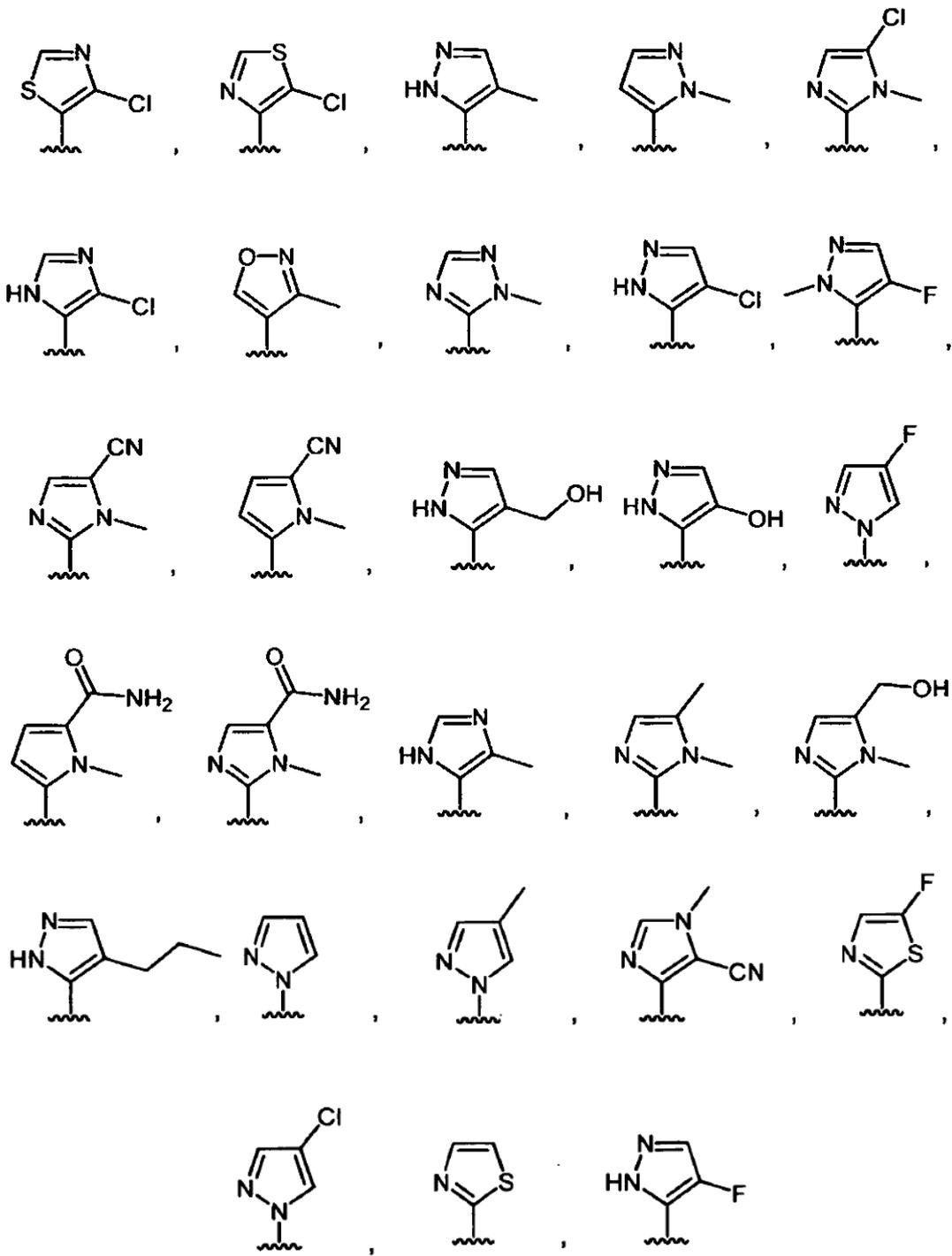
R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno o alquiloC₁-C₆.

20 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁵ es un átomo de halógeno, ciano o alquiloC₁-C₆.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R⁷, R⁸ y R¹⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H o F.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R⁵ es metilo o etilo.

25 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R⁶ se selecciona de los grupos:



14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, en donde R¹ es metilo, Cl, F, CN u O-CH₃;

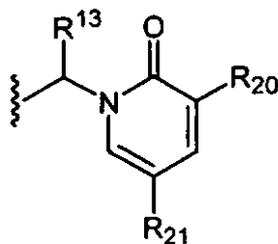
W es CH;

Y es N, NO, CH, C-CH₃, C-OH o C-OCH₃;

5 Z es N, NO, CH, C-CH₃, C-OH o C-OCH₃; y

con la condición de que al menos uno de Y o Z sea N o NO.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14,



en donde R⁴ es

10 en donde

R¹³ es un átomo de hidrógeno o metilo;

R²⁰ es Cl, F, ciano o CF₃; y

R²¹ es un átomo de hidrógeno o F.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R⁷, R⁸ y R¹⁷ son H.

15 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo, en donde el compuesto exhibe un valor de Cl₅₀ de 500 nM o menos en un ensayo estándar *in vitro* mediado por el receptor B2 de BK.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que es

1-{3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

20 1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,

1-{4-Metil-3-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

25 1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{5-Cloro-2-metoxi-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

30 1-(3-{4-[4-(2-Amino-etoxi)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-quinolin-8-iloximetil}-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{3-[4-(4-Hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

- N-(3-{2-Metil-8-[4-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-quinolin-4-il}-1H-pirazol-4-ilmetil)-acetamida,
- 1-{3-[4-(4-Aminometil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
- 5 N-(5-{8-[4-Cloro-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1H-pirazol-4-ilmetil)-acetamida,
- 2-{8-[4-Cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrilo,
- 10 1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
- 5-{8-[4-Cloro-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrilo,
- 15 1-{4-Cloro-3-[4-(4-cloro-tiazol-5-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-{4-Cloro-3-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-{3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metoxi-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
- 20 1-{4-Cloro-3-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- Amida de ácido 5-{8-[4-Cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
- 25 Amida de ácido 5-{8-[4-Cloro-2-(3-ciano-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-6-metil-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
- 1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
- 1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 30 1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
- 1-{4-Cloro-3-[4-(4-fluoro-pirazol-1-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 35 1-{3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metoxi-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 2-{8-[5-Fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-3-trifluorometil-2-piridin-1-ilmetil)-piridin-4-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3-imidazol-4-carbonitrilo,
- 1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(5-metil-1-imidazol-4-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 40 1-(1-{4-Cloro-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-(1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 45 Amida de ácido 5-{8-[4-Cloro-2-(3-ciano-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-6-metil-piridin-3-ilmetoxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,

- 1-{4-Cloro-3-[4-(4-fluoro-pirazol-1-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-(1- {4-Cloro-3-[4-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)- 2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 5 1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(3-metil-isoxazol-4-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-{5-Cloro-4-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-2-hidroxi-piridin-3-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 10 1-{4-Metoxi-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-difluorometil-1H-piridin-2-ona,
- 1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidroximetil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo,
- 1-{4-Cloro-3-[4-(5-fluoro-tiazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrilo.
- 15 **19.** Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y, opcionalmente, al menos una sustancia portadora, excipiente y/o adyuvante.
- 20.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la composición farmacéutica se formula en forma de un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un jarabe, una solución, un parche transdérmico o un dispositivo de administración farmacéutica.
- 20 **21.** Un método de inhibición de la unión de BK con el receptor B2 de BK *in vitro*, comprendiendo el método poner en contacto el receptor B2 de BK con al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o una sal del mismo, en condiciones y en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la unión de BK o cualquier otra sustancia con el receptor B2 de BK.
- 25 **22.** Un método para localizar o detectar un receptor B2 de BK en un tejido, preferiblemente una sección de tejido, *in vitro* que comprende:
- (a) poner en contacto una muestra de tejido que contiene el receptor B2 de BK con un compuesto etiquetado de forma detectable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 en condiciones que permiten la unión del compuesto con el receptor B2 de BK; y
- (b) detectar el compuesto unido.
- 30 **23.** El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el compuesto es radioetiquetado, etiquetado por fluorescencia o etiquetado por luminiscencia o etiquetado con un anticuerpo.
- 24.** Uso de un compuesto o de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o afección.
- 35 **25.** Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la afección o enfermedad es sensible a la modulación del receptor B2 de BK.
- 26.** El uso de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en donde la afección es trastornos de la piel; enfermedades oculares; enfermedades de oído; enfermedades de boca, garganta y enfermedades respiratorias; enfermedades gastrointestinales; enfermedades de hígado, vesícula y páncreas; enfermedades del tracto urinario y riñón; enfermedades de los órganos genitales masculinos y órganos genitales femeninos; enfermedades del sistema endocrino; enfermedades metabólicas; enfermedades cardiovasculares; enfermedades de la sangre; enfermedades linfáticas; enfermedades del sistema nervioso central; trastornos cerebrales; enfermedades del sistema musculoesquelético; trastornos alérgicos; dolor; enfermedades infecciosas; trastornos inflamatorios; lesiones; trastornos inmunológicos; cánceres; enfermedades hereditarias; o edema.
- 40