

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 588**

51 Int. Cl.:
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 215/227 (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08736891 .6**
96 Fecha de presentación: **03.04.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2139881**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.01.2010**

54 Título: **QUINOLINAS Y SU USO TERAPÉUTICO.**

30 Prioridad:
04.04.2007 GB 0706636
14.12.2007 GB 0724430

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2012

73 Titular/es:
Pulmagen Therapeutics (Asthma) Limited
Fulmer Hall Windmill Road Fulmer
Slough Berkshire SL3 6HD, GB

72 Inventor/es:
MONTANA, John, Gary;
FINCH, Harry;
HYND, George;
CRAMP, Michael, Colin;
ARIENZO, Rosa y
MCLEAN, Neville

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 588 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

Quinolinas y su uso terapéutico

Campo de la invención.

5 Esta invención se refiere a una clase de compuestos de quinoleína que son ligandos del receptor CRTH2 (Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on T Helper cells type 2: molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células T colaboradoras de tipo 2), y que por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades que responden a la modulación de la actividad del receptor CRTH2, principalmente enfermedades que tienen un componente inflamatorio significativo. La invención se refiere también a nuevos miembros de esa clase de ligandos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 Fundamento de la invención.

Se sabe que los mastocitos desempeñan un importante papel en respuestas alérgicas e inmunitarias a través de la liberación de diversos mediadores, tales como histamina, leucotrienos, citocinas, prostaglandina D2, etc. (Boyce; Allergy Asthma Proc, 2004, 25, 27 - 30). La prostaglandina D2 (PGD2) es el principal metabolito producido por la acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico por los mastocitos, en respuesta a una sensibilización alérgica (Lewis et al; J. Immunol., 1982, 129, 1627-1631). Se ha mostrado que la producción de PGD2 aumenta en pacientes con mastocitosis sistémica (Roberts; N. Engl. J. Med., 1980, 303, 1400-1404), rinitis alérgica (Naclerio et al; Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 597-602; Brown et al; Arch. Otolarynol. Head Neck Surg., 1987, 113, 179-183; Lebel et al; J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 82, 869-877), asma bronquial (Murray et al; N. Engl. J. Med., 1986, 315, 800-804; Liu et al; Am. Rev. Respir. Dis., 1990, 142, 126-132; Wenzel et al; J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 87, 540-548), y urticaria (Heavey et al; J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 458-461). La PGD2 media sus efectos a través de dos receptores, el receptor PGD2 (o DP) (Boie et al; J. Biol. Chem., 1995, 270, 18910-18916) y la molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en Th2 (o CRTH2) (Nagata et al; J. Immunol., 1999, 162, 1278-1289; Powell; Prostaglandins Luekot. Essent. Fatty Acids, 2003, 69, 179-185). Por tanto, se ha postulado que los agentes que antagonizan los efectos de PGD2 en sus receptores pueden tener efectos beneficiosos en varios estados patológicos.

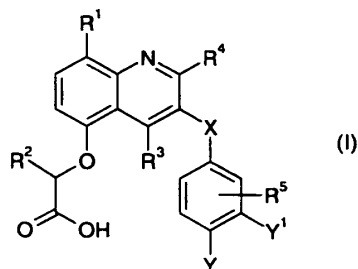
Se ha demostrado que el receptor CRTH2 se expresa en todos los tipos de célula asociados con la inflamación alérgica, tales como las células basófilas, eosinófilas y células colaboradoras inmunitarias de tipo Th2 (Hirai et al; J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261). Se ha demostrado que el receptor CRTH2 media la migración de células mediada por PGD2 en estos tipos de células (Hirai et al; J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261), y que también desempeña un importante papel en el reclutamiento de células neutrófilas y eosinófilas en un modelo de dermatitis de contacto (Takeshita et al; Int. Immunol., 2004, 16, 947-959). Se ha demostrado que el ramatrobán {ácido (3R)-3-[(4-fluorofenil) sulfonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-propanoico}, un antagonista del receptor dual CRTH2 y tromboxano A2, atenúa estas respuestas (Sugimoto et al; J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 305, 347-352; Takeshita et al; op. cit.). El potencial de PGD2 tanto para potenciar la inflamación alérgica como para inducir una respuesta inflamatoria, ha sido demostrado en ratones y ratas. Los ratones transgénicos que sobreexpresan PGD2 sintasa muestran una eosinofilia pulmonar potenciada y niveles más altos de citocinas Th2 en respuesta a la sensibilización alérgica (Fujitani et al; J. Immunol., 2002, 168, 443-449). Además, los agonistas de CRTH2 administrados exógenamente potencian la respuesta alérgica en ratones sensibilizados (Spik et al; J. Immunol., 2005, 174, 3703-3708). En ratas, los agonistas de CRTH2 aplicados exógenamente causan eosinofilia pulmonar, pero un agonista de DP (BW 245C) o un agonista de TP (I-BOP) no mostraron ningún efecto (Shirashi et al; J. Pharmacol. Exp Ther., 2005, 312, 954-960). Estas observaciones sugieren que los antagonistas de CRTH2 pueden tener valiosas propiedades para el tratamiento de enfermedades mediadas por PGD2.

Además del ramatrobán, se han descrito otros diversos antagonistas de CRTH2. Los ejemplos incluyen: ácidos indol acéticos (WO 2007/065684; WO 2007/045867; WO 2006/034419; WO 2005/094816; WO 2005/044260; WO2005/040114; WO 2005/040112; GB 2407318; WO 2005/019171; WO 2004/106302; WO 2004/078719; WO 2004/007451; WO 2003/101981; WO 2003/101961; WO 2003/097598; WO 2003/097042; WO 2003/066047; WO 2003/066046; WO 2003/022813), quinoleínas (WO 2007/036743), tetrahydroquinoleínas (WO 2006/091674; US 2005/256158; WO 2005/100321; WO 2005/007094; WO 2004/035543; WO 2004/032848; EP 1435356; EP 1413306), ácidos fenoxiacéticos (WO 2007/062678; WO 2007/062773; WO 2006/125596; WO 2006/125593; WO 2006/056752; WO 2005/ 115382; WO 2005/105727; WO 2005/018529; WO 2004/089885; WO 2004/089884) y ácidos fenilacéticos (WO 2004/058164).

La plantilla de quinoleína es una plantilla común en compuestos propuestos para ser usados como productos farmacéuticos. Sin embargo, los compuestos con los que está relacionada la presente invención tienen un patrón de sustitución en la plantilla de quinoleína que los distingue de productos farmacéuticos de tipo quinoleína conocidos o clases conocidas propuestas de un modo general de productos farmacéuticos de tipo quinoleína.

Descripción detallada de la invención.

Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente:



en la que:

5 R1 es halógeno o ciano;

R2 es hidrógeno o metilo;

R3 y R4 son independientemente -OR6, alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

R5 es hidrógeno o halógeno;

10 R6 es alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

X es -CH₂-, -S-, o -O-;

15 uno de los grupos Y e Y1 es hidrógeno y el otro es OR6, -C(=O)R7, NR8SO2R6 o un grupo heterocíclico elegido entre furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazano, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno; ciano; alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; hidroxilo; alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquilo C1-C6 -O-CH₂-, alquilo C1-C6-O-CH(RX)- y alquilo C1-C6 -O-C(RX RY)- en el que la parte alquilo C1-C6 está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halógeno; NH₂ C(=O)-; RXNHC(=O)-; RX RY NC(=O)-; RX RY NS(=O)₂-; RX NHS(=O)₂-; NH₂ S(=O)₂-; NH₂-; RX NH-; RX RY N-; RX S(=O)₂-; RX C(=O)-; RX S(=O)₂ NH-; RX S(=O)₂ N RY-; RX C(=O)NH- y RX C(=O)N(RY)-; en la que RX y RY son independientemente alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C6, siendo cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o RX y RY cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un anillo amino cíclico;

25 R7 es alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno; ciano; alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; hidroxilo; alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquilo C1-C6 -O-CH₂-, alquilo C1-C6 -O-CH(RX)- y alquilo C1-C6 -O-C(RX RY)- en el que la parte alquilo C1-C6 está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halógeno; NH₂ C(=O)-; RX NHC(=O)-; RX RY NC(=O)-; RX RY NS(=O)₂-; RX NHS(=O)₂-; NH₂ S(=O)₂-; NH₂-; RX NH-; RX RY N-; RX S(=O)₂-; RX C(=O)-; RX S(=O)₂ NH-; RX S(=O)₂ N RY-; RX C(=O)NH- y RX C(=O)N(RY)-; en la que RX y RY son independientemente alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C6, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o RX y RY cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un anillo amino cíclico; y

R8 es hidrógeno, alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

40 Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden ser preparados en forma de sales, N-óxidos, hidratos, y solvatos de los mismos. Cualquier referencia en el presente texto, incluyendo las reivindicaciones del mismo, a "compuestos con

los que está relacionada la invención” o “compuestos de fórmula (I)” y similares, incluye la referencia a las sales, en particular sales aceptables farmacéuticamente, los N-óxidos, los hidratos, y los solvatos de tales compuestos.

Los compuestos con la que está relacionada la invención son antagonistas del receptor CRTH2, y son selectivos sobre el receptor DP.

- 5 Un segundo aspecto de la invención es (i) un compuesto de fórmula (I) para ser usado en terapia; (ii) un compuesto de fórmula (I) para ser usado en la elaboración de un medicamento en el tratamiento de condiciones que responden a la modulación de la actividad del receptor CRTH2.

Los ejemplos de condiciones que responden a la modulación de la actividad del receptor CRTH2 incluyen asma, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias, rinobronquitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), poliposis nasal, sarcoidosis, pulmón de granjero, pulmón fibroide, fibrosis quística, tos crónica, conjuntivitis, dermatitis atópica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, complejo de demencia asociada al SIDA, enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, síndrome de Guillain-Barre, polirradiculonefropatía desmielinizante crónica, neuropatía motriz multifocal, plexopatía, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, panencefalitis, degeneración cerebelar y encefalomiелitis, traumatismo del SNC, migraña, ictus, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behçet, bursitis, síndrome del túnel carpiano, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dermatomiositis, síndrome de Ehlers-Danlos (EDS), fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, osteoartritis (OA), osteonecrosis, artritis soriasica, síndrome de Reiter (artritis reactiva), sarcoidosis, escleroderma, síndrome de Sjogren, enfermedad de los tejidos blandos, enfermedad de Still, tendinitis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, miositis (polimiositis dermatomiositis), gota, aterosclerosis, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico (SLE), diabetes tipo I, síndrome nefrítico, glomerulonefritis, insuficiencia renal aguda y crónica, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, sepsis, choque séptico, daño isquémico de reperusión en el corazón, rechazo de aloinjerto posterior a un trasplante, y enfermedad del injerto contra el hospedador.

25 Sin embargo, los compuestos con los que está relacionada la invención son principalmente valiosos para el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la rinitis, el síndrome alérgico de las vías respiratorias, o la bronquitis alérgica. La soriasis, la dermatitis atópica y no atópica, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, y la enfermedad del intestino irritable son otras condiciones específicas en las que los presentes compuestos pueden tener una particular utilidad.

30 Un tercer aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), en mezcla con un vehículo o excipiente aceptable farmacéuticamente.

Terminología.

35 Como se usa en el presente texto, la expresión “alquilo (Ca -Cb)”, en la que a y b son números enteros, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono. Así, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, la expresión incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Como se usa en el presente texto, el término “carbocíclico” se refiere a un radical mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido que tiene hasta 16 átomos en el anillo, todos los cuales son carbono, e incluye arilo y cicloalquilo.

40 Como se usa en el presente texto el término “cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico monocíclico saturado opcionalmente sustituido, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

45 Como se usa en el presente texto, el término no calificado “arilo” se refiere a un radical aromático carbocíclico, mono-, bi- o tri-cíclico, opcionalmente sustituido, e incluye radicales que tienen dos anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos que están directamente unidos por un enlace covalente. Los radicales arilo pueden tener, por ejemplo, de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono. Son ilustrativos de los radicales arilo el fenilo, el bifenilo y el naftilo.

50 Como se usa en el presente texto el término no calificado “heteroarilo” se refiere a un radical aromático mono-, bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido, que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o uno de estos anillos monocíclicos y un anillo de arilo monocíclico, que están directamente unidos por un enlace covalente. Son ilustrativos de tales radicales el tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, benzoisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

Como se usa en el presente texto el término no calificado “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” o “heterocíclico” incluye “heteroarilo” como se definió antes, y además significa un radical no aromático mono-, bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido, que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre S, N y O, y a grupos que consisten en un radical monocíclico no aromático que contiene uno o más de tales heteroátomos, que está unido covalentemente a otro de tales radicales o a un radical monocíclico carbocíclico. Son ilustrativos de tales radicales los grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, quinolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, maleimido y succinimido.

A menos que se especifique otra cosa en el contexto en el que aparece, el término “sustituido” aplicado a cualquier resto en el presente texto significa que está sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales puede ser independientemente, por ejemplo, alquilo (C1-C6), cicloalquilo, alcoxi (C1-C6), hidroxilo, hidroxilo alquilo (C1-C6), mercapto, mercapto alquilo (C1-C6), alquiltio (C1-C6), fenilo, heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, halo (incluyendo fluoro, bromo y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, -COOH, -COORA, -CORA, -SO₂ RA, -CONH₂, -SO₂ NH₂, -CONHRA, -SO₂ NHRA, -CONRARB, -SO₂ NRARB, -NH₂, -NHRA, -NRARB, -OCONH₂, -OCONHRA, -OCONRARB, -NHCORA, -NHCOORA, -NRB COORA, -NHCO₂ORA, -NRB SO₂OH, -NRB SO₂ORA, -NHCONH₂, -NRA CONH₂, -NHCONHRB, -NRA CONHRB, -NHCONRARB, o -NRA CON RARB en los que RA y RB are independientemente un grupo alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C6), fenilo, o un grupo heterocíclico monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, o RA y RB cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar un anillo con ese nitrógeno de 5 o 6 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente otros heteroátomos elegidos entre N, O o S (siendo ejemplos morfolinilo, piperidinilo, piperizinilo, 4-metilpiperizinilo, y tetrahidropirrolilo). Un “sustituyente opcional” puede ser de los anteriores grupos sustituyentes.

Como se usa en el presente texto el término “sal” incluye sales de adición de una base, de adición de un ácido y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales aceptables farmacéuticamente, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, p. ej. hidróxidos de sodio y de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, p. ej. los hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas p. ej. N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibencilamina y similares. Las sales específicas con bases incluyen las sales de benzatrina, calcio, diolamina, meglumina, olamina, potasio, procaína, sodio, trometamina y zinc. Aquellos compuestos de la invención que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales aceptables farmacéuticamente con ácidos inorgánicos, p. ej. con haloácidos tales como los ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos p. ej. con los ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico y mandélico, y similares. Sin un compuesto contiene un grupo amonio cuaternario, los iones contrarios aceptables pueden ser, por ejemplo, cloruros, bromuros, sulfatos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos (tosilatos), napadisilatos (naftaleno-1,5-disulfonatos o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonados), edisilatos (etano-1,2-disulfonatos o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonatos), isetionatos (2-hidroxietilsulfonatos), fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, maleatos, malatos, fumaratos, succinatos, xinafoatos, p-acetamidobenzoatos y similares; en la que el número de especies de amonio cuaternario equilibra la sal aceptable farmacéuticamente de forma que el compuesto no tiene una carga neta.

Las sales se discuten en el “Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, selection and use”, P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

Los compuestos con los que está relacionada la invención pueden existir en una o más formas estereoisómeras, a causa de la presencia de átomos asimétricos o de restricciones rotacionales, y en tales casos pueden existir en forma de varios estereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral, o como atropisómeros con estereoquímica R o S en cada eje quiral. La invención incluye todos estos enantiómeros y diastereoisómeros y sus mezclas.

Las variables R1-R5, A, B, X, Y e Y1.

Para el uso de acuerdo con la invención, actualmente se prefieren las siguientes características estructurales, en cualquier combinación compatible, en los compuestos (1) definidos antes:

R1 es halógeno, tal como fluoro, cloro o bromo. En este momento se prefieren fluoro y cloro.

R2 es hidrógeno o metilo.

R3 y R4 son independientemente alquilo C1-C6, por ejemplo metilo, etilo, o n- o iso-propilo; alquilo C1-C6 totalmente o parcialmente halogenado, especialmente fluorado, por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo; cicloalquilo (C3-C6), por ejemplo ciclopropilo, totalmente o parcialmente halogenado, cicloalquilo (C3-C6), especialmente fluorado; o un

grupo -OR6; en el que R6 es alquilo C1-C6, por ejemplo metilo, etilo, o n- o iso-propilo; alquilo C1-C6 totalmente o parcialmente halogenado, especialmente fluorado, por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo; cicloalquilo C3-C6, por ejemplo ciclopropilo, o cicloalquilo C3-C6 totalmente o parcialmente halogenado, especialmente fluorado. En algunas realizaciones de la invención uno de los grupos R3 y R4 es metilo o etilo, y el otro es difluorometoxi. En otras realizaciones de la invención R4 es etilo, isopropilo, ciclopropilo o difluorometoxi, y R3 es difluorometoxi o metilo.

X es -CH2-, -S- o -O-.

Uno de los grupos Y e Y1 es hidrógeno y el otro es -OR6, -C(=O)R7, NR8 SO2R6 o un grupo heterocíclico, todos ellos como se han definido en relación con la fórmula (I). Ejemplos de Y e Y1 cuando no son hidrógeno, son: -OR6, -C(=O)R7, o -NR8SO2R6 en la que R6 es metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, sec, o terc-butilo, ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo; o ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y R7 es metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, sec, o terc-butilo, ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo; o fenilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, todos ellos opcionalmente sustituidos en el anillo con, por ejemplo, uno o más de los grupos fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo o ciclopropilo; y R8 es hidrógeno o metilo.

Los anillos heterocíclicos elegidos entre furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazano, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente, por ejemplo, entre fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, ciclopropilo, trifluorometoxi, metoximetilo, EtNHC(=O)-, Et2NC(=O)-, Et2NS(=O)2-, EtNHS(=O)2-, EtNH-, Et2N-, MeS(=O)2-, t-BuC(=O)-, EtS(=O)2NH-, EtS(=O)2NMe-, y MeC(=O)NH-.

Una subclase particular de compuestos de la invención consiste en compuestos de fórmula (I) anterior en la que R1 es cloro o fluoro, R2 es hidrógeno o metilo, R3 es metilo o difluorometoxi, R4 es etilo, isopropilo o difluorometoxi, R5 es hidrógeno, fluoro o cloro, uno de los grupos Y e Y1 es hidrógeno y el otro es pirimidin-2-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, isoxazol-4-ilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre fluoro, cloro, ciano metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, ciclopropilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Z-O-CH2-, Z-O-CH(RX)- y Z-O-C(RX RY)-, NH2C(=O)-, RXNHC(=O)-, RXRYNC(=O)-, RXRYNS(=O)2-, RX NHS(=O)2-, NH2 S(=O)2-, NH2-, RX NH-, RX RY N-, RX S(=O)2-, RX C(=O)-, RX S(=O)2NH-, RX S(=O)2 NRY-, RX C(=O)NH- y RX C(=O)N(RY)-; en donde Z se elige entre metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, y ciclopropilo, y RX y RY are independientemente metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, o ciclopropilo, o RX y RY, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un anillo morfolino, piperidinilo, o piperazinilo, estando este último opcionalmente N-sustituido con metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo.

Los compuestos específicos con los que está relacionada la invención incluyen los de los Ejemplos del presente texto, y sales, N-óxidos, hidratos o solvatos de los mismos, aceptables farmacéuticamente.

Composiciones.

Como se mencionó antes, los compuestos con los cuales está relacionada la invención son antagonistas del receptor CRTH2, y son útiles en el tratamiento de enfermedades que aprovechan esa modulación. Ejemplos de tales enfermedades se han mencionado antes, e incluyen asma, COPD, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias, y bronquitis.

Se entenderá que el nivel específico de dosis para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores, entre los que se incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular que se somete a tratamiento. Los niveles de dosificación óptimos y la frecuencia de dosificación se determinarán mediante pruebas clínicas, como se requiere en la técnica farmacéutica. En general, el intervalo de dosis diaria estará en el margen de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, frecuentemente de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, por ejemplo de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis individuales o divididas. Por otra parte, en algunos casos puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites.

Los compuestos con los cuales está relacionada la invención pueden ser preparados para la administración por cualquier vía de acuerdo con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables oralmente pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, preparados líquidos o en gel, tales como soluciones o suspensiones oral, tópica, o parenteral estéril. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona;

5 cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricante para elaboración de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; agentes desintegrantes, por ejemplo almidón de patata, o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos pueden ser recubiertos de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Los preparados
 10 líquidos orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos
 15 (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o etil alcohol; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico, y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

15 Para aplicación tópica a la piel, el fármaco puede estar constituido en una crema, una loción o una pomada. Las formulaciones de crema o de pomada que pueden usarse para el fármaco formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo como se describe en textos de farmacia estándar como la British Pharmacopoeia (Farmacopea británica).

20 El fármaco puede también ser formulado para inhalación, por ejemplo en forma de una pulverización nasal, o inhaladores de polvo seco o aerosol. Para el suministro por inhalación, el compuesto activo está preferentemente en forma de micropartículas. Pueden ser preparados por una diversidad de técnicas, incluyendo secado por pulverización, liofilización y micronización. Puede llevarse cabo la producción de un aerosol usando, por ejemplo, atomizadores de chorro accionados por presión o atomizadores ultrasónicos, preferentemente usando aerosoles dosificados impulsado por un propulsor o la administración exenta de propulsores de compuestos activos micronizados de, por ejemplo, cápsulas de inhalación u otros sistemas de suministro de "polvo seco".

25 El ingrediente activo puede también ser administrado parenteralmente en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y la concentración usados, el fármaco puede ser suspendido o bien disuelto en el vehículo. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo coadyuvantes tales como un anestésico local, un agente conservante y un agente tampón.

30 Otros compuestos pueden combinarse con compuestos de esta invención de fórmula [I], para la prevención y el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandina. Así pues, la presente invención está también relacionada con composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar enfermedades mediadas por PGD2, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención de fórmula [I] y uno o más de otros agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con compuestos de fórmula [1] incluyen, pero no se limitan a ellos: (1) corticoesteroides, tales como fluticasona, ciclesonida o budesonida; (2) agonistas del adrenergico receptor β_2 , tal como salmeterol, indacaterol o formoterol; (3) moduladores del leucotrieno, por ejemplo antagonistas de leucotrieno tales como montelukast, zafirlukast o pranlukast, o inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno tales como Zileuton o BAY-1005; (4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo antagonistas del receptor muscarínico-3 (M3) tal como bromuro de tiotropio; (5) inhibidores de la fosfodiesterasa-IV (PDE-IV), tales como roflumilast o cilomilast; (6) antihistaminas, por ejemplo antagonistas selectivos del receptor 1 de la histamina (H1), tales como fexofenadina, cetirizina, loratidina o astemizol; (7) agentes antitusivos, tales como codeína o dexamorfán; (8) inhibidores no selectivos de la COX-1/COX-2, tales como ibuprofeno o ketoprofeno; (9) inhibidores de la COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib; (10) antagonistas de VLA-4, tales como los que se describen en los documentos WO 97/03094 y WO 97/02289; (11) inhibidores de TACE e inhibidores de TNF- α , por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF, tales como Remicade y CDP-870 y moléculas de inmunoglobulina receptores de TNF, tales como Enbrel; (12) inhibidores de las metaloproteasas de la matriz, por ejemplo MMP12; (13) inhibidores de la elastasa de neutrófilos humanos, tales como los descritos en los documentos WO 2005/026124, WO 2003/053930 y WO 06/082412; (14) agonistas A2a tales como los descritos en los documentos EP 1052264 y EP 1241176; (15) antagonistas A2b tales como los descritos en WO 2002/42298; (16) moduladores de la función del receptor de quimiocina, por ejemplo antagonistas de CCR3 y CCR8; (17) compuestos que modulan la acción de otros receptores de prostanoïdes, por ejemplo un antagonista del receptor DP o un antagonista de tromboxano A2; y (18) agentes que modulan la función Th2, tales como agonistas de PPAR.

La relación en peso del compuesto de la invención respecto del segundo ingrediente activo puede variarse, y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis efectiva de cada uno.

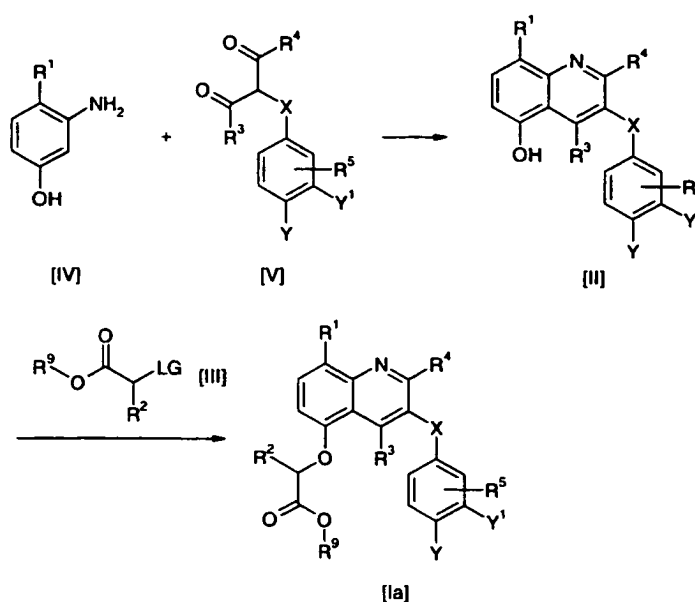
Métodos de síntesis.

55 La presente invención está también relacionada con procedimientos para preparar los compuestos de esta invención.

Los compuestos de fórmula [I] de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos de los esquemas y ejemplos que siguen, usando materiales apropiados, y se ejemplifican mejor mediante los

siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos con la descripción contenida en el presente texto, un profesional con experiencia normal en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente texto. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no han de ser considerados formadores del único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran mejor detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que para preparar estos compuestos pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los procesos preparativos que siguen.

Los compuestos de la invención de fórmula [Ia] pueden ser preparados convenientemente mediante la reacción entre un compuesto intermedio de fórmula [II] y un agente de alquilación adecuado de fórmula [III], en la que el grupo LG representa un grupo lábil adecuado (por ejemplo cloro, bromo, o metanosulfonyloxi) y R9 es un hidrógeno o un grupo alquilo. Típicamente, la reacción de alquilación se lleva a cabo en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico) en un disolvente inerte (por ejemplo, acetona o N,N-dimetilformamida). Se ha de entender que si la reacción se lleva a cabo en una forma protegida de [III], se requerirá una etapa apropiada de desprotección para obtener el compuesto de la invención de fórmula [Ia] deseado (Esquema 1).



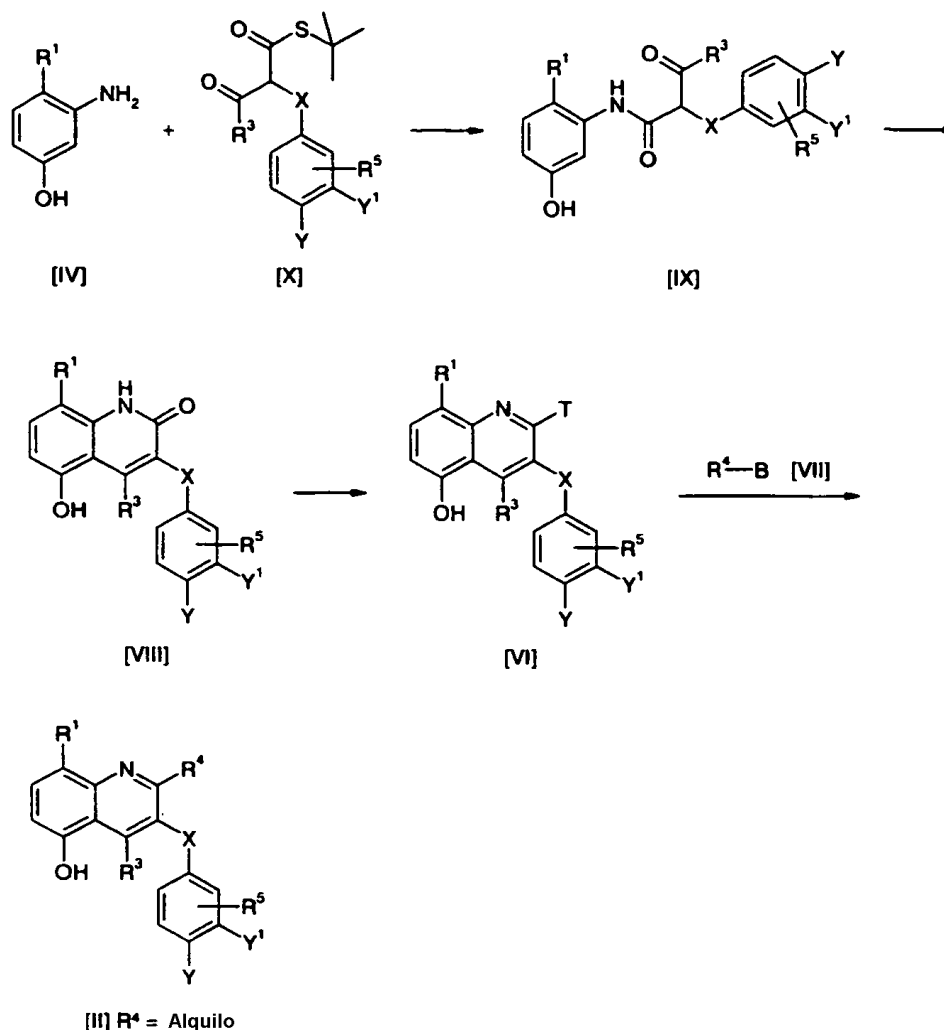
15

Esquema 1

Los compuestos intermedios de fórmula [II] pueden ser preparados mediante la reacción entre un aminofenol de fórmula [IV] y un compuesto 1,3-dicarbonilo de fórmula [V]. La reacción puede llevarse a cabo en forma neta o en presencia de un agente deshidratante adecuado, tal como poli(ácido fosfórico), ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico. Los compuestos intermedios de fórmula [II], [IV] y [V] son disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos conocidos.

Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula [II], en la que R4 es un grupo alquilo tal como isopropilo o ciclopropilo, pueden ser preparados a partir de compuestos intermedios de fórmula [VI], en la que T es un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo trifluorometanosulfonyloxi, por reacción con un reactivo organometálico de fórmula [VII], en la que B es un grupo boro, zinc o estaño apropiadamente sustituido (Esquema 2). La reacción puede ser llevada a cabo convenientemente en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Los compuestos de fórmula [VII] están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos conocidos.

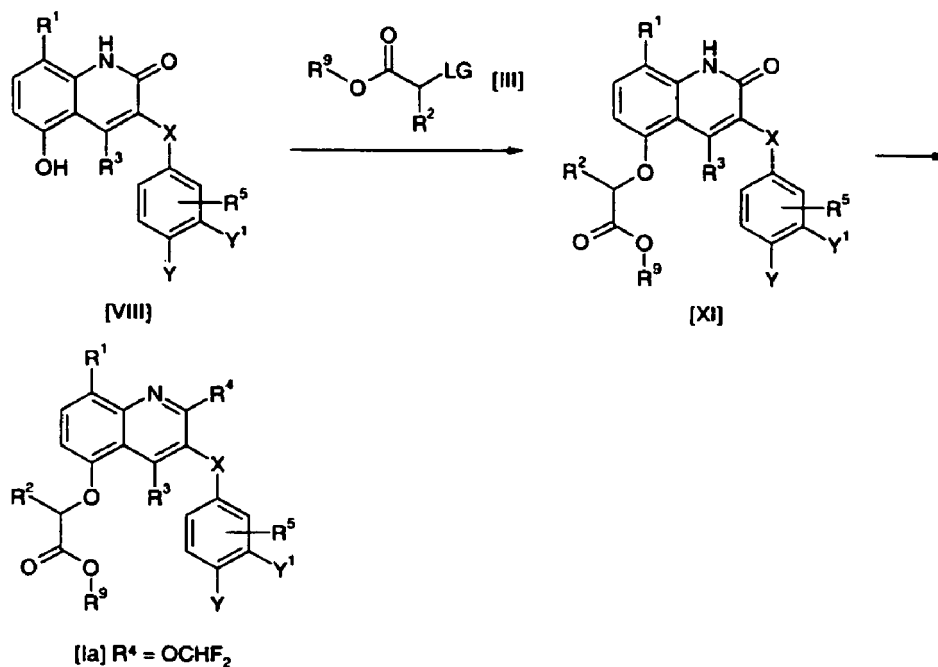
25



Esquema 2

Los compuestos intermedios de fórmula [VI], en la que T es un átomo de cloro, pueden ser preparados mediante el tratamiento de compuestos de fórmula [VIII] con oxiclورو de fósforo. Los compuestos intermedios de fórmula [VIII] pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula [IX]. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente deshidratante adecuado, por ejemplo ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos intermedios de fórmula [IX] pueden ser preparados a partir de la reacción de aminofenoles de fórmula [IV] con β-cetotioésteres de fórmula [X] en presencia de trifluoroacetato de plata. Los compuestos de fórmula [X] son conocidos o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

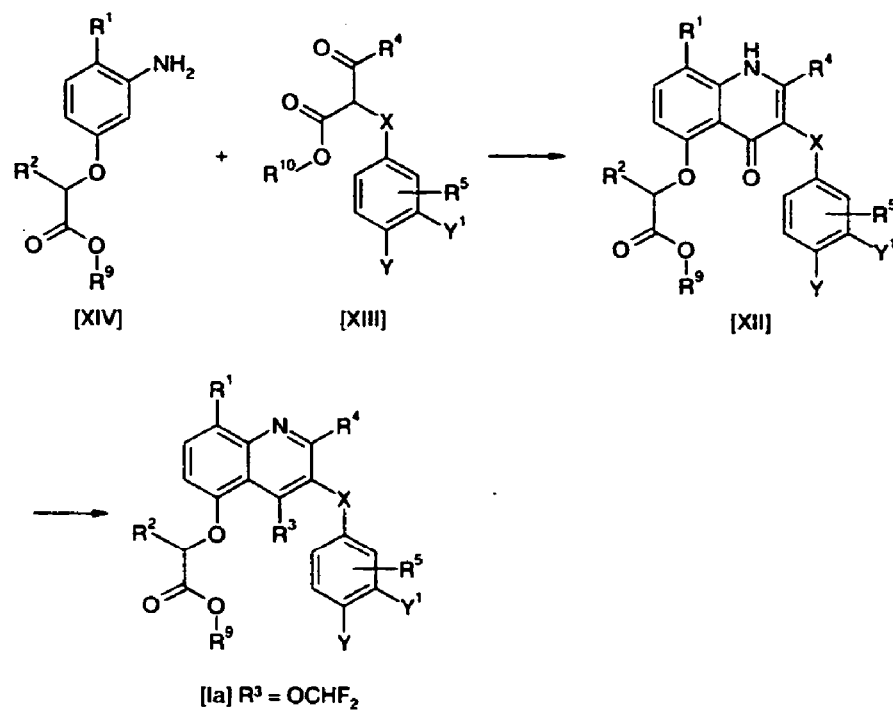
Los compuestos de fórmula [Ia], en la que R⁴ es un grupo alcoxi, tal como difluorometoxi, pueden ser preparados convenientemente a partir de compuestos intermedios de fórmula [XI] por alquilación con clorodifluorometano (Esquema 3). Se ha de entender que si la reacción se lleva a cabo sobre una forma protegida de producto intermedio [XI], se requerirá una etapa de desprotección apropiada para obtener el compuesto deseado [Ia].



Esquema 3

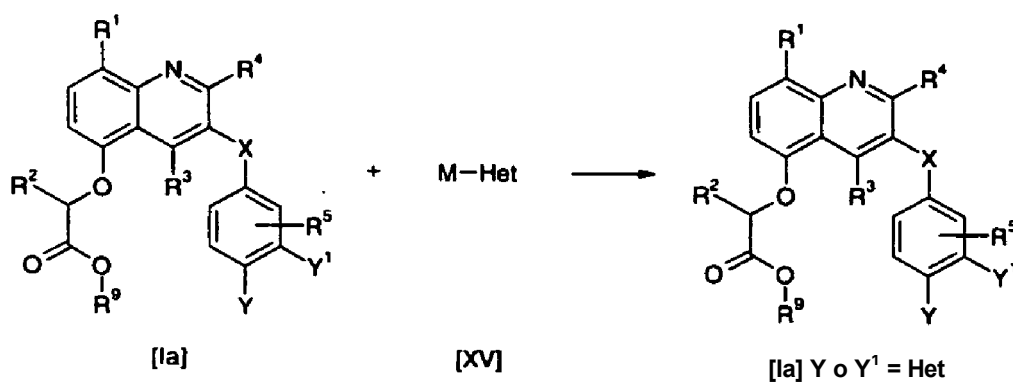
5 Los compuestos intermedios de fórmula [XI] pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula [III] y [VIII] usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula [Ia] a partir de compuestos intermedios de fórmula [II] (Esquema 1).

10 Los compuestos de fórmula [Ia], en la que R³ es un grupo alcoxi, tal como difluorometoxi, pueden ser preparados convenientemente a partir de la reacción de la anilina de fórmula [XIV] y un β-cetoéster de fórmula [XIII], en la que R¹⁰ representa un alquilo grupo apropiado, tal como metilo y etilo, seguida por la alquilación con clorodifluorometano (Esquema 4). Se ha de entender si la reacción se lleva a cabo sobre una forma protegida de compuesto intermedio [XIV], se requerirá una etapa de desprotección apropiada para obtener el compuesto deseado [Ia].



Esquema 4

5 Los compuestos intermedios de fórmula [XIV] pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula [IV] usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula [Ia] a partir de compuestos intermedios de fórmula [II] (Esquema 1). Los cetoésteres de fórmula [XIII] con conocidos o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.



Esquema 5

10 Alternativamente, los compuestos de fórmula [Ia], en la que Y o Y1 representan un grupo heterocíclico, pueden ser preparados convenientemente a partir de compuestos de fórmula [Ia], en la que Y o Y1 representan un átomo de cloro, bromo, o yodo, o un grupo trifluorometanosulfonilo, por reacción con un reactivo organometálico de fórmula [XV] en la que Het representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, y M representa un grupo boro, zinc, estaño, cobre o silicio apropiadamente sustituido (Esquema 5). La reacción puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de catalizador adecuado tal como un compuesto de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio).

15

EJEMPLOS

La invención será ahora descrita con referencia a los ejemplos que siguen. Se apreciará que la invención se describe solamente a título de ejemplo, y que puede hacerse cualquier modificación de detalle sin apartarse del alcance de la invención.

5 Los espectros de ^1H NMR fueron obtenidos a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con un espectrómetro con sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm relativas al tetrametilsilano. Se han usado las abreviaturas que siguen: br s = singlete ancho, s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete.

10 Los experimentos de Espectrometría de Masas (LCMS) para determinar tiempos de retención y iones de masa asociados fueron realizados usando los métodos que siguen:

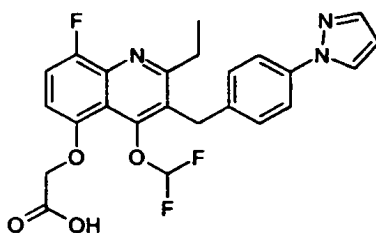
Método A: los experimentos se realizaron en un espectrómetro Micromass Platform LCT con electropulverización de iones positivos y detección UV 254 nm de longitud de onda única, usando una columna Higgins Clipeus C18 5 μm 100 \times 3,0 mm y una velocidad de flujo de 2 mL/minuto. El sistema disolvente inicial fue 95% de agua que contiene 0,1% de ácido fórmico (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico (disolvente B) durante el primer minuto, seguido por un gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B a lo largo de los siguientes 14 minutos. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante otros 2 minutos.

Método B: los experimentos fueron realizados en un espectrómetro Micromass Platform LC con electropulverización de iones positivos y negativos y detección de array ELS/Dyode usando una columna Fenomenox Luna C18(2) de 30 \times 4,6 mm y una velocidad de flujo de 2 mL/minuto. El sistema disolvente fue 95% de disolvente A y 5% de disolvente B para los primeros 0,50 minutos, seguido por un gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B a lo largo de los siguientes 4 minutos. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante otros 0,50 minutos.

Los experimentos con microondas se llevaron a cabo usando un equipo Personal Chemistry Smith SynthesizerTM, que utiliza un resonador de modo simple y sintonización de campo dinámica, de los que ambos dan reproducibilidad y control. Pueden conseguirse temperaturas de 40 a 250° C y presiones de hasta 20 bares. Se dispone de dos tipos de frasco para este procesador, de 0,5 – 2,0 mL y de 2,0 – 5,0 mL.

Las purificaciones por HPLC preparativa en fase inversa se llevaron a cabo usando fase estacionaria de sílice Genesis 7 micras unida a C-18 en columnas de 10 cm de longitud y 2 cm de diámetro interno. La fase móvil usada eran mezclas de acetonitrilo y agua (ambas tamponadas con 0,1% v/v de ácido trifluoroacético o ácido fórmico) con una velocidad de flujo de 10 mL por minuto y gradientes típicos de 40 a 90% modificador orgánico reforzado a lo largo de 30 a 40 minutos. Las fracciones que contienen el producto buscado (identificadas por análisis de LC-MS) fueron agrupadas, la fracción orgánica se eliminó por evaporación, y la fracción acuosa que queda se liofilizó para dar el producto final.

Ejemplo 1: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



35 Preparación 1a: éster metílico del ácido (3-amino-4-fluorofenoxi) acético.

Se añadió 3-amino-4-fluorofenol (3,0 g) a una suspensión agitada de hidruro sódico (60% en aceite, 0,94 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) a 0° C, y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0° C, se trató con éster metílico del ácido bromoacético (3,3 g), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con solución acuosa diluida de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno, diclorometano y acetato de etilo (2:1:0, 0:1:0 a 0:20:1 en volumen) dio el compuesto del título (2,7 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,70 (s, 3H); 4,65 (s, 2H); 5,15 (br s, 2H); 6,00 (dt, J = 3,1, 8,8 Hz, 1H); 6,30 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H); 6,85 (dd, J = 8,8, 11,2 Hz, 1H) .

MS: ESI (+ve) (Método B): 200 (M + H)⁺, tiempo de retención 2,5 min.

Preparación 1b: éster etílico del ácido 3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil) pentanoico.

- 5 Una suspensión de terc-butóxido potásico (0,57 g) en tetrahidrofurano (40 mL) a 0° C fue tratada con una mezcla de terc-butanol (2,0 mL) y éster etílico del ácido 3-oxopentanoico (0,73 mL), y la mezcla resultante se agitó a 0° C durante 45 minutos. La mezcla se trató después con una solución de 1-(4-bromometilfenil)-1H-pirazol (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 mL), y se agitó a 0° C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, se concentró a poco volumen bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,63 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 301 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,3 min.

- 15 Preparación 1c: éster metílico del ácido [2-etil-8-fluoro-4-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

Una solución de éster metílico del ácido (3-amino-4-fluorofenoxi) acético (0,42 g) y éster etílico del ácido 3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil) pentanoico (0,63 g) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió a poli(ácido fosfórico) (3 g) a 100° C, y la mezcla resultante se agitó a 120° C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y luego se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,39 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 435 (M + H)⁺, tiempo de retención 2,9 min.

- 25 Preparación 1d: éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

Una mezcla de éster metílico del ácido [2-etil-8-fluoro-4-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético (0,37 g), N,N-dimetilformamida (10 mL), carbonato potásico (0,18 g) y clorodifluorometil éster del acético ácido (0,27 mL) se agitó a 80° C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo, dio el compuesto del título (0,19 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 486 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,7 min.

- 35 Preparación 1e: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-pirazol-1-il-bencil) quinolein-5-iloxi] acético.

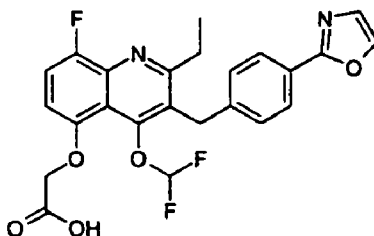
Una solución de éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,19 g) en tetrahidrofurano (5,0 mL) fue tratada con solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,78 mL), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El tetrahidrofurano fue eliminado bajo presión reducida y el residuo se acidificó mediante la adición de solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, y luego se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,18 g).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 2,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 4,40 (s, 2H); 4,80 (s, 2H); 6,40 (m, 1H); 6,75 (dd, J = 3,5, 8,8 Hz, 1H); 6,85 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,25 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 472 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,1 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 472 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,3 min.

Ejemplo 2: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-oxazol-2-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 2a: éster etílico del ácido 2-(4-bromobencil)-3-oxopentanoico.

5 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1b usando éster etílico del ácido 3-oxopentanoico y 1-bromo-4-bromometilbenceno.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,60 (m, 1H); 3,10 (m, 2H); 3,75 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 4,15 (m, 2H); 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

Preparación 2b: éster metílico del ácido [3-(4-bromobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1c usando éster metílico del ácido (3-amino-4-fluorofenoxi) acético y éster etílico del ácido 2-(4-bromobencil)-3-oxopentanoico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 448 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,2 min.

Preparación 2c: éster metílico del ácido [3-(4-bromobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1d usando éster metílico del ácido [3-(4-bromobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometil éster del ácido acético.

15 MS: ESI (+ve) (Método B): 498 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,1 min.

Preparación 2d: éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-oxazol-2-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

20 Una mezcla de éster metílico del ácido [3-(4-bromobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético (0,36 g), 2-tributylestannaniloxazol (0,46 mL), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,084 g) y 1,4-dioxano (3,0 mL) fue calentada a 100° C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (1,1 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 487 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 2e: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-oxazol-2-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

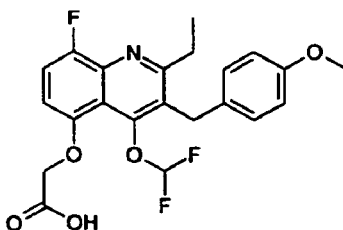
25 Una solución de éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-oxazol-2-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,73 g) en metanol (6,0 mL) y agua (0,6 mL) fue tratada con solución acuosa 5,0 M de hidróxido de litio (0,30 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó mediante la adición de ácido acético glacial, se concentró bajo presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida, y luego se diluyó con acetonitrilo. El precipitado resultante se eliminó mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y ácido acético glacial (50:1:1 a 10:1:1 en volumen). La posterior purificación mediante HPLC en fase inversa preparativa, y luego la cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y ácido acético glacial (40:1:0,1 a 20:1:0,1 en volumen), dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,082 g).

35 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 2,80 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 4,35 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 7,00 (dd, $J = 3,7, 5,2$ Hz, 1H); 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,50 (dd, $J = 8,9, 10,1$ Hz, 1H); 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,15 (s, 1H)

MS: ESI (+ve) (Método A): 473 (M + H)⁺, tiempo de retención 10,9 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 473 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,2 min.

Ejemplo 3: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-metoxibencil) quinolein-5-iloxi] acético.



5 Preparación 3a: éster etílico del ácido 2-(4-metoxibencil)-3-oxopentanoico.

Una mezcla de terc-butóxido potásico (5,4 g), tetrahidrofurano (80 mL), terc-butanol (0,1 mL) y éster etílico del ácido 3-oxopentanoico (5,0 g) a 0° C fue tratada con una solución de 1-clorometil-4-metoxibenceno (4,7 mL) en tetrahidrofurano (20 mL), y la mezcla resultante se agitó a 0° C durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano y acetato de etilo (1:0 a 0:1 en volumen), seguida por la destilación bajo presión reducida (150° C, 1 mbar) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,0 g). El análisis de ¹H NMR indicó que el producto existía como una mezcla de isómeros ceto y enol.

15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,00 (t, J = 7,3 Hz), 1,20 (t, J = 7,1 Hz), 2,25-2,35 (m), 2,50-2,60 (m), 3,10 (m), 3,75 (t, J = 7,7 Hz), 3,80 (s), 4,10-4,15 (m), 4,45 (s), 6,80 (d, J = 8,8 Hz), 6,90 (d, J = 8,7 Hz), 7,10 (d, J = 8,8 Hz), 7,25 (d, J = 8,7 Hz).

Preparación 3b: éster metílico del ácido [2-etil-8-fluoro-3-(4-metoxibencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1c usando éster metílico del ácido (3-amino-4-fluorofenoxi) acético y éster etílico del ácido 2-(4-metoxibencil)-3-oxopentanoico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 400 (M + H)⁺, tiempo de retención 2,9 min.

Preparación 3c: éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-metoxibencil) quinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1d usando éster metílico del ácido [2-etil-8-fluoro-3-(4-metoxibencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometil éster del acético ácido.

25 MS: ESI (+ve) (Método B): 450 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,1 min.

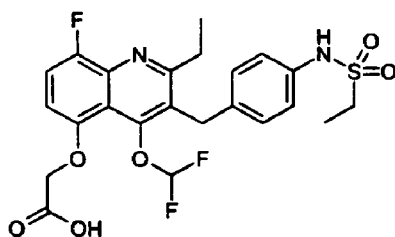
Preparación 3d: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-metoxibencil) quinolein-5-iloxi] acético.

Una solución de éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-metoxibencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,30 g) en metanol (10 mL), y agua (1,0 mL) fue tratada con solución acuosa 5,0 M de hidróxido sódico (0,67 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó mediante la adición de ácido acético glacial, se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,086 g).

30 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 2,80 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 4,20 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,95 (m, 3H); 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,45 (dd, J = 8,9, 10,1 Hz, 1H)

MS: ESI (+ve) (Método A): 436 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,2 min.

35 Ejemplo 4: ácido [4-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilaminobencil)-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 4a: éster metílico del ácido [3-(4-terc-butoxicarbonilaminobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético.

5 Una mezcla de éster metílico del ácido [3-(4-bromobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético (0,40 g), terc-butil éster del ácido carbámico (0,19 g), tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (0,073 g), Xantphos (0,014 g), carbonato de cesio (0,58 g) y 1,4-dioxano (5,0 mL), se calentó a 100° C durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó mediante la adición de ácido acético glacial y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 10:1 en volumen) dio el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (0,11 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 535 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,3 min.

Preparación 4b: éster metílico del ácido [3-(4-aminobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético.

15 Una solución de éster metílico del ácido [3-(4-terc-butoxicarbonilaminobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético (0,11 g) en diclorometano (2,5 mL) fue tratada con ácido trifluoroacético (0,25 mL), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (0,051 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 435 (M + H)⁺, tiempo de retención 2,8 min.

20 Preparación 4c: éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilaminobencil)-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético.

25 Una mezcla de éster metílico del ácido [3-(4-aminobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético (0,051 g), piridina (0,019 mL) y diclorometano (0,5 mL) a 0° C, fue tratada con cloruro de etanosulfonilo (0,013 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y agua, y luego se acidificó mediante la adición de ácido acético glacial. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (0,051 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 527 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,7 min.

Preparación 4d: ácido [4-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilaminobencil)-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético.

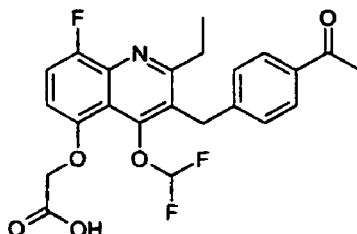
30 Una solución de éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilaminobencil)-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético (0,051 g) en metanol (5,0 mL) y agua (0,5 mL) fue tratada con solución acuosa 5,0 M de hidróxido sódico (0,25 mL), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó mediante la adición de ácido acético glacial, se concentró bajo presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y ácido acético glacial (100:1:0,5 a 25:1:0,125 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (0,032 g).

40 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 6H); 2,80 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 3,00 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 4,25 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 6,95 (dd, J = 3,6, 8,9 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,50 (dd, J = 8,9, 10,1 Hz, 1H); 9,60 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 513 (M + H)⁺, tiempo de retención 9,8 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 513 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,4 min.

Ejemplo 5: ácido [3-(4-acetilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilo] acético.



Preparación 5a: éster etílico del ácido 2-(4-acetilbencil)-3-oxopentanoico.

- 5 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 3a usando éster etílico del ácido 2-(4-acetilbencil)-3-oxopentanoico y 1-(4-bromometilfenil)etanona.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,55 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 3,80 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 4,15 (m, 2H); 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Preparación 5b: éster metílico del ácido [3-(4-acetilbencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-ilo] acético.

- 10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1c usando éster metílico del ácido (3-amino-4-fluorofenoxi) acético y éster etílico del ácido 2-(4-acetilbencil)-3-oxopentanoico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 412 (M + H)⁺, tiempo de retención 2,9 min.

Preparación 5c: éster metílico del ácido [3-(4-acetilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-ilo] acético.

- 15 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1d usando éster metílico del ácido [3-(4-acetilbencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-ilo] acético y éster clorodifluorometilo del acético ácido.

MS: ESI (+ve) (Método B): 462 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,0 min.

Preparación 5d: ácido [3-(4-acetilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-ilo] acético.

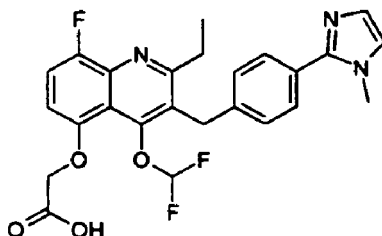
- 20 Una solución de éster metílico del ácido [3-(4-acetilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-ilo] acético (0,13 g) en metanol (5,0 mL) fue tratada con solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,54 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se acidificó mediante la adición de solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando una columna C-18 para dar el compuesto del título (0,20 g).

- 25 ¹H NMR (CD₃OD): δ 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,85 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 6,90 (dd, J = 3,7, 8,8 Hz, 1H); 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,35 (dd, J = 8,8, 10,0 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 448 (M + H)⁺, tiempo de retención 10,4 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 448 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,7 min.

- 30 Ejemplo 6: ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)bencil]quinolein-5-ilo} acético.



Preparación 6a: éster metílico del ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzil] quinolein-5-iloxi}acético.

- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido [3-(4-bromobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético (0,22 g), 1-metil-2-tributilstannanil-1H-imidazol (0,50 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,055 g) y 1,4-dioxano (4,4 mL), fue calentada a 100° C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se usó en la siguiente etapa.

MS: ESI (+ve) (Método B): 500 (M + H)⁺, tiempo de retención 2,5 min.

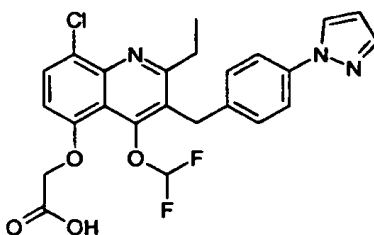
Preparación 6b: ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzil]quinolein-5-iloxi} acético.

- 10 La mezcla de reacción de la preparación 6a fue tratada con metanol (0,25 mL), agua (1,0 mL) y solución acuosa 5,0 M de hidróxido de litio (0,25 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó mediante la adición de ácido acético glacial y luego se concentró a bajo volumen a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y ácido acético glacial (1:0:0 a 2:1:0,01 en volumen), seguida por HPLC en fase inversa preparativa, dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,025 g).

1H NMR (CD₃OD): δ 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 2,90 (q, J = 7,6 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 4,65 (s, 2H); 6,85 (dd, J = 3,7, 8,8 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,30-7,50 (m, 3H); 7,35 (t, J = 75 Hz, 1H); 8,10 (s, 1H).

- 20 MS: ESI (+ve) (Método A): 486 (M + H)⁺, tiempo de retención 6,7 min.

Ejemplo 7: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 7a: éster metílico del ácido (4-cloro-3-nitrofenoxi) acético.

- 25 Una mezcla de 4-cloro-3-nitrofenol (25 g), N,N-dimetilformamida (200 mL), carbonato potásico (60 g) y éster metílico del ácido bromoacético (15,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron bajo presión reducida. El residuo se lavó con dietil éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 g).

- 30 1H NMR (CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H); 4,70 (s, 2H); 7,10 (dd, J = 3,0, 8,9 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 3,0 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

Preparación 7b: éster metílico del ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético.

Una solución de éster metílico del ácido (4-cloro-3-nitrofenoxi)acético (30 g) en metanol (100 mL) se añadió a una mezcla de hierro (26 g), cloruro amónico (33 g) y agua (400 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó en un baño ultrasónico a 60° C durante 4 horas. La mezcla se alcalinizó mediante la adición de hidróxido sódico, se extrajo con acetato de etilo, y los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa 1,0 M de ácido clorhídrico. El pH de las fases acuosas reunidas se ajustó en 7-8 mediante la adición de hidróxido sódico, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y luego se secó para dar el compuesto del título (14 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,70 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 5,35 (br s, 2H); 6,10 (dd, J = 3,0, 8,8 Hz, 1H); 6,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Preparación 7c: éster metílico del ácido [8-cloro-2-etil-4-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1c usando éster metílico del ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético y éster etílico del ácido 3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil)pentanoico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 452 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,2 min.

Preparación 7d: éster metílico del ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1d usando éster metílico del ácido [8-cloro-2-etil-4-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometil éster del ácido acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 502 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,3 min.

Preparación 7e: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

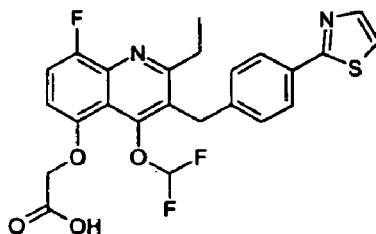
Una solución de éster metílico del ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,56 g) en tetrahidrofurano (20 mL) fue tratada con solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (2,4 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico, se concentró bajo presión reducida y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con una mezcla de metanol y agua, seguida por cromatografía en columna usando una columna C-18 para dar el compuesto del título (0,35 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 2,85 (q, J = 7,3 Hz, 2H); 4,35 (s, 2H); 4,90 (s, 2H); 6,45 (dd, J = 1,7, 2,5 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 488 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,2 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 488 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,0 min.

Ejemplo 8: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-tiazol-2-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 8a: éster metílico del ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi} acético.

Una mezcla de éster metílico del ácido [3-(4-bromobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético (0,39 g), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil[2,2']bis[[1,3,2]dioxaborolanil] (0,24 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (0,060 g), acetato potásico (0,23 g) y 1,4-dioxano (4,4 mL), fue calentada a 100° C durante 18 horas.

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y diclorometano, y luego se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,24 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 546 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,6 min.

5 Preparación 8b: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-tiazol-2-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

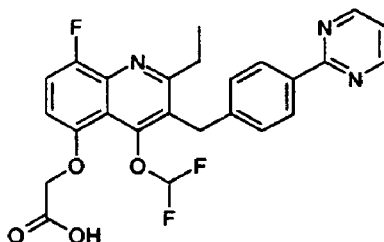
Una mezcla de éster metílico del ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi}acético (0,052 g), 2-bromotiazol (0,076 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (0,060 g), 1,4-dioxano (2,0 mL) y solución 2,0 M acuosa de carbonato de cesio (0,19 mL), fue calentada a 90° C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 mL) y solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,19 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a bajo volumen a una presión reducida, y el residuo se acidificó mediante la adición de solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico, y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna usando una columna C-18 dio el compuesto del título (0,020 g).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 2,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 6,90 (dd, J = 3,5, 8,8 Hz, 1H); 7,15 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,35 (dd, J = 9,0, 10,0 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 489 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,4 min.

20 MS: ESI (+ve) (Método B): 489 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,8 min.

Ejemplo 9: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-pirimidin-2-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 9a: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-pirimidin-2-il-bencil) quinolein-5-iloxi] acético.

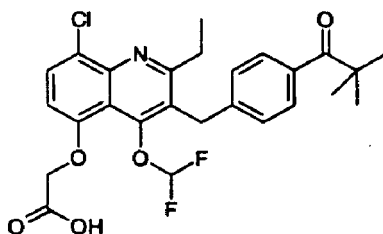
Una mezcla de éster metílico del ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi}acético (0,10 g), 2-bromopirimidina (0,076 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (0,016 g), 1,4-dioxano (2,0 mL) y solución acuosa 2,0 M de carbonato de cesio (0,38 mL), se calentó mediante irradiación con microondas a una temperatura entre 90 y 130° C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 mL) y solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,38 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó mediante la adición de solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico y después se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa preparativa dio el compuesto del título (0,021 g).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 2,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,90 (s, 2H); 6,90 (dd, J = 3,6, 8,8 Hz, 1H); 7,15 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H); 7,35 (m, 1H); 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 484 (M + H)⁺, tiempo de retención 10,9 min.

MS: ESI (+ve) (Método A): 484 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,7 min.

Ejemplo 10: ácido {8-cloro-4-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil) bencil]-2-etilquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 10a: éster etílico del ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-3-oxopentanoico.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 3a usando éster etílico del ácido 3-oxopentanoico y 1-(4-bromometilfenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona.

- 5 Preparación 10b: éster metílico del ácido {8-cloro-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-2-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi}acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1c usando éster metílico del ácido (3-amino-4-clorofenoxi) acético y éster etílico del ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-3-oxopentanoico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 470 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,8 min.

- 10 Preparación 10c: éster metílico del ácido {8-cloro-4-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-2-etilquinolein-5-iloxi}acético.

15 Una mezcla de éster metílico del ácido {8-cloro-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-2-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi}acético (0,14 g), N,N-dimetilformamida (5,0 mL) y carbonato potásico (0,13 g) se agitó a 40° C durante 5 horas bajo una atmósfera de clorodifluorometano. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, y los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, y luego se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (7:3 en volumen) para dar el compuesto del título (0,071 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 520 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,7 min.

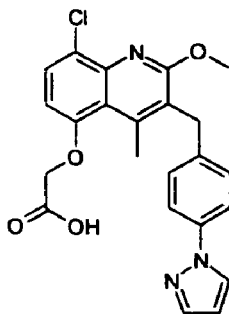
- 20 Preparación 10d: ácido {8-cloro-4-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-2-etilquinolein-5-iloxi}acético.

25 Una solución de éster metílico del ácido {8-cloro-4-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-2-etilquinolein-5-iloxi}acético (0,071 g) en tetrahidrofurano (5,0 mL) fue tratada con solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,28 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a bajo volumen a una presión reducida, se acidificó mediante la adición de solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa preparativa dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,040 g).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,30 (s, 9H); 2,85 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 4,40 (s, 2H); 4,90 (s, 2H); 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,10 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

- 30 MS: ESI (+ve) (Método A): 506 (M + H)⁺, tiempo de retención 13,6 min.

Ejemplo 11: ácido [8-cloro-2-metoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein -5-iloxi] acético.



Preparación 11a: S-terc-butil éster del ácido 3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil) tiobutírico.

Una solución de S-terc-butil éster del ácido 3-oxotiobutírico (3,7 g) en 1,2-dimetoxietano (5,0 mL) se añadió a una suspensión agitada de hidruro sódico (60% en aceite, 0,92 g) en 1,2-dimetoxietano (25 mL) a -10°C , y la mezcla resultante se calentó a 15°C durante 15 minutos, se enfrió a -10°C y luego se trató gota a gota con una mezcla de 1-(4-bromometilfenil)-1H-pirazol (5,0 g) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) a lo largo de un periodo de 30 minutos. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se ajustó el pH en 5 mediante la adición de ácido acético glacial, y luego se saturó con cloruro sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano, diclorometano y acetato de etilo (1:3:0, 0:1:0 a 0:10:1 en volumen) dio el compuesto del título en forma de una goma incolora (0,6 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40 (s, 9H); 2,20 (s, 3H); 3,15 (m, 2H); 3,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,45 (m, 1H); 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,90 (m, 1H).

Preparación 11b: N-(2-cloro-5-hidroxifenil)-3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil)butiramida.

Se añadió trifluoroacetato de plata (1,5 g) a lo largo de un periodo de 1 hora, a una solución agitada de 3-amino-4-clorofenol (0,67 g) y S-terc-butil éster del ácido 3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil) tiobutírico (1,7 g) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 3:1 en volumen) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (1,1 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 384 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,1 min.

Preparación 11c: 8-cloro-5-hidroxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1H-quinolein-2-ona.

Una mezcla de N-(2-cloro-5-hidroxifenil)-3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil)butiramida (1,3 g) y ácido metanosulfónico (7,0 mL) se calentó a 100°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en una solución acuosa saturada de acetato sódico. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,81 g).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,65 (s, 3H); 4,05 (s, 2H); 6,50 (dd, $J = 1,8, 2,5$ Hz, 1H); 6,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,65-7,75 (m, 3H); 8,40 (dd, $J = 0,5, 2,5$ Hz, 1H); 10,30 (br s, 1H).

Preparación 11d: éster metílico del ácido [8-cloro-4-metil-2-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 7a usando 8-cloro-5-hidroxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1H-quinolein-2-ona y éster metílico del ácido bromoacético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 438 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,5 min.

Preparación 11e: éster metílico del ácido [8-cloro-2-metoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

Una mezcla de éster metílico del ácido [8-cloro-4-metil-2-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi] acético (0,35 g), carbonato potásico (0,33 g), yodometano (0,50 mL) y N,N-dimetilformamida (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó mediante la adición de ácido

acético glacial y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (0,37 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 452 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,5 min.

5 Preparación 11f: ácido [8-cloro-2-metoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

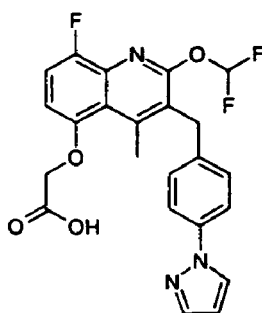
Una solución de éster metílico del ácido [8-cloro-2-metoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,37 g) en metanol (7,0 mL) y agua (0,7 mL), fue tratada con solución acuosa 5,0 M de hidróxido sódico (0,32 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó mediante la adición de ácido acético glacial, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado en metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,18 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,75 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 2H); 4,75 (s, 2H); 6,45 (m, 1H); 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,60-7,65 (m, 4H); 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 438 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,5 min.

15 MS: ESI (+ve) (Método B): 438 (M+H)⁺, tiempo de retención 4,1 min.

Ejemplo 12: ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 12a: N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil) butiramida.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11b usando S-terc-butil éster del ácido 3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil)tiobutírico y 3-amino-4-fluorofenol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 368 (M + H)⁺, tiempo de retención 2,9 min.

Preparación 12b: 8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1H-quinolein-2-ona.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11c usando N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil)butiramida.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,65 (s, 3H); 4,05 (s, 2H); 6,50-6,55 (m, 2H); 7,15 (dd, J = 8,9, 10,2 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,70 (m, 3H); 8,40 (dd, J = 0,4, 2,5 Hz, 1H); 10,10 (s, 1H); 11,40 (s, 1H).

Preparación 12c: éster metílico del ácido [8-fluoro-4-metil-2-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 7a usando 8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1H-quinolein-2-ona y éster metílico del ácido bromoacético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 422 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,3 min.

Preparación 12d éster metílico del ácido: [2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 10c usando éster metílico del ácido [8-fluoro-4-metil-2-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometano.

MS: ESI (+ve) (Método B): 472 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,2 min.

Preparación 12e: ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

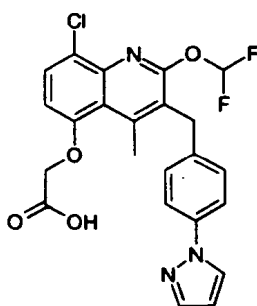
- 5 Una solución de éster metílico del ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,43 g) en metanol (7,0 mL) y agua (0,7 mL) fue tratada con solución acuosa 5,0 M de hidróxido sódico (0,36 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se acidificó mediante la adición de ácido acético glacial, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,034 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,85 (s, 3H); 4,20 (s, 2H); 4,80 (s, 2H); 6,45 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 6,90 (dd, J = 4,0, 8,9 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,45 (dd, J = 8,9, 9,7 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 8,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

- 15 MS: ESI (+ve) (Método A): 458 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,5 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 458 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,8 min.

Ejemplo 13: ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



- 20 Preparación 13a: éster metílico del ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 10c usando éster metílico del ácido [8-cloro-4-metil-2-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometano.

MS: ESI (+ve) (Método B): 488 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,4 min.

Preparación 13b: ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

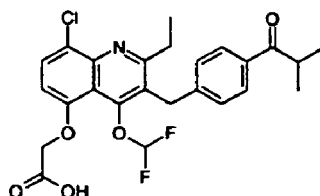
- 25 Una solución de éster metílico del ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,38 g) en metanol (7,0 mL) y agua (0,7 mL) fue tratada con solución acuosa 5,0 M de hidróxido sódico (0,32 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó mediante la adición de ácido acético glacial, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante trituration con metanol, seguida por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,036 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,85 (s, 3H); 4,20 (s, 2H); 4,80 (s, 2H); 6,45 (dd, J = 1,7, 2,5 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 8,35 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

- 35 MS: ESI (+ve) (Método A): 474 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,2 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 474 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,0 min.

Ejemplo 14: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-isobutirilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 14a: éster etílico del ácido 2-(4-isobutirilbencil)-3-oxopentanoico.

5 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 3a usando éster etílico del ácido 3-oxopentanoico y 1-(4-bromometilfenil)-2-metilpropan-1-ona.

MS: ESI (+ve) (Método B): 305 (M + H)+, tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 14b: éster metílico del ácido [8-cloro-2-etil-3-(4-isobutirilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1c usando éster metílico del ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético y éster etílico del ácido 2-(4-isobutirilbencil)-3-oxopentanoico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 456 (M + H)+, tiempo de retención 3,6 min.

Preparación 14c: éster metílico del ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-isobutirilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 10c usando éster metílico del ácido [8-cloro-2-etil-3-(4-isobutirilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometano.

15 MS: ESI (+ve) (Método B): 506 (M + H)+, tiempo de retención 4,6 min.

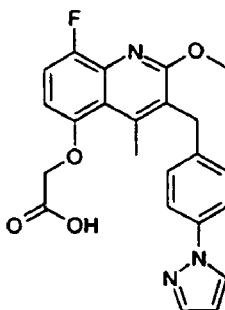
Preparación 14d: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-isobutirilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

20 Una solución de éster metílico del ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-isobutirilbencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,22 g) en tetrahidrofurano (5,0 mL) y agua (1,0 mL) fue tratada con solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,86 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a bajo volumen bajo presión reducida, y el pH se ajustó en 4 - 5 mediante la adición de solución acuosa 1,0 M de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa preparativa dio el compuesto del título (0,18 g).

25 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 1,30 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 2,85 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 3,45 (m, 1H); 4,40 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 6,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,80 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 492 (M + H)+, tiempo de retención 13,1 min.

Ejemplo 15: ácido [8-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-il-bencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 15a: éster metílico del ácido [8-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11e usando éster metílico del ácido [8-fluoro-4-metil-2-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y yodometano.

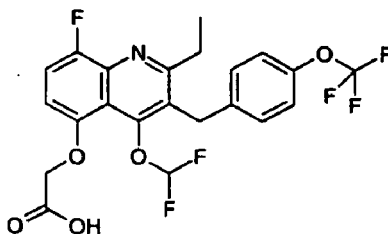
Preparación 15b: ácido [8-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-il-bencil) quinolein-5-iloxi] acético.

- 5 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 13b usando éster metílico del ácido [8-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,80 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,20 (s, 2H); 4,75 (s, 2H); 6,45 (m, 1H); 6,75 (dd, J = 4,0, 8,9 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,30 (dd, J = 8,9, 9,8 Hz, 1H); 7,65 (m, 3H); 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 422 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,3 min.

- 10 Ejemplo 16: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-trifluorometoxibencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 16a: éster etílico del ácido 3-oxo-2-(4-trifluorometoxibencil)pentanoico.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 3a usando éster etílico del ácido 3-oxopentanoico y 1-bromometil-4-trifluorometoxibenceno.

- 15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 2,30-2,40 (m, 1H); 2,55-2,65 (m, 1H); 3,15 (m, 2H); 3,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 7,10 (m, 2H); 7,20 (m, 2H).

Preparación 16b: éster metílico del ácido [2-etil-8-fluoro-4-oxo-3-(4-trifluorometoxibencil)-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

- 20 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1c usando éster metílico del ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético y éster etílico del ácido 3-oxo-2-(4-trifluorometoxibencil) pentanoico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 454 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,5 min.

Preparación 16c: éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-trifluorometoxibencil) quinolein-5-iloxi] acético.

- 25 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 10c usando éster metílico del ácido [2-etil-8-fluoro-4-oxo-3-(4-trifluorometoxibencil)-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometano.

MS: ESI (+ve) (Método B): 504 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,5 min.

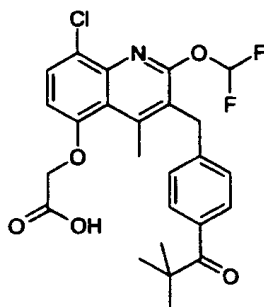
Preparación 16d: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-trifluorometoxibencil) quinolein-5-iloxi] acético.

- 30 Una solución de éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-trifluorometoxibencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,054 g) en tetrahidrofurano (4,0 mL) fue tratada con solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,21 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó mediante la adición de solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa preparativa dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,042 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 2,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 4,35 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 6,75 (dd, J = 3,6, 8,6 Hz, 1H); 6,85 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,06 (br s, 4H); 7,25 (m, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 490 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,6 min.

Ejemplo 17: ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil) bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



5

Preparación 17a: S-terc-butil éster del ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-3-oxotiobutírico.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11a usando 1-(4-bromometilfenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona y S-terc-butil éster del ácido 3-oxotiobutírico.

MS: ESI (+ve) (Método A): 349 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,4 min.

10 Preparación 17b: N-(2-cloro-5-hidroxifenil)-2-[4-(2,2-dimetilpropionil) bencil]-3-oxobutiramida.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11b usando S-terc-butil éster del ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropionil) bencil]-3-oxotiobutírico y 3-amino-4-clorofenol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 402 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,5 min.

Preparación 17c: 8-cloro-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolein-2-ona.

15 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11c usando N-(2-cloro-5-hidroxifenil)-2-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-3-oxobutiramida.

MS: ESI (+ve) (Método B): 384 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,6 min.

Preparación 17d: éster metílico del ácido {8-cloro-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi}acético.

20 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 7a usando 8-cloro-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolein-2-ona y éster metílico del ácido bromoacético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 456 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,0 min.

Preparación 17e: éster metílico del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

25 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 10c usando éster metílico del ácido {8-cloro-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi}acético y clorodifluorometano.

MS: ESI (+ve) (Método B): 506 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,7 min.

Preparación 17f: ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

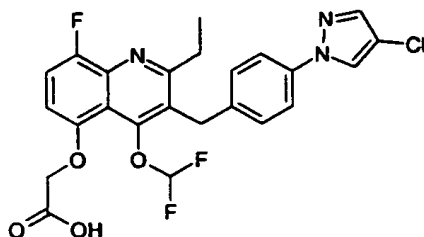
30 Una solución de éster metílico del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético (0,18 g) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1,5 mL) fue tratada con solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,71 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y diclorometano, y luego se acidificó mediante la adición de solución

acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,16 g).

5 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,20 (s, 9H); 2,85 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 4,80 (s, 2H); 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,85 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 492 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,4 min.

Ejemplo 18: ácido {3-[4-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.



10 Preparación 18a: éster metílico del ácido {3-[4-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

15 Una mezcla de éster metílico del ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi}acético (0,14 g), 4-cloro-1H-pirazol (0,053 g), acetato cuproso (0,093 g) y piridina (3 mL), fue calentada a 50° C durante 116 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 7:3 en volumen), dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,13 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 520 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,5 min.

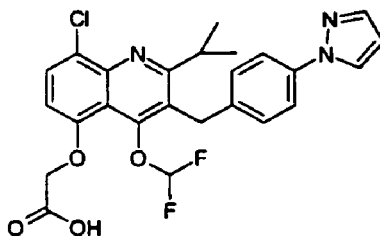
Preparación 18b: ácido {3-[4-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

20 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1e usando éster metílico del ácido {3-[4-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 2,85 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 4,38 (s, 2H); 4,88 (s, 2H); 6,99 (m, 1H); 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,30 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,53 (t, J = 9 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,83 (s, 1H); 8,71 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 506 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,1 min.

25 Ejemplo 19: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 19a: éster etílico del ácido 4-metil-3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil)pentanoico.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1b usando éster etílico del ácido 4-metil-3-oxopentanoico y 1-(4-bromometilfenil)-1H-pirazol.

30 MS: ESI (+ve) (Método B): 315 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 19b: éster metílico del ácido [8-cloro-2-isopropil-4-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1c usando éster metílico del ácido (3-amino-4-clorofenoxi) acético y éster etílico del ácido 4-metil-3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil) pentanoico.

5 MS: ESI (+ve) (Método B): 466 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 19c: éster metílico del ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 10c usando éster metílico del ácido [8-cloro-2-isopropil-4-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometano.

10 MS: ESI (+ve) (Método B): 516 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,7 min.

Preparación 19d: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-3-(4-pirazol-1-il-bencil) quinolein-5-iloxi] acético.

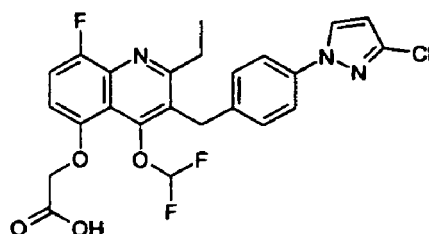
El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1e usando éster metílico del ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 6H); 3,32 (m, 1H); 4,43 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 6,44 (t, J = 2,1 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,86 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 502 (M + H)⁺, tiempo de retención 13,3 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 502 (M+H)⁺, tiempo de retención 4,4 min.

Ejemplo 20: ácido {3-[4-(3-cloropirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2- etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.



20 Preparación 20a: éster metílico del ácido {3-[4-(3-cloropirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi}acético.

25 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 18a usando éster metílico del ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi} acético y 3-cloro-1H-pirazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 520 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,4 min.

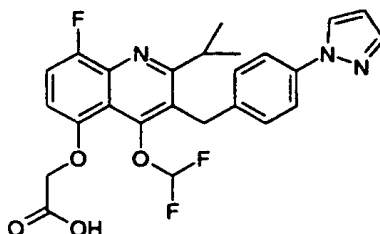
Preparación 20b: ácido {3-[4-(3-cloropirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1e usando éster metílico del ácido {3-[4-(3-cloropirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi}acético.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,18 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 2,85 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 4,38 (s, 2H); 4,89 (s, 2H); 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,01 (dd, J = 3,6, 9,0 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,29 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,53 (m, 1H); 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 8,49 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 506 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,1 min.

Ejemplo 21: ácido [4-difluorometoxi-8-fluoro-2-isopropil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 21a: éster metílico del ácido [8-fluoro-2-isopropil-4-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

5 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1c usando éster metílico del ácido (3-amino-4-fluorofenoxi) acético y éster etílico del ácido 4-metil-3-oxo-2-(4-pirazol-1-ilbencil) pentanoico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 450 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,5 min.

Preparación 21b: éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-8-fluoro-2-isopropil-3-(4-pirazol-1-ilbencil)quinolein-5-iloxi] acético.

10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 10c usando éster metílico del ácido [8-fluoro-2-isopropil-4-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,4-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometano.

MS: ESI (+ve) (Método B): 500 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,3 min.

Preparación 21c: ácido [4-difluorometoxi-8-fluoro-2-isopropil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

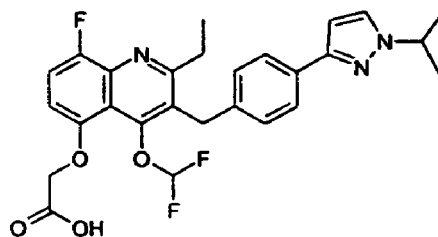
El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1e usando éster metílico del ácido [4-difluorometoxi-8-fluoro-2-isopropil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 6H); 3,32 (m, 1H); 4,43 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 6,44 (t, J = 2,2 Hz, 1H); 6,75 (dd, J = 3,3, 8,6 Hz, 1H); 6,87 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 486 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,2 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 486 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,2 min.

20 Ejemplo 22: ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)bencil]quinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 22a: 1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

25 Se añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,52 g) a una suspensión agitada de hidruro sódico (60% en aceite, 0,096 g) en N,N-dimetilformamida (18 mL) a 0° C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió después a 0° C, se trató con 2-yodopropano (0,4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se concentró a bajo volumen bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y luego se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,152 g).

Preparación 22b: ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)bencil]quinolein-5-iloxi} acético.

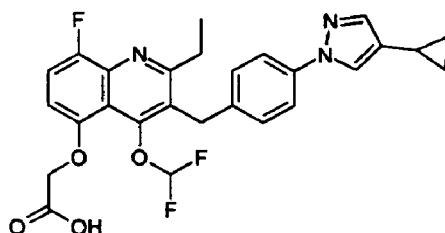
5 Una mezcla de éster metílico del ácido [3-(4-bromobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético (0,05 g), 1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,047 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,012 g), N,N-dimetilformamida (0,3 mL) y solución acuosa 2,0 M de carbonato de cesio (0,2 mL), se calentó mediante irradiación con microondas a 140° C durante 6 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC en fase
10 inversa preparativa dio el compuesto del título (0,014 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 6H); 2,84 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 4,35 (s, 2H); 4,50 (m, 1H); 4,81 (s, 2H); 6,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,96 (dd, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,51 (dd, J = 8,9, 10,0 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 514 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,7 min.

15 MS: ESI (+ve) (Método B): 514 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,2 min.

Ejemplo 23: ácido {3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 23a: ácido (4-{{[4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi) quinolein-3-il]metil}fenil} borónico.

20 Una mezcla de éster metílico del ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi} acético (0,89 g), peryodato sódico (1,7 g), acetato amónico (0,46 g), acetona (23 mL) y agua (11 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 41 horas. La mezcla se concentró a bajo volumen bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,70 g).

25 MS: ESI (+ve) (Método B): 464 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,5 min.

Preparación 23b: éster metílico del ácido {3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

30 Una mezcla de ácido (4-{{[4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi) quinolein-3-il]metil}fenil} borónico (0,1 g), 4-ciclopropil-1H-pirazol (0,047 g), acetato cuproso (0,078 g) y piridina (3 mL) fue calentada a 40° C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 7:3 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color verde pálido (0,09 g).

35 MS: ESI (+ve) (Método B): 526 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,5 min.

Preparación 23c: ácido {3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

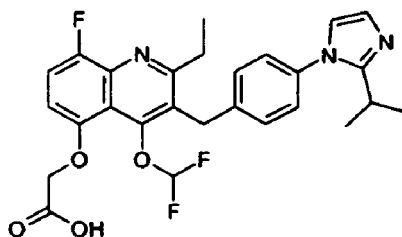
El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1e usando éster metílico del ácido {3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,57 (m, 2H); 0,84 (m, 2H); 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,74 (m, 1H); 2,86 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 4,36 (s, 2H); 4,88 (s, 2H); 7,00 (dd, J = 3,5, 8,7 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,32 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 8,18 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 512 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,9 min.

5 MS: ESI (+ve) (Método B): 512 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,2 min.

Ejemplo 24: ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)encil]quinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 24a: éster metílico del ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)encil]quinolein-5-iloxi} acético.

10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 23b usando ácido (4-[[4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)quinolein-3-il]metil]fenil)borónico y 2-isopropil-1H-imidazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 528 (M + H)⁺, tiempo de retención 2,7 min.

Preparación 24b: ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)encil]quinolein-5-iloxi} acético.

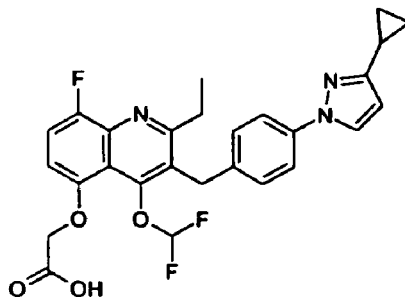
15 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1e usando éster metílico del ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)encil]quinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 6H); 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 2,80 (m, 3H); 4,42 (s, 2H); 4,89 (s, 2H); 6,94 (br s, 1H); 7,00 (dd, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,29 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,54 (dd, J = 8,9, 10,1 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 514 (M + H)⁺, tiempo de retención 7,2 min.

20 MS: ESI (+ve) (Método B): 514 (M + H)⁺, tiempo de retención 2,6 min.

Ejemplo 25: ácido {3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 25a: éster metílico del ácido {3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

25 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 23b usando ácido (4-[[4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)quinolein-3-il]metil]fenil)borónico y 5-ciclopropil-1H-pirazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 526 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,5 min.

Preparación 25b: ácido {3-[5-(3-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

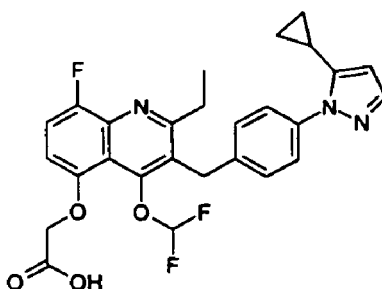
El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1e usando éster metílico del ácido {3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

5 1H NMR (DMSO-d6): δ 0,70 (m, 2H); 0,90 (m 2H); 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,95 (m, 1H); 2,86 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 4,36 (s, 2H); 4,89 (s, 2H); 6,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,01 (dd, J = 3,7, 8,8 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,30 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 512 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,9 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 512 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,2 min.

Ejemplo 26: ácido {3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.



10

Preparación 26a: éster metílico del ácido {3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 23b usando ácido (4-[[4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)quinolein-3-il]metil]fenil)borónico y 5-ciclopropil-1H-pirazol.

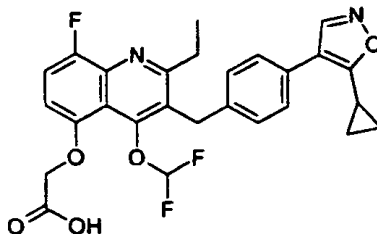
15 MS: ESI (+ve) (Método B): 526 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,4 min.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1e usando éster metílico del ácido {3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

20 1H NMR (DMSO-d6): δ 0,67 (m, 2H); 0,91 (m, 2H); 1,18 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,79 (m, 1H); 2,88 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 4,41 (s, 2H); 4,89 (s, 2H); 6,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,00 (dd, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,29 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,54 (m, 3H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 512 (+H)⁺, tiempo de retención 11,4 min.

Ejemplo 27: ácido {3-[4-(5-ciclopropilisoxazol-4-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.



25 Preparación 27a: éster metílico del ácido {3-[4-(5-ciclopropilisoxazol-4-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

Una mezcla de ácido (4-[[4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)quinolein-3-il]metil]fenil) borónico (0,15 g), 4-bromo-5-ciclopropil-isoxazol (0,24 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (0,027 g), hidrógeno carbonato sódico (0,082 g), 1,2-dimetoxietano (1,0 mL) y agua (0,4 mL), fue calentada a 85° C durante 2 horas. La

mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 mL), se neutralizó mediante la adición de solución acuosa 1,0 M de ácido clorhídrico (1,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 7:3 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,03 g).

5

MS: ESI (+ve) (Método B): 527 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,5 min.

Preparación 27b: ácido {3-[4-(5-ciclopropil-isoxazol-4-il)encil]-4-difluorometoxi- 2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

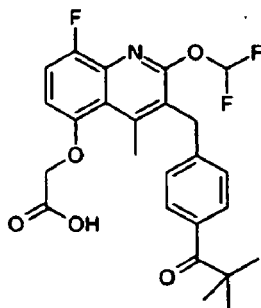
10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1e usando éster metílico del ácido {3-[4-(5-ciclopropilisoxazol-4-il)encil]-4-difluorometoxi- 2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,98 (m, 2H); 1,08 (m, 2H); 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,87 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 4,38 (s, 2H); 4,89 (s, 2H); 7,00 (dd, J = 3,8, 8,9 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,29 (t, J = 75 Hz, 1H); 7,51 (m, 3H); 8,77 (s, 1H).

15 MS: ESI (+ve) (Método A): 513 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,3 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 513 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,2 min.

Ejemplo 28: ácido {2-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)encil]-8 -fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 28a: S-terc-butil éster del ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropionil)encil]-3-oxotiobutírico.

20 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11a usando 1-(4-bromometilfenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona y S-terc-butil éster del ácido 3-oxotiobutírico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 349 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,4 min.

Preparación 28b: 2-[4-(2,2-dimetilpropionil)encil]-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

25 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11b usando S-terc-butil éster del ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropionil)encil]-3-oxotiobutírico y 3-amino-4-fluorofenol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 386 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,4 min.

Preparación 28c: 3-[4-(2,2-dimetilpropionil)encil]-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolein-2-ona.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11c usando 2-[4-(2,2-dimetilpropionil)encil]-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

30 MS: ESI (+ve) (Método B): 368 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,4 min.

Preparación 28d: éster metílico del ácido {3-[4-(2,2-dimetilpropionil)encil]-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi} acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 7a usando 3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolein-2-ona y éster metílico del ácido bromoacético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 440 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,7 min.

5 Preparación 28e: éster metílico del ácido {2-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 10c usando éster metílico del ácido {3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi} acético y clorodifluorometano.

MS: ESI (+ve) (Método B): 490 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,6 min.

Preparación 28f: ácido {2-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

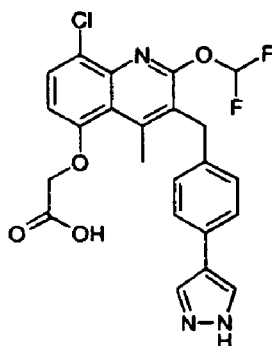
10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 1e usando éster metílico del ácido {2-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,24 (s, 9H); 2,88 (s, 3H); 4,27 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 6,93 (dd, J = 3,8, 8,8 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,48 (dd, J = 8,8, 9,9 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,85 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 476 (M + H)⁺, tiempo de retención 13,1 min.

15 MS: ESI (+ve) (Método B): 476 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,2 min.

Ejemplo 29: ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-[4-(1H-pirazol-4-il)bencil]quinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 29a: S-terc-butyl éster del ácido 2-(4-bromobencil)-3-oxotiobutírico.

20 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11a usando 1-bromo-4-bromometilbenceno y S-terc-butyl éster del ácido 3-oxotiobutírico.

MS: ESI (+ve) (Método B): Tiempo de retención 4,4 min.

Preparación 29b: 2-(4-bromobencil)-N-(2-cloro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11b usando S-terc-butyl éster del ácido 2-(4-bromobencil)-3-oxotiobutírico y 3-amino-4-clorofenol.

25 MS: ESI (+ve) (Método B): 397 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,4 min.

Preparación 29c: 3-(4-bromobencil)-8-cloro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolein-2-ona.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11c usando 2-(4-bromobencil)-N-(2-cloro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

MS: ESI (+ve) (Método B): 379 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,6 min.

Preparación 29d: terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-8-cloro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 7a usando 3-(4-bromobencil)-8-cloro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolein-2-ona y terc-butil éster del ácido bromoacético.

5 MS: ESI (+ve) (Método B): 493 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,5 min.

Preparación 29e: terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-8-cloro-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 10c usando terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-8-cloro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometano.

10 MS: ESI (+ve) (Método B): 543 (M + H)⁺, tiempo de retención 5,1 min.

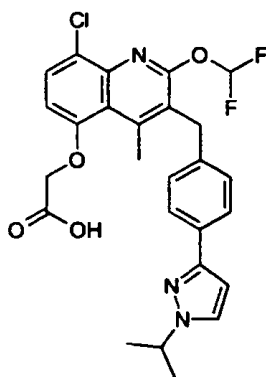
Preparación 29f: ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-[4-(1H-pirazol-4-il) bencil]quinolein-5-iloxi} acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 22b usando terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-8-cloro-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi] acético y ácido pirazol-4-borónico.

15 ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,89 (s, 3H); 4,19 (s, 2H); 4,86 (s, 2H); 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,90 (t, J = 72 Hz, 1H); 7,96 (br s, 1H); 13,01 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 474 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,0 min.

Ejemplo 30: ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



20 Preparación 30a: terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 22b usando terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-8-cloro-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi] acético y 1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 572 (M + H)⁺, tiempo de retención 5,0 min.

25 Preparación 30b: ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

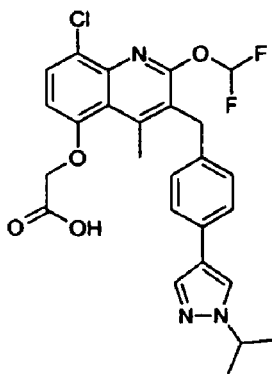
30 Una solución de terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi}acético (0,24 g) en tetrahidrofurano (5,0 mL) fue tratada con solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico (0,64 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla fue neutralizada mediante la adición de solución acuosa 1,0 M de ácido clorhídrico (0,64 mL) y después se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa preparativa dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,051 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 2,86 (s, 3H); 4,16 (s, 2H); 4,45 (m, 1H); 4,81 (s, 2H); 6,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,85 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 516 (M + H)⁺, tiempo de retención 13,3 min.

5 MS: ESI (+ve) (Método B): 516 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,3 min.

Ejemplo 31: ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)encil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 31a: terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)encil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 22b usando terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-8-cloro-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi] acético y 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 572 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,9 min.

15 Preparación 31b: ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)encil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

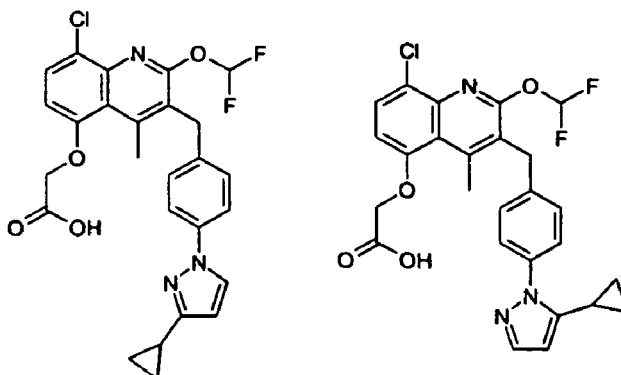
El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 30b usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)encil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 2,89 (s, 3H); 4,19 (s, 2H); 4,46 (m, 1H); 4,84 (s, 2H); 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,89 (t, J = 73 Hz, 1H); 8,12 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 572 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,8 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 572 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,1 min.

Ejemplos 32 y 33: ácido {8-cloro-3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi}acético y ácido {8-cloro-3-[4-(5-ciclopropil-pirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 32a y 33a: terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil [1,3,2] dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi}acético.

5 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 8a usando terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-8-cloro-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi] acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 590 (M + H)⁺, tiempo de retención 5,3 min.

Preparación 32b y 33b: terc-butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi}acético y terc-butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi}acético.

10 Los compuestos del título fueron preparados por el método de preparación 18a usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi}acético y 3-ciclopropil-1H-pirazol.

terc-Butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

15 MS: ESI (+ve) (Método B): 570 (M + H)⁺, tiempo de retención 5,1 min.

terc-Butil éster del ácido 8-cloro-3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético

MS: ESI (+ve) (Método B): 570 (M + H)⁺, tiempo de retención 5,0 min.

Preparación 32c: ácido {8-cloro-3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

20 Una solución de terc-butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético (0,11 g) en diclorometano (8,0 mL) fue tratada con ácido trifluoroacético (2,0 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con solución acuosa saturada de acetato sódico y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,034 g).

25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,70 (m, 2H); 0,89 (m, 2H); 1,94 (m, 1H); 2,90 (s, 3H); 4,22 (s, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,88 (t, J = 72 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 514 (M + H)⁺, tiempo de retención 13,6 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 514 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,4 min.

30 Preparación 33c: ácido {8-cloro-3-[4-(5-ciclopropil-pirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

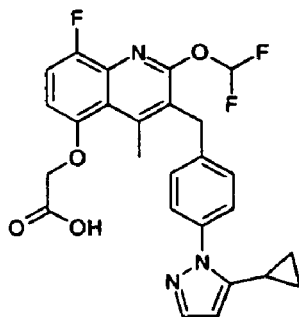
El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 32c usando terc-butil éster del ácido 8-cloro-3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,69 (m, 2H); 0,93 (m, 2H); 1,80 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 4,30 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 6,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,90 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 514 (M + H)⁺, tiempo de retención 13,0 min.

5 MS: ESI (+ve) (Método B): 514 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,3 min.

Ejemplo 34: ácido {3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 34a: 2-(4-bromobencil)-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11b usando S-terc-butil éster del ácido 2-(4-bromobencil)-3-oxotiobutírico y 3-amino-4-fluoro-fenol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 381 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,3 min.

Preparación 34b: 3-(4-bromobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolein-2-ona.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 11c usando 2-(4-bromobencil)-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

15 MS: ESI (+ve) (Método B): 363 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,4 min.

Preparación 34c: terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi] acético

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 7a usando 3-(4-bromobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolein-2-ona y terc-butil éster del ácido bromoacético.

20 MS: ESI (+ve) (Método B): 477 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,3 min.

Preparación 34d: terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi] acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 10c usando terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolein-5-iloxi] acético y clorodifluorometano.

25 MS: ESI (+ve) (Método B): 527 (M + H)⁺, tiempo de retención 5,1 min.

Preparación 34e: terc-butil éster del ácido {2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi} acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 8a usando terc-butil éster del ácido [3-(4-bromobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi] acético.

30 MS: ESI (+ve) (Método B): 574 (M + H)⁺, tiempo de retención 5,1 min.

Preparación 34f: ácido 4-(5-terc-butoxicarbonilmetoxi-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-3-ilmetil) borónico.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 23a usando terc-butil éster del ácido {2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)encil]quinolein-5-iloxi} acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 492 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,1 min.

5 Preparación 34 g: terc-butil éster del ácido {3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 18a usando ácido 4-(5-terc-butoxicarbonilmetoxi-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-3-ilmetil)borónico y 5-ciclopropil-1H-pirazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 554 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,8 min.

10 Preparación 34h: ácido {3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

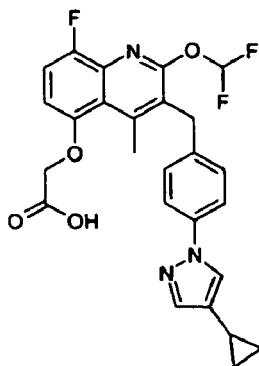
El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 32c usando terc-butil éster del ácido {3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

15 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,67-0,71 (m, 2H); 0,90-0,95 (m, 2H); 1,78-1,84 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 4,30 (s, 2H); 4,83 (s, 2H); 6,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 6,94 (dd, J = 4,0, 8,4 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,46-7,51 (m, 2H); 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 13,2 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 498 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,9 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 498 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,1 min.

Ejemplo 35: ácido {3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



20 Preparación 35a: terc-butil éster del ácido {3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 18a usando ácido 4-(5-terc-butoxicarbonilmetoxi-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-3-ilmetil)borónico y 4-ciclopropil-1H-pirazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 554 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,9 min.

25 Preparación 35b: ácido {3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

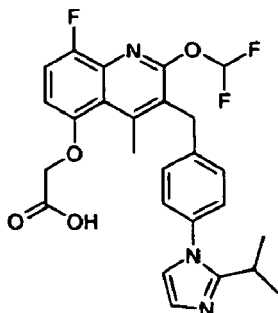
El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 32c usando terc-butil éster del ácido {3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,55-0,58 (m, 2H); 0,82-0,87 (m, 2H); 1,71-1,78 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 4,74 (s, 2H); 6,90 (dd, J = 4,0, 9,0 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,47 (dd, J = 9,0, 9,7 Hz, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,67 (d, 8,6 Hz, 2H); 7,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 8,18 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 498 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,4 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 498 (M + H) +, tiempo de retención 4,2 min.

Ejemplo 36: ácido {2-difluorometoxi-8-fluoro-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



5 Preparación 36a: terc-butil éster del ácido {2-difluorometoxi-8-fluoro-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 18a usando ácido 4-(5-terc-butoxicarbonil metoxi-2-difluorometoxi-8-fluoro-4 -metilquinolein-3-ilmetil)borónico y 2-isopropil-1H-imidazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 556 (M + H)+, tiempo de retención 3,1 min.

10 Preparación 36b: ácido {2-difluorometoxi-8-fluoro-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

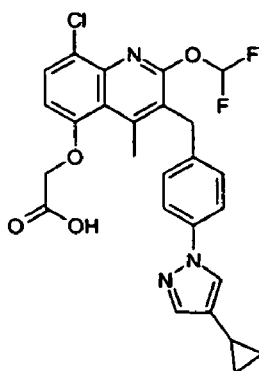
El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 32c usando terc-butil éster del ácido {2-difluorometoxi-8-fluoro-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

15 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 2,90 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 4,31 (s, 2H); 4,83 (s, 2H); 6,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 6,94 (dd, J = 4,1, 8,9 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 7,28-7,33 (m, 4H); 7,44 (dd, J = 8,9, 9,9 Hz, 1H); 7,88 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 500 (M + H)+, tiempo de retención 8,7 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 500 (M + H)+, tiempo de retención 2,7 min.

Ejemplo 37: ácido {8-cloro-3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



20 Preparación 37a: terc-butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi}acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 18a usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi}acético y 4-ciclopropil-1H-pirazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 570 (M + H) +, tiempo de retención 5,0 min.

Preparación 37b: ácido {8-cloro-3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluoro metoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

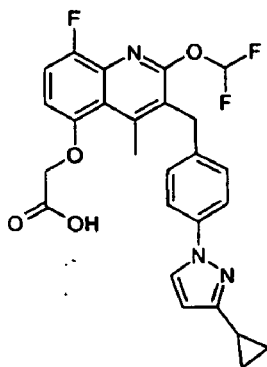
El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 32c usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,56 (m, 2H); 0,83 (m, 2H); 1,73 (s, 1H); 2,86 (s, 3H); 4,18 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 8,17 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 514 (M + H)⁺, tiempo de retención 13,7 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 514 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,1 min.

- 10 Ejemplo 38: ácido {3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 38a: terc-butil éster del ácido {3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

- 15 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 18a usando ácido 4-(5-terc-butoxi carbonilmetoxi-2-difluorometoxi-8-fluoro-4 -metilquinolein-3-ilmetil) borónico y 3-ciclopropil-1H-pirazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 554 (M + H) +, tiempo de retención 4,8 min.

Preparación 38b: ácido {3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

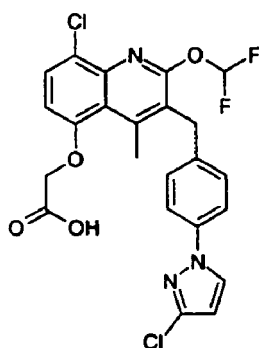
- 20 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 32c usando terc-butil éster del ácido {3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,55-0,58 (m, 2H); 0,82-0,87 (m, 2H); 1,71-1,78 (m, 1H); 2,91 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 4,74 (s, 2H); 6,90 (dd, J = 4,0, 9,0 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,47 (dd, J = 9,0, 9,7 Hz, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 8,18 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 498 (M + H) +, tiempo de retención 13,0 min.

- 25 MS: ESI (+ve) (Método B): 498 (M + H) +, tiempo de retención 4,2 min.

Ejemplo 39: ácido {8-cloro-3-[4-(3-cloropirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 39a: terc-butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(3-cloropirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi}acético.

5 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 18a usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)encil]quinolein-5-iloxi}acético y 3-cloro-1H-pirazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 564 (M + H) +, tiempo de retención 5,0 min.

Preparación 39b: ácido {8-cloro-3-[4-(3-cloropirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

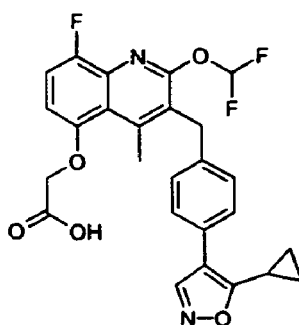
10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 32c usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(3-cloropirazol-1-il)encil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,91 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 6,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,68 (m, 3H); 7,88 (t, J = 72 Hz, 1H); 8,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H)

MS: ESI (+ve) (Método A): 508 (M + H) +, tiempo de retención 13,1 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 508 (M + H) +, tiempo de retención 4,4 min.

15 Ejemplo 40: ácido {3-[4-(5-ciclopropil-isoxazol-4-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 40a: 4-bromo-5-ciclopropil-isoxazol.

El compuesto del título fue preparado por el método descrito en la patente de EE.UU. n° 65629651.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,16 (m, 4H); 2,09 (m, 1H); 8,11 (s, 1H).

20 Preparación 40b: terc-butil éster del ácido {3-[4-(5-ciclopropil-isoxazol-4-il)encil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 27a usando ácido 4-(5-terc-butoxicarbonilmetoxi-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-3-ilmetil)borónico y 4-bromo-5-ciclopropil-isoxazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 555 (M + H) +, tiempo de retención 4,9 min.

Preparación 40c: ácido {3-[4-(5-ciclopropil-isoxazol-4-il)bencil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

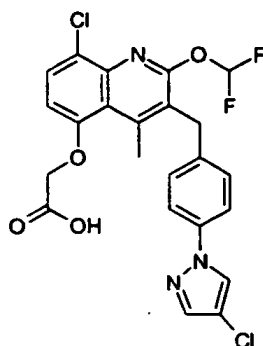
5 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 32c usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(3-cloropirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,98 (m, 2H); 1,08 (m, 2H); 2,28 (m, 1H); 2,91 (s, 3H); 4,26 (s, 2H); 4,83 (s, 2H); 6,94 (dd, J = 4,0, 8,9 Hz, 1H); 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,48 (dd, J = 8,9, 9,7 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,88 (t, J = 72 Hz, 1H); 8,77 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 499 (M + H) +, tiempo de retención 12,3 min.

10 MS: ESI (+ve) (Método B): 499 (M + H) +, tiempo de retención 4,2 min.

Ejemplo 41: ácido {8-cloro-3-[4-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 41a: terc-butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

15 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 18a usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi} acético y 4-cloro-1H-pirazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 564 (M + H) +, tiempo de retención 5,1 min.

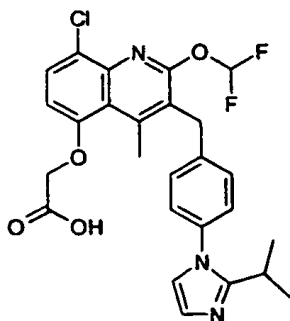
Preparación 41b: ácido {8-cloro-3-[4-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

20 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 32c usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-3-[4-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,90 (s, 3H); 4,26 (s, 2H); 4,86 (s, 2H); 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,89 (t, J = 72 Hz, 1H); 8,71 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 508 (M + H) +, tiempo de retención 13,7 min.

25 Ejemplo 42: ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.



Preparación 42a: terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi}acético.

5 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 18a usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi}acético y 2-isopropil-1H-imidazol.

MS: ESI (+ve) (Método B): 572 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,2 min.

Preparación 42b: ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

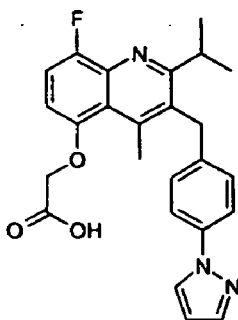
10 El compuesto del título fue preparado por el método de preparación 32c usando terc-butil éster del ácido {8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi} acético.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 6H); 2,92 (m, 4H); 4,31 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 6,88 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 6,97 (s, J = 8,6 Hz, 1H); 7,14 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 7,30 (s, 4H); 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,90 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 516 (M + H)⁺, tiempo de retención 8,3 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 516 (M + H)⁺, tiempo de retención 2,9 min.

15 Ejemplo 43: ácido [8-fluoro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 43a: mono[8-fluoro-4-metil-2-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,2-dihidroquinolein-5-il]éster del ácido fosfórico.

20 Una mezcla de 8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1H-quinolein-2-ona (1,1 g) y oxiclóruo de fósforo (9,1 mL) se calentó mediante irradiación con microondas a 110° C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo fundente (100 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (1,2 g).

Preparación 43b: 2-cloro-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein- 5-ol.

25 Una mezcla de mono[8-fluoro-4-metil-2-oxo-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1,2-dihidroquinolein-5-il]éster del ácido fosfórico (0,34 g), fosfato potásico (0,88 g) y N,N-dimetilformamida (8,0 mL) se calentó mediante irradiación con microondas a 200° C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con

una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 1:1 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,11 g).

1H NMR (DMSO-d₆): δ 2,89 (s, 3H); 4,41 (s, 2H); 6,51 (d, J = 1,8, 2,5 Hz, 1H); 6,90 (dd, J = 4,4, 8,6 Hz, 1H); 7,21 (m, 2H); 7,41 (dd, J = 8,6, 10,1 Hz, 1H); 7,71 (dd, J = 0,5, 1,8 Hz, 1H); 7,74 (m, 2H); 8,42 (dd, J = 0,8, 2,5 Hz, 1H); 10,5 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 368 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,7 min.

Preparación 43c: 8-fluoro-2-isopropenil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol.

Una mezcla de 2-cloro-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol (0,22 g), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (0,23 mL), fosfato potásico monohidrato (0,68 g) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL) se purgó con argón durante 20 minutos, y luego se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,048 g), y la mezcla se calentó a 90° C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua (5,0 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (5,0 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 1:1 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,082 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 374 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,3 min.

Preparación 43d: 8-fluoro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol.

Una mezcla de 8-fluoro-2-isopropenil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol (0,13 g), hidróxido de paladio (0,047 g) y metanol (3,4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 1:1 en volumen) dio el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,077 g).

1H NMR (DMSO-d₆): δ 1,19 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 2,81 (s, 3H); 3,37 (m, 1H); 4,32 (s, 2H); 6,51 (dd, J = 1,8, 2,5 Hz, 1H); 6,77 (dd, J = 4,4, 8,5 Hz, 1H); 7,12 (m, 2H); 7,26 (dd, J = 8,6, 10,3 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 0,5, 1,7 Hz, 1H); 7,74 (m, 2H); 8,42 (dd, J = 0,5, 2,5 Hz, 1H); 10,1 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 376 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,9 min.

Preparación 43e: éster metílico del ácido [8-fluoro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

Una mezcla de 8-fluoro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol (0,066 g), carbonato potásico (0,073 g) y N,N-dimetilformamida (0,35 mL) fue tratada con bromoacetato de metilo (0,020 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (3,0 mL) y agua (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3×5 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua (2,0 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (2,0 mL), y se secaron sobre sulfato de magnesio. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 1:1 en volumen), dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,079 g).

1H NMR (DMSO-d₆): δ 1,20 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 2,84 (s, 3H); 3,37 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,37 (s, 2H); 4,94 (s, 2H); 6,51 (dd, J = 1,8, 2,5 Hz, 1H); 6,90 (dd, J = 4,1, 8,9 Hz, 1H); 7,13 (m, 2H); 7,38 (dd, J = 8,7, 10,0 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 0,5, 1,8 Hz, 1H); 7,74 (m, 2H); 8,42 (dd, J = 0,6, 2,5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 448 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,5 min.

Preparación 43f: ácido [8-fluoro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

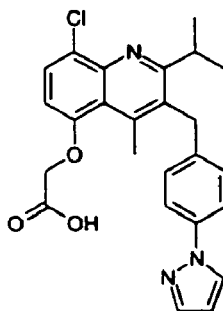
Una solución de éster metílico del ácido [8-fluoro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,062 g) en tetrahidrofurano (0,70 mL) y agua (0,70 mL) se trató con hidróxido de litio (0,033 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 24 horas, la mezcla se trató con más hidróxido de litio (0,033 g) y la agitación continuó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0° C, se acidificó con solución acuosa 1,0 M de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (3×5,0 mL). Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2,0 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida.

La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa preparativa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua (40:60 a 19:1 en volumen), dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,015 g).

5 1H NMR (DMSO-d₆): δ 1,20 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 2,85 (s, 3H); 3,36 (m, 1H); 4,37 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 6,51 (dd, J = 1,8, 2,5 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 4,1, 8,8 Hz, 1H); 7,13 (m, 2H); 7,38 (dd, J = 8,7, 10,1 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 0,5, 1,7 Hz, 1H); 7,74 (m, 2H); 8,42 (dd, J = 0,6, 2,5 Hz, 1H); 13,1 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 434 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,8 min.

Ejemplo 44: ácido [8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



Preparación 44a: mono[2,8-dicloro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein- 5-il]éster del ácido fosfórico.

10 Una mezcla de 8-cloro-5-hidroxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil)-1H-quinolein-2-ona (1,4 g) y oxiclورو de fósforo (20 mL) se calentó mediante irradiación con microondas a 110° C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo fundente (100 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (0,92 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 464 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,4 min.

15 Preparación 44b: 8-cloro-2-isopropenil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol.

20 Una mezcla de mono-[2,8-dicloro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-il]éster del ácido fosfórico (0,92 g), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (0,75 mL), fosfato potásico monohidrato (2,3 g) y N,N-dimetil formamida (10 mL) se purgó con argón durante 20 minutos, y luego se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,080 g). La mezcla resultante fue calentada a 90° C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 1:1 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,26 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 390 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,9 min.

Preparación 44c: 8-cloro-2-isopropenil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol.

30 Una mezcla de 8-cloro-2-isopropenil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol (0,26 g), acetato de etilo (10 mL), metanol (5,0 mL) e hidróxido de paladio (0,05 g) se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 0:1 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,21 g).

35 1H NMR (CDCl₃): δ 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 2,77 (s, 3H); 4,32 (s, 2H); 6,47 (m, 1H); 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,53 (m, 3H); 7,74 (m, 1H); 7,88 (dd, J = 0,6, 2,5 Hz, 1H).

Preparación 44d: éster metílico del ácido [8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

Una mezcla de 8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol (0,10 g), acetona (3,0 mL), carbonato potásico (0,035 g) y éster metílico del ácido bromoacético (0,025 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20

horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (10:0 a 8:2 en volumen) dio el compuesto del título como un aceite incoloro (0,087 g).

5 MS: ESI (+ve) (Método B): 464 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,63 min.

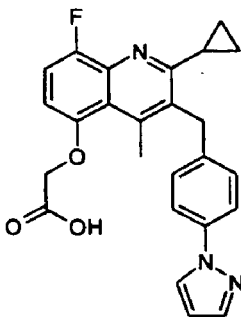
Preparación 44e: ácido [8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

Una solución de éster metílico del ácido [8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético (0,087 g) en tetrahidrofurano (3,0 mL) y solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el pH se ajustó en 4 mediante la adición de solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico (3 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano, acetato de etilo y ácido fórmico (1:0:0:0,001 a 0:1:0:0,001 en volumen) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,06 g).

15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 2,80 (s, 3H); 3,31 (m, 1H); 4,31 (s, 2H); 4,74 (s, 2H); 6,41 (t, J = 2,1 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 450 (M + H)⁺, tiempo de retención 13,6 min.

Ejemplo 45: ácido [2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.



20

Preparación 45a: 2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol.

Una mezcla de 2-cloro-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol (0,26 g), ácido ciclopropilborónico (0,12 g), carbonato de cesio (0,92 g), dioxano (5,7 mL) y agua (1,4 mL) se purgó con argón, y luego se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,058 g). La mezcla fue calentada a 90° C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5,0 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 3:2 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,061 g).

30 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 2H); 1,08 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,83 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 6,51 (dd, J = 1,8, 2,5 Hz, 1H); 6,73 (dd, J = 4,6, 8,6 Hz, 1H); 7,20 (m, 2H); 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 0,5, 1,8 Hz, 1H); 7,74 (m, 2H); 8,42 (dd, J = 0,5, 2,5 Hz, 1H); 10,1 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 374 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,7 min.

35 Preparación 45b: éster metílico del ácido [2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético.

Una mezcla de 2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol (0,040 g), carbonato potásico (0,044 g) y N,N-dimetilformamida (0,21 mL) fue tratada con bromoacetato de metilo (0,011 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL), y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una

40

mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 3:2 en volumen) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,034 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 446 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,2 min.

Preparación 45c: ácido [2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ilo] acético.

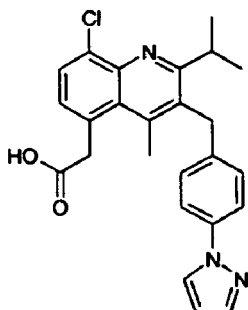
5 Una solución de éster metílico del ácido [2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ilo] acético (0,034 g) en tetrahidrofurano (0,19 mL) y agua (0,19 mL) fue tratada con hidróxido de litio (0,037 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, se enfrió a 0° C y se acidificó mediante la adición de solución acuosa 1,0 M de ácido clorhídrico. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (0,022 g).

10 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,87 (m, 2H); 1,05 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 6,46 (dd, J = 1,8, 2,6 Hz, 1H); 6,77 (dd, J = 4,2, 8,8 Hz, 1H); 7,16 (m, 2H); 7,29 (dd, J = 8,8, 10,1 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,70 (m, 2H); 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 13,10 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 432 (M + H)⁺, tiempo de retención 11,5 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 432 (M + H)⁺, tiempo de retención 3,8 min.

15 Ejemplo 46: ácido [8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-il] acético.



Preparación 46a: 8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico.

20 Una mezcla de 8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol (0,1 g), diclorometano (3,0 mL) y trietilamina (0,11 mL) a 0° C fue tratada con anhídrido trifluorometanosulfónico (0,064 mL), y la mezcla resultante se agitó a 0° C durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0° C, se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (5,0 mL) y se extrajo con diclorometano. Los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,075 g).

25 MS: ESI (+ve) (Método B): 524 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,9 min.

Preparación 46b: éster metílico del ácido [8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-il] acético.

30 Una mezcla de 8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (0,075 g), terc-butyl-(1-metoxiviniloxi)dimetilsilano (0,063 mL), acetato de litio (0,029 g) y tetrahidrofurano (2,0 mL) se purgó con argón durante 30 minutos, y luego se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,017 g). La mezcla se agitó a 70° C durante cuatro días, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (10:0 a 2:8 en volumen) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,042 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 448 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,5 min.

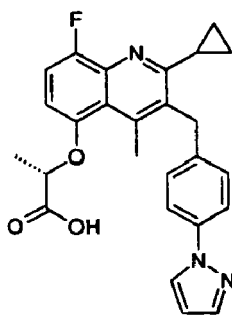
35 Preparación 46c: ácido [8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-il] acético.

Una solución de éster metílico del ácido [8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-il] acético (0,04 g) en tetrahydrofurano (3,0 mL) fue tratada con solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,3 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el pH se ajustó en 4 mediante la adición de solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico (3,0 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa preparativa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua (5:95 a 98:2 en volumen) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,024 g).

5
10
1H NMR (DMSO-d₆): δ 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 6H); 2,66 (s, 3H); 3,36 (m, 1H); 4,21 (s, 2H); 4,36 (s, 2H); 6,51 (m, 1H); 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,73 (m, 2H); 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 434 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,7 min.

Ejemplo 47: ácido (S)-2-[2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-il bencil) quinolein-5-iloxi] propiónico.



15 Preparación 48a: éster metílico del ácido (S)-2-[2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] propiónico.

Una mezcla de 2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-ol (0,064 g), N,N-dimetilformamida (0,86 mL), carbonato potásico (0,071 g) y éster metílico del ácido (R)-2-cloropropiónico (0,032 g) se agitó a 40° C durante 3 días. La mezcla se enfrió a 0° C, se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Los extractos reunidos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (0:1 a 4:6 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,033 g).

20

MS: ESI (+ve) (Método B): 460 (M + H)⁺, tiempo de retención 4,4 min.

25 Preparación 48b: ácido (S)-2-[2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] propiónico.

Una solución de éster metílico del ácido (S)-2-[2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] propiónico (0,033 g) en tetrahydrofurano (0,18 mL) y agua (0,18 mL) fue tratada con hidróxido de litio (0,018 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 0° C, se diluyó con agua (10 mL) y se acidificó mediante la adición de solución acuosa 1,0 M de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,023 g).

30

1H NMR (DMSO-d₆): δ 0,88 (m, 2H); 1,05 (m, 2H); 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 2,26 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 4,93 (q, J = 6,7 Hz, 1H); 6,47 (dd, J = 1,8, 2,6 Hz, 1H); 6,67 (dd, J = 4,1, 8,8 Hz, 1H); 7,17 (m, 2H); 7,28 (dd, J = 8,8, 10,1 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,71 (m, 2H); 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 13,2 (br s, 1H).

35 MS: ESI (+ve) (Método A): 446 (M + H)⁺, tiempo de retención 12,0 min.

Métodos Biológicos.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) fueron ensayados usando los métodos de ensayo biológico que siguen, para determinar su capacidad para desplazar la PGD₂ del receptor CRTH₂ y su capacidad para antagonizar los efectos funcionales de la PGD₂ en el receptor CRTH₂ en sistema de células completas.

Ensayo de unión de radioligando.

El ensayo de unión del receptor se realiza en un volumen final de 200 μ L de tampón de unión [BES 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, cloruro de manganeso 10 mM, 0,01% de BSA] y [3H]-PGD2 1 nM (Amersham Biosciences UK Ltd). Los ligandos se añaden en tampón para ensayo que contiene una cantidad de DMSO (1% en volumen). La unión total se determina usando 1% en volumen de DMSO en tampón para ensayo, y la unión no específica se determina usando 10 μ M de PGD2 sin marcar (Sigma). Membranas de células de riñón embrionarias humanas (HEK) (3,5 μ g) que expresan el receptor CRTH2 se incuban con 1,5 mg de esferas de aglutinina de germen de trigo SPA y [3H]-PGD2 1 nM (Amersham Biosciences UK Ltd), y la mezcla se incuba durante 3 horas a temperatura ambiente. La [3H]-PGD2 unida se detecta usando un contador de centelleo de líquidos Microbeta TRILUX (Perkin Elmer). El valor de IC50 del compuesto se determina usando una curva de respuesta a la dosis de 6 puntos por duplicado con una serie de dilución de compuesto semi-logarítmica. Los cálculos de IC50 se realizan usando Excel y XLfit (Microsoft), y este valor se usa para determinar un valor de Ki para el compuesto de ensayo usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Ensayo de GTP γ S

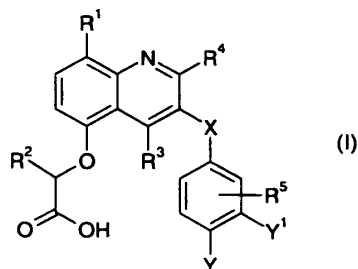
El ensayo de GTP γ S se realiza en un volumen final de 200 μ L de tampón para ensayo (20 mM HEPES pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, 10 μ g/mL de saponina). Las concentraciones de DMSO se mantienen constantes en 1% en volumen. Membranas de células de riñón embrionarias humanas (HEK) (3,5 μ g) que expresan el receptor CRTH2 se incuban con los compuestos durante 15 min a 30° C antes de la adición de PGD2 (30 nM de concentración final) y GTP (10 μ M de concentración final). Las soluciones de ensayo se incuban después durante 30 minutos a 30° C, seguido por la adición de [35S]-GTP γ S (0,1 nM de concentración final). La placa de ensayo se agita después y se incuba durante 5 minutos a 30° C. Finalmente, las esferas SPA (Amersham Biosciences, UK) se añaden a una concentración final de 1,5 mg por pocillo y la placa se agita y se incuba durante 30 minutos a 30° C. La placa sellada se centrifuga a 1000 X g durante 10 minutos a 30° C y el [35S]-GTP γ S final se detecta en un contador de centelleo Microbeta (Perkin Elmer). El valor de IC50 del compuesto se determina usando una curva de respuesta a la dosis de 6 puntos por duplicado con una serie de dilución de compuesto semi-logarítmica. Los cálculos de IC50 se realizan usando Excel y XLfit (Microsoft), y este valor se usa para determinar un valor de Ki para el compuesto de ensayo usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Resultados biológicos:

Los compuestos de los Ejemplos anteriores fueron ensayados en los ensayos de unión de radioligando en CRTH2 y funcional de GTP γ S, descritos anteriormente; los compuestos tienen todos ellos valores de IC50 menores que 1 μ M en ambos ensayos. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tenía un valor de IC50 de 5,4 nM en el ensayo de unión de radioligando a CRTH2, y el compuesto del Ejemplo 2 tenía un valor de IC50 de 6,3 nM en ese ensayo.

REIVINDICACIONES

1ª. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente:



en la que:

5 R1 es halógeno o ciano;

R2 es hidrógeno o metilo;

R3 y R4 son independientemente -OR6, alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

R5 es hidrógeno o halógeno;

10 R6 es alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6, estando cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

X es -CH2-, -S-, o -O-;

15 uno de los grupos Y e Y1 es hidrógeno y el otro es OR6, -C(=O)R7, NR8SO2R6 o un grupo heterocíclico elegido entre furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazano, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno; ciano; alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; hidroxilo; alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquilo C1-C6 -O-CH2-, alquilo C1-C6-O-CH(RX)- y alquilo C1-C6-O-C(RX RY)- en el que la parte de alquilo C1-C6 está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halógeno; NH2 C(=O)-; RXNHC(=O)-; RX RY NC(=O)-; RX RY NS(=O)2-; RX NHS(=O)2-; NH2 S(=O)2-; NH2-; RX NH-; RX RY N-; RX S(=O)2-; RX C(=O)-; RX S(=O)2 NH-; RX S(=O)2 N RY-; RX C(=O)NH- y RX C(=O)N(RY)-; en la que RX y RY son independientemente alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C6, siendo cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o RX y RY, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, forman un anillo amino cíclico;

20

25

R7 es alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6 estando cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno; ciano; alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; hidroxilo; alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquilo C1-C6-O-CH2-, alquilo C1-C6-O-CH(RX)- y alquilo C1-C6-O-C(RX RY)- en el que la parte alquilo C1-C6 está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halógeno; NH2C(=O)-; RX NHC(=O)-; RX RY NC(=O)-; RX RY NS(=O)2-; RX NHS(=O)2-; NH2 S(=O)2-; NH2-; RX NH-; RX RY N-; RX S(=O)2-; RX C(=O)-; RX S(=O)2 NH-; RX S(=O)2 N RY-; RX C(=O)NH- y RX C(=O)N(RY)-; en la que RX y RY son independientemente alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C6, estando cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o RX y RY cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un anillo cíclico amino; y

30

35

R8 es hidrógeno, alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

2ª. Un compuesto según la reivindicación 1ª en el que R1 es fluoro o cloro.

3ª. Un compuesto según la reivindicación 1ª o la reivindicación 2ª, en el que uno de los grupos R3 y R4 es metilo, etilo o isopropilo, y el otro es metilo o difluorometoxi.

4ª. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X es –CH2–.

5ª. Un compuesto según la reivindicación 1ª, en el que R1 es cloro o fluoro, R2 es hidrógeno o metilo, R3 es metilo o difluorometoxi, R4 es etilo, isopropilo o difluorometoxi, R5 es hidrógeno, fluoro o cloro, uno de los grupos Y e Y1 es hidrógeno y el otro es pirimidin-2-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, isoxazol-4-ilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, ciclopropilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, Z–O–CH2–, Z–O–CH(RX)– y Z–O–C(RX RY)–, NH2C(=O)–; RXNHC(=O)–; RXRYNC(=O)–; RXRYNS(=O)2–; RX NHS(=O)2–; NH2 S(=O)2–; NH2–; RX NH–; RX RY N–; RX S(=O)2–; RX C(=O)–; RX S(=O)2NRY–; RX S(=O)2 NRY–; RX C(=O)NH– y RX C(=O)N(RY)–; en donde Z se elige entre metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, y ciclopropilo, y RX y RY are independientemente metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, o ciclopropilo, o RX y RY, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, forman un anillo morfolino, piperidinilo, o piperazinilo, estando este último opcionalmente N-sustituido con metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo.

6ª. Un compuesto según la reivindicación 1ª, que es uno cualquiera de los siguientes:

ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-oxazol-2-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-metoxibencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [4-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilaminobencil)-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [3-(4-acetilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)bencil]quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-tiazol-2-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-pirimidin-2-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-2-etilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-2-metoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-isobutirilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(4-pirazol-1-il-bencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-trifluorometoxibencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [3-[4-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-3-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [4-difluorometoxi-8-fluoro-2-isopropil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)bencil]quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [3-[4-(5-ciclopropilisoxazol-4-il)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [2-difluorometoxi-3-[4-(2,2-dimetilpropionil)bencil]-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-4-metil-3-[4-(1H-pirazol-4-il)bencil]quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-3-[4-(3-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-3-[4-(5-ciclopropil-pirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [3-[4-(5-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-3-[4-(4-ciclopropilpirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [3-[4-(3-ciclopropilpirazol-il)bencil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-3-[4-(3-cloropirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [3-[4-(5-ciclopropil-isoxazol-4-il)bencil]-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-3-[4-(4-cloropirazol-1-il)bencil]-2-difluorometoxi-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-[4-(2-isopropilimidazol-1-il)bencil]-4-metilquinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-fluoro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi] acético
 ácido [8-cloro-2-isopropil-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-il] acético

ácido (S)-2-[2-ciclopropil-8-fluoro-4-metil-3-(4-pirazol-1-ilbencil) quinolein-5-iloxi]propiónico.

7^a. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en mezcla con un vehículo o excipiente aceptable farmacéuticamente.

8^a. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, para ser usado en terapia.

5 9^a. Un compuesto según la reivindicación 8^a, para su uso en el tratamiento de una condición elegida entre asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias y rinobronquitis alérgica.

10^a. Un compuesto según la reivindicación 8^a, para ser usado en el tratamiento de una condición elegida entre soriasis, dermatitis atópica y no atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y enfermedad del intestino irritable.